

Irene Heidner

Dr. med.

## **Lipoproteinmetabolismus nach einem oralen Lipid-Belastungstest bei Typ-1-Diabetikern mit und ohne Mikroalbuminurie**

Geboren am 4.1.1970 in Hamburg

Reifeprüfung am 18.6.1990 in Hamburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1998

Physikum am 12.3.1993 an der Universität Hamburg

Klinisches Studium in Hamburg und Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 13.5.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Ch. Hasslacher

Der postprandiale Lipoproteinstoffwechsel spielt für das Auftreten diabetischer Komplikationen eine wesentliche Rolle. Ein probates Mittel, den Lipidstoffwechsel zu untersuchen, ist eine orale Lipidbelastung mit einer Sahnemahlzeit. Typ-1-Diabetiker mit beginnender Nephropathie haben im Vergleich zu Patienten mit Normoalbuminurie auch bei sehr guter Stoffwechseleinstellung ein noch höheres kardiovaskuläres Risiko. Für diese Patienten-Gruppe wurde bislang noch nicht der postprandiale Lipoproteinstoffwechsel nach oraler Lipidbelastung untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden sieben Typ-1-Diabetiker mit Mikroalbuminurie, zehn Patienten mit Normoalbuminurie und elf Kontrollpersonen untersucht. Es wurde in den untersuchten Gruppen auf eine gleichmäßige Verteilung des Apoprotein-E-Genotyps geachtet. Die Probanden nahmen eine Testmahlzeit aus Sahne zu sich. Postprandial wurden Blutfette, Blutzucker und Apoproteine bestimmt, eine Lipoprotein-Ultrazentrifugation wurde durchgeführt.

Die Untersuchung ergab, daß sich bei den stoffwechselgesunden Probanden die postprandial gebildeten Triglyceride mehrheitlich in den triglyceridreichen Lipoproteinen befinden, ihre Clearance zügig erfolgt. Dies zeigt auch die TG-Verteilung auf triglyceridreiche und triglyceridarme Lipoproteine: Es sind

postprandial über 50% der Triglyceride im Überstand in den triglyceridreichen Lipoproteinen. Bei Testende 360 min postprandial ist der Nüchternzustand wieder hergestellt: Über 50% der Triglyceride befinden sich dann im Unterstand in den triglyceridarmen Lipoproteinen. Die Diabetiker-Gruppen haben eine prolongierte Triglyceridverweildauer, die auf eine gestörte Triglycerid-Clearance zurückzuführen ist und/oder eine erhöhte Triglyceridproduktion: Sie erreichen die maximale Triglycerid-Konzentration später. Die Folge dieser Stoffwechselveränderungen ist eine höhere Atherogenität der Lipoproteine, ausgelöst durch Umbauvorgänge während ihrer längeren Verweildauer. Das Verhältnis von Cholesterin zu Triglyceriden in den triglyceridreichen Lipoproteinen ist bei den Diabetikern zugunsten des Cholesterins verschoben. Diabetische Patienten haben zu allen Zeiten des Testes über 50% der Triglyceride in den triglyceridarmen Lipoprotein im Unterstand. Es ist anzunehmen, daß diese Verschiebung auf ein vermehrtes Auftreten von Chylomikronen- und VLDL-Remnants zurückzuführen ist. Die genannten Veränderungen sind geeignet durch eine hohe Atherogenität der Remnants eine verstärkte früh auftretende Atherogenese der Diabetiker zu bewirken.

Beim Verlauf der freien Fettsäuren zeigen die Diabetiker-Gruppen aufgrund der fehlenden physiologischen Insulinsekretion nach Mahlzeitbeginn sofort postprandial ansteigende freie Fettsäuren. Die Kontrollen zeigen postprandial keine Hyperlipacidämie.

Für Cholesterin war zu beobachten, daß bei den Kontrollpersonen Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin während des Tests kontinuierlich sinken. Die IDDM-Patienten mit Normoalbuminurie zeigten ein Ansteigen von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin. Apoprotein B zeigte eine signifikant größere gegen den Nüchternwert korrigierte Fläche-unter-der-Kurve bei Normoalbuminurie als bei Kontrollen.

Beim Vergleich von Mikroalbuminurie- mit Normoalbuminurie-Patienten wiesen die Mikroalbuminurie-Patienten postprandial in Relation zum Triglyceridanteil signifikant mehr Cholesterin in den triglyceridreichen Lipoproteinen auf. Das protektiv wirkende HDL-Cholesterin zeigte bei den Mikroalbuminurie-Patienten postprandial zum Testende einen leichten Abfall. Die Cholesterin-Beladung von Apoprotein B ist bei Patienten mit Mikroalbuminurie-Patienten größer.

Im Vergleich von Mikroalbuminurie-Patienten mit Normoalbuminurie-Patienten finden sich Unterschiede im Bereich der triglyceridreichen Lipoproteine die in der

Tendenz den Unterschieden zwischen Kontrollen und Normoalbuminurie-Patienten entsprechen, nur bei den Mikroalbuminurie-Patienten noch ausgeprägter auftreten. Für den Metabolismus des LDL zeigten sich Unterschiede, die nicht zwischen Normoalbuminurie-Patienten und Kontrollen beobachtet werden konnten. Die vorliegende Arbeit konnte somit einige Hinweise aufzeigen, wo die Ursachen für das massiv erhöhte cardiovaskuläre Risiko bei Bestehen einer Mikroalbuminurie zu finden sind.