

Monika Sparber
Dr.med.

Oszillatorische Sekretionsrhythmen von Insulin und Laktat bei chronischer Niereninsuffizienz

Geboren am 02.04.1973 in Gräfelfing
Reifeprüfung am 08.07.1992 in München
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis WS 2000
Ärztliche Vorprüfung am 23.01.1995 an der Universität Innsbruck
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bologna und München
Staatsexamen am 04.05.2000 an der Universität München

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Schaefer

Bei chronischer Niereninsuffizienz ist die physiologische Insulinsekretion und die Wirkung von Insulin auf den intrazellulären Stoffwechsel gestört. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht,

1. ob die physiologische hoch- und niederfrequente Insulinpulsatilität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gestört ist,
2. ob Fluktuationen des Energiestoffwechsels mit oszillierenden Insulinkonzentrationen gekoppelt sind, und
3. ob diese Kopplung bei chronischer Niereninsuffizienz verändert ist.

Bei sieben Patienten im Alter von $42,16 \pm 16$ Jahren (BMI $25,7 \pm 2,7$) und elf gesunden Erwachsenen im Alter von $39,2 \pm 15$ Jahren (BMI $23,4 \pm 1,9$) wurde über 24 Stunden 15-minütlich Blut entnommen. Im Anschluß daran wurde eine Euglykämische Klemm-Studie durchgeführt. Der M-Wert der Euglykämischen Klemm-Studien (verstoffwechselte Glukose) war bei Patienten signifikant niedriger als bei Probanden ($2,92 \pm 2,02$ mg/kg/min vs. $8,36 \pm 2,7$ mg/kg/min). Mittels Clusteranalyse wurden die erhaltenen Konzentrations-Zeit-Profile untersucht. Die hochfrequenten Insulinoszillationen waren bei den Patienten seltener als bei den Kontrollen (alle 116 ± 24 min vs. 86 ± 11 min, $p < 0,01$). Ebenso zeigte Laktat als Markermetabolit für den Energiestoffwechsel signifikante Fluktuationen. Sie traten ebenfalls bei den Patienten ($10,7 \pm 2,4$) seltener auf als bei den Probanden ($14,6 \pm 1,9$). Mittels approximierter Entropie wurde die Regelmäßigkeit der Insulinoszillationen analysiert. Es fand sich kein Unterschied in der Regelmäßigkeit der Insulinoszillationen zwischen Patienten und Probanden.

Die Laktatkonzentrationspulse korrelieren eng mit den Insulinoszillationen. Die Blutglukose fluktuierte hauptsächlich tagsüber mit einer Frequenz von $3,6 \pm 1,4$ bei Patienten und von $5,9 \pm 2,7$ bei den Kontrollen. Tagsüber bestand eine enge zeitliche Kopplung von Insulin-, Laktat- und Glukosekonzentrationen. Während der Nacht blieb die zeitlich enge Beziehung zwischen Insulin- und Laktatpuls bestehen, während jedoch die Assoziation zu Glukose verschwand. Die Insulin-Laktat Kreuzkorrelationskoeffizienten korrelieren invers mit der Insulinsensitivität ($r=0,63$, $p < 0,05$), und positiv mit dem Bauchfettgewebsanteil ($r=0,66$, $p < 0,05$), aber nicht mit der GFR bei Patienten und Probanden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß Insulin- und Laktatkonzentrationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oszillieren. Die Oszillationen der Laktatkonzentrationen sind eng an die niederfrequenten Insulinpulse bei Patienten und der Kontrollgruppe gekoppelt. Die Frequenz dieser Oszillationen ist signifikant niedriger im Vergleich zu der Probandengruppe, was auf eine Veränderung der pulstillen Insulinfreisetzung hinweist. Die Frequenz von Insulin- und Laktatoszillationen ist von dem Grad der Insulinresistenz abhängig. Bisher konnte keine verminderte Frequenz von ultradianen Insulinoszillationen unter irgendeiner pathologischen Stoffwechsellaage nachgewiesen werden. Die verminderte Frequenz von Insulin- und Laktatpulsen bei Patienten mit urämischer Stoffwechsellaage dürfte zumindest teilweise für die periphere Insulinresistenz verantwortlich sein.