

6. SUMMARY

The objective of this comparative study was to investigate factors responsible for the higher blood glucose levels in camels as compared to sheep, horses and ponies

In the first series of experiments, an intravenous glucose tolerance test was carried out using 4 camels, 4 sheep and 4 ponies by infusing intravenously glucose ($1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ BW}$ in 3 min). Seventeen heparinized blood samples were taken at intervals before and within 6 hr after glucose infusion and analyzed for glucose, insulin and non-esterified fatty acids (NEFA). Basal plasma glucose values were higher in camels ($7.1 \pm 0.3 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) than in sheep ($3.4 \pm 0.2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) and ponies ($4.2 \pm 0.4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$). The rate of glucose elimination from plasma was markedly lower in camels ($0.270 \pm 0.018 \text{ hr}^{-1}$) than in sheep ($0.840 \pm 0.036 \text{ hr}^{-1}$) and ponies ($0.858 \pm 0.084 \text{ hr}^{-1}$). The insulin response after glucose infusion was more pronounced in sheep and ponies than in camels. Levels of NEFA in plasma dropped 30 min after the infusion of glucose in all species, however, NEFA levels decreased slower in camels than in sheep and ponies.

In the second series of *in vitro* experiments the antilipolytic effect of bovine, ovine, equine and porcine insulins on isolated adipocytes from 3 camels and 6 sheep was studied. Lipolysis was stimulated by adding norepinephrine and adenosine deaminase. Bovine, ovine, equine and porcine insulin inhibited lipolysis in sheep adipocytes by 25 %, lipolysis in camel adipocytes was not influenced. No differences were obvious between the different species-specific insulins.

In the third series of experiments euglycemic hyperinsulinemic clamps were conducted using 4 camels, 5 sheep, 5 horses and 5 ponies to study insulin actions on glucose metabolism and lipolysis. Insulin was infused as a primed-continuous infusion for 2 h. A prime dose ($90 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ BW}$) was given in 10 min, the continuous infusion was applied at a constant rate ($6 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) for 110 min. Sterile glucose solution was infused simultaneously using a second infusion pump at variable infusion rates to maintain the basal blood glucose concentration. Blood samples were taken every 5 min during the insulin-infusion period to monitor the blood glucose levels.

The steady-state glucose infusion rate (SSGIR) was two to three times higher in sheep ($18.6 \pm 1.3 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) compared to camels ($6.1 \pm 1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), horses ($8.6 \pm 1.1 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) and ponies ($7.2 \pm 0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). No difference between the latter three species were found. On the basis of metabolic body weight, the SSGIR was nearly two times higher in sheep ($54.2 \pm 3.8 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{0.75} \cdot \text{min}^{-1}$) than in camels ($30.5 \pm 5.6 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{0.75} \cdot \text{min}^{-1}$) and ponies ($26.2 \pm 2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{0.75} \cdot \text{min}^{-1}$), but similar to that of horses ($41.8 \pm 5.3 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{0.75} \cdot \text{min}^{-1}$). The maximal plasma insulin concentration during the insulin infusion was higher in camels than in sheep, horses and ponies. The rate of plasma insulin removal from plasma was

lower in camels ($1.14 \pm 0.12 \text{ hr}^{-1}$) than in sheep ($2.26 \pm 0.17 \text{ hr}^{-1}$) horses ($1.88 \pm 1.40 \text{ hr}^{-1}$) and ponies ($2.06 \pm 0.24 \text{ hr}^{-1}$). No significant differences between the latter three species in respect to insulin removal from plasma were found. Basal plasma NEFA levels were considerably lower in camels ($187 \pm 20 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) and sheep ($512 \pm 74 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) than in horses ($1386 \pm 184 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) and ponies ($1157 \pm 78 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). In all species the concentrations of plasma NEFA dropped significantly 10 - 30 min after starting the insulin infusion. However, the rate of NEFA reduction was faster in sheep than in camels, horses and ponies.

