

7. Zusammenfassung:

Aus kinetischen Untersuchungen des Glucose- und BHB-Stoffwechsels bei nicht-tragenden, hochtragenden und laktierenden Schafen war bekannt, daß die Glucosenutzung in Insulin sensitiven Geweben und auch die BHB-Nutzung während der Hochträchtigkeit eingeschränkt sind. Diesem Umstand könnte eine pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung der Trächtigkeitsketose zukommen. Zur weiteren Abschätzung dieser Beobachtung war von Interesse zu prüfen, ob das relativ niedrige Niveau des Glucoseumsatzes beim Schaf während der Hochträchtigkeit nur die Folge einer Hypoinsulinämie ist, oder ob dieses auch bei Insulinzufuhr zu beobachten ist und somit als Ausdruck einer Insulinresistenz angesehen werden muß. Die vorliegenden Versuche beschreiben den Glucoseumsatz beim Schaf bei Normo- und Hypocalcämie während einer zweistufigen Insulinbelastung (5 bzw. 10 [mU·kg⁻¹·min⁻¹]).

Die Versuche wurden mit neun 4 bis 6 Jahre alten Schafen durchgeführt. Durch kombinierten Glucose-/Insulinclamp wurde die Plasmaglukosekonzentration auf 5,0 bis 5,5 mmol/l angehoben. Porcines Altinsulin (Fa. Hoechst, Frankfurt) wurde mit einer Rate von 5 und 10 mU/(kg·min) über je 70 Minuten kontinuierlich intravenös infundiert. Der Glucoseumsatz wurde nach Erreichen des jeweiligen steady states durch Einmalinjektionen von $1,85 \cdot 10^8$ Bq ³H(3)-Glucose aus den Aktivitätszeitkurven berechnet. Der Insulinumsatz entsprach der Insulininfusionsrate. Die Versuche wurden bei normalen Plasmacalciumspiegel und unter Hypocalcämie durchgeführt. Das Plasmacalcium wurde durch eine kontinuierliche Infusion einer 5% igen Na-EDTA-Lösung abgesenkt. Die Konzentration des ionisierten Calciums wurde unter stetiger Kontrolle auf 0,9 bis 1,0 mmol/l eingestellt.

Der Insulin abhängige Glucoseumsatz während aller Reproduktionsphasen und Normo- und Hypocalcämie betrug bei einer Insulininfusion von 5 [$\text{mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] 31,0 (21,4-46,9; Median, 10. u. 90. Percentile) [$\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] und ließ sich durch Erhöhung der Insulindosis auf 10 [$\text{mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] signifikant bis auf 37,2 (26,1-48,7) [$\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] steigern. Der Median des Glucoseumsatzes während beider Insulindosen und Normocalcämie betrug bei nicht-tragenden, nicht-laktierenden Tieren 32,5 (23,0-46,8), während der Hochträchtigkeit 31,6 (22,0-43,5) und während der Laktation 40,2 (27,4-54,5) [$\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]. Er wurde durch Hypocalcämie nicht beeinflusst. Zwischen einzelnen Tieren bestanden jedoch signifikante Unterschiede in den Glucoseumsätzen. So konnten einzelne Tiere während der Hochlaktation unter diesen Bedingungen 85, andere aber nur 26 [$\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] Glucose umsetzen. Die steady state Insulinkonzentration war während der Hochträchtigkeit bei beiden Insulindosen und Normo- und Hypocalcämie signifikant höher als bei laktierenden Tieren (4,3 (2,7-5,7) vs 3,2 (1,7-4,4) [$\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$]). Bei Hypocalcämie waren die Insulin Konzentrationen während aller Reproduktionsstadien und beiden Insulindosen signifikant höher als bei Normocalcämie (3,0 (1,9-4,5) vs. 4,0 (2,5-5,2) [$\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$]). Auch hier treten signifikante individuelle Unterschiede auf. Die basalen Kalium Konzentrationen sind im nicht-tragenden, nicht-laktierenden Zustand am geringsten und steigen bis zur Laktation an (güst: 4,6 (3,7-4,8); tragend: 5,1 (4,4-5,5); laktierend: 5,4 (5,0-5,7) [$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$]). Unter der Insulininfusion verhält sich der Kaliumspiegel umgekehrt proportional zur Insulinkonzentration. Die Versuche deuten darauf hin, daß der reduzierte Glucoseumsatz der Insulin sensitiven Gewebe während der Hochträchtigkeit nicht absolut vorgegeben, sondern regulatorisch bedingt ist. Während maximaler Stimulation durch Insulin setzten die Insulin sensitiven Gewebe des Körpers jedenfalls Glucose ebenso mit der gleichen

Rate um wie während des nicht-tragenden nicht-laktierenden Zustands. Während der Hochträchtigkeit zeigen die Gewebe jedoch eine ausgeprägte Insulinresistenz, die aus der verminderten Ratenkonstante des Insulinumsatzes abgeleitet wurde. Diese Insulinresistenz wird durch Hypocalcämie verstärkt. Daher könnte eine Hypocalcämie das niedrige Niveau des peripheren Glucoseumsatzes während der Hochträchtigkeit weiter absenken und die Entstehung einer Trächtigkeitsketose begünstigen. Die Kaliumverteilung zwischen Extra- und Intrazellulärraum könnte ein zelluläres Stellglied in der Energieversorgung der Insulin sensitiven Gewebe sein, da die Kaliumverteilung zwischen Extra- und Intrazellulärraum von dem Energiegehalt der Zellen abhängig zu sein scheint. Gleichzeitig scheint die Rate der Insulinexozytose von der Kaliumverteilung zwischen Extra- und Intrazellulärraum beeinflusst zu werden.

