

Aikaterini Valkanou

Dr. med.

Die Dynamik von Asprosin in Abhängigkeit der Blutglucosewerte unter kontrollierten Bedingungen

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Privat-Dozent. Dr. med. Lars Kihm

Ziel dieser Pilotstudie war es, den Zusammenhang zwischen alternierenden Glucosewerten und der Reaktion auf die Asprosinkonzentration im Plasma bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus mit und ohne Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung zu untersuchen. Asprosin ist ein fasten-induziertes Glykoprotein-Hormon, welches aus dem Fettgewebe stammt und an der Leber wirkt. Es führt zur schnellen Freisetzung von Glucose und zur kompensatorischen Insulinproduktion. Daher wäre physiologisch während einer hypoglykämischen Episode ein kompensatorischer Anstieg von Asprosin zu erwarten gewesen. Die Hypothese war, dass dieser Anstieg bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung abgeschwächt ist oder ausbleibt. Hierfür wurden zehn Probanden mit Typ-1-Diabetes mellitus, jeweils fünf mit und fünf ohne Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung eingeschlossen. Die Probanden wurden zuerst tiefgehend das Vorliegen von mikro- und makrovaskulären diabetesassoziierten-Kompikationen untersucht und anschließend mittels einer neuen Form des hyperinsulinämischen Clamp-Tests untersucht. Zuerst wurde eine Hyperglykämie durch einen intravenösen Glucosetoleranztest induziert, gefolgt von einer hyperinsulinämischen hypoglykämischen Phase während des Clamptests. Die Ergebnisse zeigten, dass die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung nicht auf einen Mangel an Asprosinfreisetzung unter hypoglykämischen Bedingungen zurückzuführen ist, da sich weder die Änderungen der Asprosinkonzentration bei verschiedenen Blutglucosekonzentrationen noch die Asprosinkonzentration während der Hypoglykämie zwischen Probanden mit und ohne Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung unterschieden. Ein entsprechender Anstieg der parallel gemessenen Katecholamine dokumentierte eine Stresssituation während der Hypoglykämie bei praktisch allen Probanden. Eine Assoziation zwischen der Asprosinkonzentration und den anderen bekannten glukose-regulierenden Hormonen zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht, sodass Asprosin-Freisetzung nicht durch dieselben neuronalen Systeme reguliert zu sein scheint. Es konnte gezeigt werden, dass die Asprosinkonzentration im nüchternen Zustand bei Personen

mit Typ-1-Diabetes mellitus höher ist, wenn gleichzeitig eine Insulinresistenz vorliegt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, in denen höhere Asprosinkonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurden.

Interessanterweise zeigte sich nur bei 4 der 10 Probanden ein Anstieg der Asprosinkonzentration während der hypoglykämischen Phase. Da die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung die Heterogenität der Asprosin-Freisetzung nicht erklärte, wurden alternative Parameter gesucht. Die Probanden mit dem verminderten Asprosinantwort auf Hypoglykämie zeigten nicht nur eine niedrigere Glukoseinfusionsrate während des Clamp-Tests im Sinne einer Insulinresistenz, sondern auch ein ungünstigeres Lipidprofil mit höheren low density Lipoprotein-Werten und niedrigeren high density Lipoprotein-Werten sowie erhöhte Werte für Lebersteifigkeit als Hinweis auf beginnende nicht-alkoholische Steatosis hepatis im Vergleich zu den Probanden mit dem physiologisch erwarteten Asprosinanstieg. Daher scheint nicht nur die Asprosinkonzentration im Plasma, sondern auch die Asprosin-Kinetik mit der Insulinresistenz, der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis und dem Lipidmetabolismus assoziiert zu sein.

Asprosin scheint daher ein interessanter Parameter für das Fasten zu sein und scheint bei Hypoglykämie eine Rolle zu spielen. Leberveränderungen wie nicht-alkoholische Steatosis hepatis und Insulinresistenz scheinen jedoch mit einer gestörten Asprosinfreisetzung verbunden zu sein. Da die Interaktion zwischen Adipokinen und nicht-alkoholischer Steatosis hepatis für zukünftige therapeutische Interventionen relevant sein könnte und Asprosin ebenfalls aus weißem Fettgewebe stammt und an der Insulinresistenz beteiligt zu sein scheint, sollte der Zusammenhang zwischen Asprosin und nicht-alkoholischer Steatosis hepatis genauer untersucht werden. Größere Studien könnten möglicherweise unter Einbezug einer funktionellen Magnetresonanztomographie-Untersuchung der Leber unter Glucoseloading durchgeführt werden, um die Mechanismen der Asprosinfreisetzung als eine Funktion der Blutglucose in Abhängigkeit des Lebermetabolismus weiter zu untersuchen.