In conclusion, the results indicate that the considerably higher blood glucose concentration in camels compared to ruminants seems to be due to a reduced insulin action in camels compared to these species. Surprisingly, the study indicated that the insulin action is markedly lower in horses and ponies compared to sheep and findings in equines are comparable to that of camels. To further study the insulin resistance in camels, horses and ponies, factors such as number of insulin receptors and receptor affinity in addition to subcellular distribution of GLUT-4 protein should be investigated.

7. ERWEITERTE ZUSAMMENFASSUNG

Barakat E. M. Elmahdi

Vergleichende Aspekte des Glukosestoffwechsels von Kamelen, Schafen, Pferden und Ponys

Der Blutglukosespiegel von domestizierten Wiederkäuern liegt mit 2.5 bis 3.5 mmol · l⁻¹ deutlich niedriger als bei monogastrischen Tieren mit 4.5 bis 5.5 mmol · l⁻¹. Als eine Ursache dafür wird die mikrobielle Vergärung der diätetischen Kohlenhydrate zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA), hauptsächlich Azetat, Propionat und Butyrat, in den Vormägen angenommen. Dadurch steht im Darmtrakt nur wenig Glukose zur Resorption zur Verfügung (BERGMAN et al. 1974, BROCKMAN 1993). Kamele verfügen über ein ähnliches Prinzip der Vormagenfermentation (HÖLLER et al. 1989, ENGELHARDT et al. 1992), doch ist ihr Blutglukosespiegel mit 5.5 bis 7.0 mmol · l⁻¹ deutlich höher als der von Wiederkäuern (Al-ALI et al. 1988, DAHLBORN et al. 1991, FAYE et al. 1995). Diese Werte ähneln denen der meisten monogastrischen Tiere oder übersteigen sie sogar. Auch bei den Neuwelt-Kamelen (Lama, Vicuña, Guanaco, Alpaca) findet man mit 6.3 bis 6.8 mmol · l⁻¹ ähnlich hohe Blutglukosespiegel (HOCHACHK et al. 1987, WENSVOORT et al. 1996). Der physiologische Hintergrund dieser hohen Blutglukosespiegel und die Mechanismen der Glukose-Homöostase bei den Kamelen sind unklar.

Ziel der vorliegenden vergleichenden Studie war die Untersuchung von Faktoren, die für die höheren Blutglukosespiegel bei den Kamelen verglichen mit Schafen, Pferden und Ponys verantwortlich sein könnten.

Der Glukosepool besteht aus der freien Glukose der extrazellulären Flüssigkeit. Die Größe des Glukosepools wird durch die Kinetiken von Glukoseproduktion und Glukose-Utilisation beeinflusst. So könnte der höhere Glukosepool in den Kamelen, gegenüber den Wiederkäuern, entweder auf einer erhöhten hepatischen Produktion von Glukose beruhen oder durch eine geringere Utilisation durch das Kamelgewebe bedingt sein.

Dazu wurden die folgenden Fragen untersucht:

1. Ist die Rate der Glukose-Utilisation in den Kamelen niedriger und/oder ist der Energiemetabolismus von Kamelen verglichen mit Schafen und Equiden weniger glukose-abhängig?

- 2 Ist die Rate der hepatischen Glukoseproduktion bei den Kamelen hoher verglichen mit Schafen und Equiden ?
- 3 Sind die Kamele weniger insulinempfindlich und/oder reagieren sie weniger stark auf Insulin als Equiden ?

Material und Methoden

Drei Reihen von Experimenten wurden wie folgt durchgeführt

1. Intravenöser Glukosetoleranz-Test (IVGTT)

Das Ziel dieses Experimentes war der Vergleich des Glukoseverbrauches, der Insulin-Antwort und der Änderungen in der Konzentration von nicht veresterten Fettsäuren (NEFA) im Plasma nach einer hohen intravenösen Glukosegabe ($1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ BW}$ innerhalb von 3 Minuten)

Versuchstiere

Durchgeführt wurde die Untersuchung mit vier weiblichen, nicht tragenden, nicht laktierenden Schafen (Schwarzkopf), vier männlichen, kastrierten Shetland Ponys und vier Kamelen. Die Gruppe der Kamele bestand aus zwei weiblichen Tieren (F_1 -Mischlingen aus *Bactrianus Camelus* und *Dromedarius Camelus*) und zwei kastrierten männlichen Tieren (*Bactrianus Camelus*). Die Tiere wurden in Hannover, Deutschland, an der Tierärztlichen Hochschule gehalten. Schafen und Ponys wurde Heu von mittlerer Qualität zweimal täglich entsprechend dem Erhaltungsbedarf gefüttert. Die Kamele erhielten zusätzlich 1000 g Haferkonzentrat pro Tag. Wasser und Lecksteine standen ad lib. für alle Tiere zur Verfügung.