Sporleder, Hans-Peter

Insulin-stimulated glucose-metabolism in sheep during different states of reproduction; the role of potassium and calcium.

Summary

Previous studies of glucose- and BHB-kinetics in sheep have revealed a limited utilization of glucose and BHB by insulin-sensitive tissues during late pregnancy compared to non-pregnancy and lactation. These metabolic changes, present during late-pregnancy, supposedly constitute an important causative factor for the development of pregnancy toxemia in sheep. To further examine this problem it was attempted to find out whether the reduced utilization of glucose during late-pregnancy compared to non-pregnancy or lactation resulted solely from a concomitant hypoinsulinemia or was possibly caused by a hormone independent increase of insulin resistance of insulin-sensitive tissues. For this, the insulin-stimulated glucose turnover was measured in normo- and hypocalcemic sheep.

Nine four to six years old wethers were used for the experiments. During a combined glucose/insulin clamp, plasma glucose concentration was elevated to 5.0 to 5.5 [mmol·l⁻¹] and porcine insulin (Alt-Insulin, Fa. Hoechst, Frankfurt) was continuously intravenously infused at rates of 5 and 10 [mU·kg⁻¹·min⁻¹], each over 70 minutes. After reaching a steady state condition, glucose turnover was calculated from 70 min radioactivity/time curves after a bolus injection of 1.85·10⁶ Bq of ³H(3)-glucose. Since endogenous insulin release was completely depressed under these conditions, insulin turnover was calculated from the infusion rate of insulin. All experiments were carried out during normo- and hypocalcemia. In order to maintain hypocalcemia (0.9 to 1.0

[mmol of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ·l⁻¹) a 5% Na-EDTA-solution was continuously intravenously infused. The concentration of ionized calcium was monitored at 10 min intervals and the rate of Na-EDTA-infusion was adjusted, accordingly.

The following results were obtained. Increasing the rate of insulin infusion from 5 to 10 [mU·kg⁻¹·min⁻¹] elevated the glucose turnover from 31.0 (21.4 to 46.9) [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] (median, 10% and 90% percentile) significantly to 37.2 (26.1 to 48.7) [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]. The insulin-stimulated glucose turnover at both levels of insulin-infusion was 32.5 (23.0 to 46.8) [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] during non-pregnancy 31.6 (22.0 to 43.5) [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] during late-pregnancy and 40.2 (27.4 to 54.5) [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] during lactation. It was not influenced by hypocalcemia. Significant differences in glucose turnover existed, however, between animals, being during lactation 26 [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] in some animals and as high as 85 [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] in others. Steady state concentrations of insulin in plasma were significantly higher during late-pregnancy than during lactation at both levels of insulin infusion (4.3 (2.7 to 5.7) vs. 3.2 (1.7 to 4.4) [U·l⁻¹]). Steady state concentrations of insulin were also significantly higher during hypocalcemia compared to normocalcemia in all three reproductive states and at both levels of insulin infusion (3.0 (1.9 to 4.5) vs. 4.0 (2.5 to 5.2) [U·l⁻¹]). Significant differences between animals in the steady state concentration of insulin were also present during hypocalcemia. Basal potassium concentrations in plasma were lowest during non-pregnancy (4.6 (3.7 to 4.8) [mmol·l⁻¹]) and increased steadily through late-pregnancy (5.1 (4.4 to 5.5) [mmol·l⁻¹]) until peak lactation (5.4 (5.0 to 5.7) [mmol·l⁻¹]). During the continuous load of insulin, potassium concentrations in plasma were inversely related to the steady state concentrations of insulin.

The following conclusions were drawn. During late-pregnancy there was no depression of glucose utilization per se in insulin-sensitive tissues compared to non-pregnancy or lactation. The decrease in glucose turnover during late-pregnancy was rather due to an increase in insulin resistance. Support for this conclusion came from the observation that during maximal insulin stimulation of insulin-sensitive tissues glucose turnover during late-pregnancy was as high as during non-pregnancy. The increase of insulin resistance during late-pregnancy compared to non-pregnancy or lactation was reflected by a diminished rate-constant of the turnover of insulin. Insulin resistance was augmented by hypocalcemia, an effect which might further contribute to the development of pregnancy toxemia. The increase in the concentration of potassium in plasma during late pregnancy and lactation compared to non-pregnancy could have resulted from a limited availability of metabolic energy during late pregnancy. This limited availability of metabolic energy may lead to an increased loss of intracellular potassium into the extracellular fluid. The increase in plasma potassium in turn depresses the release of insulin from the β -cells of the pancreas which further negatively affects the glucostatic condition of the animal during late-pregnancy.