

## 2 Zielsetzung

Diabetes mellitus Typ 2 hat mittlerweile Ausmaße einer Epidemie erreicht. Die Inzidenz ist steigend, aktuelle therapeutische Optionen reichen nicht aus, um die Erkrankung suffizient zu kontrollieren. Pankreatische Inselhormone und ihre korrespondierenden Rezeptoren kontrollieren den Glukosehaushalt und spielen eine Rolle für die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2. Vor diesem Hintergrund werden die kürzlich entwickelten Modulatoren von Insulin-, Glukagon- und Somatostatinrezeptoren im experimentellen Ansatz angewendet, um alternative Therapieoptionen für den Diabetes mellitus Typ 2 und die Adipositas zu entwickeln. Es ergeben sich folgende Untersuchungsziele:

1. **Charakterisierung der Wirkung niedermolekularer Insulinrezeptor-Aktivatoren in Tiermodellen des Diabetes mellitus Typ 2.** Im Vordergrund steht die Evaluierung der Effekte oral bioverfügbarer Insulinrezeptor-Aktivatoren auf die Hyperglykämie, Insulinresistenz und Gewichtsentwicklung in Tiermodellen mit Diät-induzierter Adipositas und diätetisch-pharmakologisch-induziertem Diabetes mellitus Typ 2.
2. **Charakterisierung der *in vivo* Interaktion der Glukagonrezeptor-Antagonisten mit den Rezeptoren der Zielzellen.** Hierbei werden oral-bioverfügbare nichtpeptiderge Glukagonrezeptor-Antagonisten in gesunden und diabetischen Mäusen eingesetzt. Die die Ligand-Rezeptor-Interaktion wird dargestellt und ihr Effekt auf die Glukosekonzentration gemessen.
3. **Identifikation von Somatostatinrezeptor-Subtypen, die für die Regulation der Sekretion pankreatischer A- und B-Zellen bedeutsam sind. Überprüfung ihrer therapeutischen Eignung in Modellen des Diabetes mellitus Typ 2 sowie Charakterisierung potentieller Nebenwirkungen.** Die Funktion des endokrinen Pankreas wird in Tieren mit einer Deletion des Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2 und 5 charakterisiert. Darüber hinaus werden die Wirkungen von Somatostatinrezeptor-selektiven Agonisten auf die Determinanten der diabetogenen Stoffwechsellage in Tiermodellen des Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.