Versuchsdurchführung

Am Tag vor dem Experiment wurde den Tieren ein Teflon-Venendauerkatheter (Vygonüle T. 27 x 80mm bei Kamelen, Vygonüle T. 21 x 60 mm für Schafe und Ponys, Heiland, Hamburg) in eine Jugularvene eingesetzt. Nach einer 16- bis 20-stündigen Hungerperiode wurde ein IVGTT um 8:30 Uhr des folgenden Tages durchgeführt. Nach Entnahme und Heparinisierung einer Blutprobe (Sarstedt Monovette Lithium-heparine, Heiland, Hamburg) für die Ermittlung der basalen Plasmawerte wurde sterile Glukoselösung mit einer Konzentration von $100 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$

BW (40 % w/v) für drei Minuten durch den venösen Katheter mit einer Peristaltikpumpe (BVP-SB 3, Ismatec, Zurich) infundiert. Nach Spülen des Katheters mit 20 ml 0,9%iger NaCl-Lösung wurden Blutproben nach 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 300 und 360 Minuten nach Ende der Glukoseinfusion durch den Katheter entnommen. Die auf Eis gekühlten Blutproben wurden anschließend zur Separierung des Plasmas bei 4 °C für 10 Minuten zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde bei -80 °C bis zur Analyse von Glukose, Insulin und NEFA tiefgefroren.

Kalkulation der Glukose-Eliminationsrate

Die Änderungen der Plasmaglukosekonzentration [$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$] nach Glukoseinfusion stellt eine Exponentialfunktion zweiten Grades dar. Die Abnahmerate der Glukose im Plasma k_2 wurde entsprechend der Gleichung $y = a \cdot e^{-k_1 t} + b \cdot e^{-k_2 t} + c$ errechnet. Dabei ist y [$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$] die tatsächliche Plasmaglukosekonzentration, t [Stunde] die Zeit nach dem Ende der Glukoseinfusion und c die basale Glukosekonzentration [$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$].

2. **Hemmung der Norepinephrin-induzierten Lipolyse in Kamel- und Schafadipocyten durch equines, porcines, ovines und bovines Insulin**

Diese Untersuchung wurde als Vorbereitung für die euglukämischen, hyperinsulinämischen Klemm-Experimente durchgeführt. Bei diesen Klemm-Experimenten sollte bei allen Spezies porcines Insulin verwendet werden. Die *in vitro* Experimente sollten die Vergleichbarkeit des suppressiven Effektes von Insulin unterschiedlicher Spezies auf die Lipolyse überprüfen.

Die Methode beruht auf einer Abnahme des pH im Inkubationsmedium von isolierten Adipocyten durch die Freisetzung von NEFA ins Medium. Als Indikator für die Ansäuerung des Mediums wurde Seminaaphthofluorescein (SNAFL) verwendet, dessen Fluoreszenz sich erhöht, wenn der pH sich verringert.

Präparation von isolierten Adipocyten

Fettgewebe wurde von drei Kamelen durch Inzision des Hockers bzw. von sechs Schafen durch Inzision im Bereich des lumbalen Fettgewebes nach lokaler Anästhesie entnommen. Das entnommene Fettgewebe wurde sofort in 0,9%ige NaCl-Lösung (37 °C) überführt und mit frischer Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Fettgewebe in kleine Stücke aufgeteilt und von dem anhaftenden Bindegewebe und Blutgefäßen befreit. Zur Gewinnung isolierter

Adipocyten wurden Fettgewebstücke von 1-2 g in 10 ml warmen Krebs-Ringer Puffer (Lösung A, siehe Anhang) mit 5 mg Kollagenase eine Stunde inkubiert. Die Inkubation erfolgte auf einem Rundschtüttler bei 37 °C (Wasserbad) und unter Carbogen-Begasung (95 % O₂ 5 % CO₂). Danach wurden die isolierten Adipocyten durch eine Nylongaze gefiltert (Porengröße 250 µm) und viermal mit je 10 ml warmen Krebs-Ringer Puffer gewaschen (Lösung B, siehe Anhang). Zur Bestimmung und Einstellung der Zellzahl mit einer Thoma-Kammer wurden die Zellen im gleichen Puffer suspendiert.

Messung der Lipolyserate

Vorbereitet wurden 10 Kuvetten. Jede beinhaltete 100 000 Adipocyten in 1 ml Puffer B, 25 µl [7,5 nmol] Seminaaphthofluorescein (SNAFL), 50 µl [250ng] Norepinephrin und 50µl [0,5 IU] Adenosinedeaminase [ADA]. Zusätzlich wurden in je zwei Kuvetten 150 µl bovines, equines, porcines oder ovines Insulin pipettiert. Zwei Kuvetten verblieben als Kontrolle. Anschließend wurden alle Kuvetten in einem Wasserbad (37 °C) für 4 Stunden inkubiert und alle 10 Minuten die relative Fluoreszenz des SNAFL als Emission bei 539 nm unter Excitation bei 485 nm in einem Spektrofluorometer gemessen.

3. Euglukämische und hyperinsulinämische Klemm-Experimente (EHC)

Das Ziel dieser Untersuchungen war der Vergleich des Effektes von supraphysiologischen Insulin-Konzentrationen auf die Glucose-Utilisation und die Plasma-NEFA-Konzentrationen von Kamelen, Schafen, Ponys und Pferden.

Versuchstiere

Durchgeführt wurden die Untersuchungen mit fünf weiblichen, nicht tragenden Schafen (Schwarzkopf), fünf männlichen, kastrierten Shetland Ponys, fünf Warmblutpferden und vier Kamelen. Die Zusammensetzung der Kamelgruppe war die gleiche wie in den IVGT-Tests. Die Tiere wurden in Hannover, Deutschland, an der Tierärztlichen Hochschule gehalten. Schafe, Pferde und Ponys wurden mit Heu von mittlerer Qualität zweimal täglich entsprechend dem Erhaltungsbedarf gefüttert. Die Kamele erhielten zusätzlich 1000 g Haferkonzentrat pro Tag. Wasser und Lecksteine standen ad lib für alle Tiere zur Verfügung.

Versuchsdurchführung

Am Tag vor dem Experiment wurden Schafen und Kamelen Teflonkanülen (Vygonüle T, 2,7 x 80 Millimeter bei Kamelen, 2,1 x 60 Millimeter bei Schafen) als Dauervenenkatheter in jede V. jugularis eingesetzt. Den Pferden wurden Seldinger zentralvenöse Katheter in jede V. epigastrica eingesetzt. Den Ponys wurden Seldinger zentralvenöse Katheter in die V. jugularis und die V. epigastrica eingesetzt.

Nach einer Hungerperiode über Nacht wurde morgens um 8:30 Uhr nach der Entnahme und Heparinisierung von vier Blutproben zur Ermittlung der basalen Plasmawerte von Glukose, Insulin und NEFA porcines Insulin (Alt-Insulin, Hoechst, Frankfurt) mit einer Pumpe (Unita Braun, Melsungen) infundiert. Die Hauptdosis des Insulins $90 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1}$ wurde in 10 Minuten in logarithmisch abnehmender Form gegeben. In der restlichen Zeit des Experimentes betrug die Infusionsrate $6 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Das Insulin-Infusat enthielt KCl um eine Insulin-verursachte Hypokaliämie zu vermeiden. Während der Insulininfusionsperiode wurden alle 5 Minuten Blutproben entnommen und alle zwei Minuten der Blutglukosespiegel mit der Reflochek[®]-Technik geprüft. Sterile Glukose-Lösung (Fresenius, Hamburg [20 % w/v für Schaf, Ponys und Pferd, 40 % w/v für Kamel]) wurde mit Hilfe einer Pumpe (Abimed, Minipuls 2, Düsseldorf) infundiert, um die Blutglukosekonzentration auf den Ausgangswerten zu halten. Nachdem die Insulininfusion beendet war, wurden weitere Blutproben in Abständen von 10-30 Minuten bis 7 Stunden nach Beginn der Insulininfusion zur Überwachung der Blutglukosekonzentration entnommen.

Kalkulation der steady-state Glukoseinfusionsrate

Die steady-state Glukoseinfusionsrate (SSGIR) wurde als die unveränderte Glukoseinfusionsrate definiert, die über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten eine konstante Blutglukosekonzentration entsprechend der basalen Konzentration garantierte.

In den meisten Experimenten wurde diese SSGIR nach 80-120 Minuten ab dem Beginn der Insulininfusion erreicht, und die Insulininfusion konnte nach 120 Minuten beendet werden. Längere Infusionsperioden waren bei zwei Ponys (145 und 155 min), einem Pferd (140 min) und zwei Kamelen (130 und 175 min) notwendig.

Kalkulation der Insulin-Eliminationsrate

Die Eliminationsrate des Insulins aus dem Plasma wurde nach der Gleichung $K = (\text{Inc}_0 - \text{Inc}_1) \cdot t^{-1}$

errechnet. Dabei ist $[c_0]$ die Insulin-Konzentration zum Zeitpunkt null (Ende der Insulin-Infusion), ermittelt nach Regressionsanalyse. $[c_t]$ ist die Insulin-Konzentration zum Zeitpunkt der Probenahme (in Minuten nach Ende der Insulin-Infusion).

Chemische Analysen

Die Glukose im Plasma wurde mit der Glukose-Oxidase-Peroxidase-Reaktion (Boehringer, Mannheim) bestimmt. Während der euglukämischen hyperinsulinämischen Klemm-Experimente wurde der Blutglukosespiegel nach der Reflochek[®]-Methode erfaßt. Auch diese Methode beruht auf der Glukose-Oxidase-Peroxidase-Reaktion.

Immunoreaktives Insulin (IRI) wurde im Plasma mit einem fertigen RIA-Kit (Bierman GmbH, Bad Nauheim) bestimmt. Der Test benutzt humanes rekombinantes Insulin als Standard und eine ¹²⁵I-Markierung. Der Variationskoeffizient zwischen den Ansätzen betrug 7,5%. Die Wiederfindung lag bei 110%.

Die Plasma-NEFA-Konzentrationen wurden colorimetrisch als Extinktion bei 546 nm mit Diphenylcarbazon-carbacid als Farbreagenz gemessen. Der Variationskoeffizient betrug 6,4%.

Ergebnisse und Diskussion

Die basalen Blutglukosespiegel waren in Kamelen höher ($7,1 \pm 0,3 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) als in Schafen ($3,4 \pm 0,2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) und Ponys ($4,2 \pm 0,4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$). Die Rate der Glukose-Elimination aus dem Plasma war in Kamelen merklich niedriger ($0,270 \pm 0,018 \text{ h}^{-1}$) als in Schafen ($0,84 \pm 0,036 \text{ h}^{-1}$) und Ponys ($0,858 \pm 0,084 \text{ h}^{-1}$). Diese Ergebnisse stimmen mit denen von KOUIDER und KOLB (1982) bzw. DAHLBORN et al. (1991) überein, die ebenfalls bei Kamelen einen höheren basalen Blutglukosespiegel und eine verzögerte Elimination im Vergleich zu Schafen beobachteten. Unsere Ergebnisse könnten erklärt werden durch (a) eine reduzierte Glukose-Utilisation bei Kamelen, (b) eine höhere glukoneogenetische Kapazität der Kamele und/oder (c) eine unterschiedliche Bedeutung des Insulins für die Glukose-Homöostase bei Kamelen. Nach unseren Daten ist die Glukose-Utilisation bei Kamelen ($32,8 \pm 2,8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{min}^{-1}$) und bei Schafen ($27,3 \pm 2,3 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{min}^{-1}$) nahezu gleich, während Ponys ($50,5 \pm 4,8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{min}^{-1}$) deutlich mehr Glukose verbrauchen als Kamele und Schafe. Eine andere mögliche Erklärung für die lang anhaltende Hyperglykämie bei den Kamelen ist eine vermehrte Glukoneogenese in der Leber gegenüber Schafen (EMMANUEL 1981). Es gibt deutliche Hinweise darauf, daß die Glukoneogenese bei Wiederkäuern in linearer Beziehung zur Energieaufnahme steht (JUDSON und LENG 1973) und somit hauptsächlich von der

Verfügbarkeit der Substrate für die Glukoneogenese abhängt (LINDSAY 1978). Insofern haben wir keinen Hinweis, daß die Glukoneogenese bei Kamelen im Vergleich zu anderen Spezies deutlich größer sein könnte. Unter natürlichen Bedingungen ist das Futter von Kamelen deutlich energiereicher als das von Schafen. Schon aus diesem Grund scheint es unwahrscheinlich, daß sich bei Kamelen eine höhere Glukoneogeneserate während der Evolution entwickelt hat als bei Schafen.

Die Insulinantwort nach einer Glukoseinfusion war bei Schafen und Ponys ausgeprägter als bei Kamelen. Bei den Kamelen wurde ein deutlicherer Anstieg erwartet, da die Kamele wesentlich mehr Glukose ($5.1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-0.75}$) auf der Basis ihres metabolischen Körpergewichtes bekamen als Schafe ($3.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-0.75}$) und Ponys ($3.7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-0.75}$). Ursache für die hohen Glukosewerte der Kamele im Vergleich zu Schafen und Ponys könnte eine größere Insulin-Resistenz verglichen mit Schafen und Ponys sein.

Die Konzentration der Plasma-NEFA sank in allen Spezies 30 min nach der Infusion von Glukose. Die NEFA-Konzentrationen der Kamele sanken aber langsamer als die der Schafe und Ponys. Auch diese langsamere Abnahme der NEFA-Konzentrationen im Vergleich mit den anderen Spezies dieser Untersuchung deutet auf eine größere Insulin-Resistenz beim Glukosemetabolismus der Kamele im Vergleich zu Schafen und Ponys hin.

In der zweiten Versuchsreihe, den *in vitro* Experimenten, inhibierte bovines, ovines, equines und porcines Insulin die Lipolyse bei Schaf-Adipocyten um 25% wohingegen die Lipolyse bei Kamel-Adipocyten nicht beeinflußt wurde. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Wirkung zwischen den verschiedenen artspezifischen Insulinen. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die Tatsache, daß innerhalb der Bindungsregionen des Insulins mit dem Rezeptor zwischen den verschiedenen in dieser Studie verwendeten Spezies kein Unterschied besteht (PULLEN et al. 1976).

In der dritten Versuchsreihe war die SSGIR von Schafen dreimal höher ($18.6 \pm 1.3 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) verglichen mit Kamelen ($6.1 \pm 1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), Pferden ($8.6 \pm 1.1 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) und Ponys ($7.2 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Zwischen den drei zuletzt genannten Arten bestand kein Unterschied. Bezogen auf das metabolische Körpergewicht war die SSGIR bei den Schafen ($54.2 \pm 3.8 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0.75} \cdot \text{min}^{-1}$) fast doppelt so groß wie bei den Kamelen ($30.5 \pm 5.3 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0.75} \cdot \text{min}^{-1}$) und den Ponys ($26.2 \pm 2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0.75} \cdot \text{min}^{-1}$), aber etwa gleich groß wie bei den Pferden ($41.8 \pm 5.3 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0.75} \cdot \text{min}^{-1}$). Die in dieser Untersuchung gefundenen Werte für die SSGIR bei Schafen stimmten mit denen aus vorangegangenen Untersuchungen (JANES et al. 1985), die gleiche Insulin-Konzentrationen verwendeten, überein.

Die geringere SSGIR der Kamele bezogen auf das Körpergewicht und das metabolische Körpergewicht im Vergleich zu Schafen bestätigen unsere Ergebnisse aus den IVGT-Tests und

auch die Beobachtungen von DAHLBORN et al. (1991, 1992), die ebenfalls eine höhere Insulinresistenz bei Kamelen gegenüber Schafen beschrieben haben.

Es war unerwartet, daß unsere Ergebnisse von den Pferden und Ponys auf eine geringere Insulinwirkung bei diesen Spezies verglichen mit den Schafen schließen lassen. Die Werte der Equiden waren eher vergleichbar mit denen der Kamele. Die Insulinresistenz von Kamelen, Ponys und Pferden könnte folgende Ursachen haben. Erstens: Die Insulinresistenz könnte durch eine geringe Anzahl von Insulinrezeptoren und/oder durch eine geringere Affinität der Rezeptoren für das Insulin verursacht sein. Zweitens: Die Insulinresistenz wird auf dem Level des transmembranen Transportes der Glukose verursacht.

GLUT-4 Proteine sind die hauptsächlichen Transporter für die Insulin-vermittelte Aufnahme von Glukose in insulinsensitives Gewebe. Veränderungen könnten hier zu einer Insulinresistenz führen. Die maximale Plasma-Insulin-Konzentration während der Insulininfusion war bei Kamelen höher als bei Schafen, Pferden und Ponys. Die Kinetik der Absenkung des Plasma-Insulinspiegels war bei Kamelen ($1.14 \pm 0.12 \text{ h}^{-1}$) geringer als bei Schafen ($2.26 \pm 0.17 \text{ h}^{-1}$), Pferden ($1.88 \pm 1.4 \text{ h}^{-1}$) und Ponys ($2.06 \pm 0.24 \text{ h}^{-1}$). Die höheren Plasma-Insulinspiegel der Kamele, verglichen mit den drei anderen Spezies, könnten also mit einer langsameren Beseitigung des Insulins aus dem Plasma erklärt werden.

Die basalen NEFA-Konzentrationen waren bei Kamelen ($187 \pm 20 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und bei Schafen ($512 \pm 74 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) deutlich niedriger verglichen mit Pferden ($1386 \pm 184 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und Ponys ($1157 \pm 78 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Bei allen Arten fiel die Konzentration der NEFA signifikant 10-30 min nach Beginn der Insulin-Infusion. Die Rate der NEFA-Reduktion aus dem Plasma war aber bei Schafen deutlich schneller als bei Kamelen, Pferden und Ponys. Auch diese niedrige Reduktionsrate der Plasma-NEFA spricht für eine Insulin-Resistenz von Kamelen, Pferden und Ponys gegenüber Schafen.

Schlußfolgerungen

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, daß Insulin, als das wichtigste die Glukose-Homöostase regulierende Hormon, für den Glukosemetabolismus bei Schafen und Kamelen eine unterschiedliche Bedeutung hat. Hinweise darauf sind die geringere Wirksamkeit des Insulins bei Kamelen auf den Glukose- und NEFA-Metabolismus während der IVGTT und EHC Experimente.

Unerwartet war das Ergebnis der geringen Insulinwirksamkeit bei Pferden und Ponys gegenüber der bei Schafen. Die Werte bei den Equiden waren vergleichbar mit denen der Kamele. Weitere

Untersuchungen zum Verständnis der Mechanismen der Insulinresistenz von Kamelen sowie von Pferden und Ponys sind notwendig. Dabei sollten folgende Fragen untersucht werden:

1. Wie verhält sich die Anzahl und die Affinität der Insulinrezeptoren von Kamelen zu der von Schafen, Pferden und Ponys, da eine Insulinresistenz durch die Anzahl und/oder die Affinität der Rezeptoren beeinflusst wird
2. Mehr als eine Insulinkonzentration sollte eingesetzt werden, um bei den EHC-Versuchen eine Dosis-Wirkungskurve zur Unterscheidung zwischen der Sensitivität und der Antwort des Gewebes zu erhalten
3. Die Verteilung der GLUT-4 Proteine sollte auf Zellebene untersucht werden. GLUT-4 Proteine sind die hauptsächlichen Transporter für die Insulin-vermittelte Aufnahme von Glukose in insulinsensitives Gewebe (Muskel und Fettgewebe). Die Veränderungen der Anzahl und/oder Sensitivität dieser Transporter können zu einer Insulinresistenz führen