Einfluß der Galaktose auf die Insulinsekretion beim Menschen*

K. ROMMEL, F. MELANI, H. BURKHARDT und K. GRIMMEL

Sektion für klinische Laboratoriumsdiagnostik (Doz. Dr. K. ROMMEL) und der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel (Prof. Dr. E. F. PFEIFFER) des Zentrums für Innere Medizin der Universität Ulm (Medizinisch-Naturwissenschaftliche Hochschule)

Eingegangen am 14. Januar 1969

Influence of galactose on Insulin secretion in humans

Summary. Following oral and intravenous galactose administration stimulation of pancreatic insulin secretion has been observed. It must be attributed to the conversion of galactose to glucose.

Influence du galactose sur la sécrétion d'insuline chez l'homme

Résumé. Le galactose provoque une sécrétion d'insuline

aussi bien après administration orale qu'intraveineuse. La sécrétion d'insuline doit être attribuée à la transformation du galactose en glucose.

Zusammenfassung. Galaktose ruft sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine Insulinsekretion hervor. Die Insulinsekretion wird durch die im Galaktosekatabolismus entstandene Glucose ausgelöst.

Key-words: Galactose, Insulin secretion.

Die vorliegende Untersuchung wurde angeregt durch die Beobachtung, daß Galaktose sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe einen Abfall der Freien Fettsäuren (NEFA) verursacht. Als Ursache dieses Abfalls käme in erster Linie eine Insulinsekretion durch diesen Zucker in Frage, obwohl mehrere Untersucher keine Insulinausschüttung durch Galaktose beobachteten. So fanden GRODSKY, BATTS, BENNETT, VCELLA, MCWILLIAMS u. SMITH (1963) am isoliert mit Galaktose durchströmten Rattenpankreas keine immunologisch meßbare Insulinausschüttung. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch COORE u. RANDLE (1964), FRIEDRICH, REICH u. CREUTZFELD (1965), sowie TELIB (1967) an den *in-vitro*-Präparaten von Pankreaschnitten. Die Gültigkeit dieser *in-vitro*-Versuche für den Menschen wurde von HUG u. SCHUBERT (1967) bewiesen. Diese Autoren untersuchten das Verhalten des Seruminsulins (IMI) bei 2 Patienten mit einem Glucose-6-phosphatase-Defizit. Bei diesem Stoffwechseldefekt kann die Galaktose, angekommen auf der Stufe des Glucose-6-Phosphates, nicht in Glucose umgewandelt werden. Galaktoseinfusionen hatten keinen Insulinanstieg im Serum zur Folge, während Glucoseinfusionen zu einem normalen Seruminsulinanstieg führten.

Faßt man diese Untersuchungen zusammen, so ist festzustellen, daß durch *in-vitro*-Versuche und durch Untersuchungen am Menschen mit Glucose-6-Phosphatasedefizit erwiesen ist, daß Galaktose keine Insulinsekretion des Pankreas hervorrufen kann. Da unter *physiologischen* Bedingungen eine Galaktosegabe aber einen Abfall der Freien Fettsäuren im Serum verursacht, erschien es notwendig, das Verhalten des Seruminsulins unter Normalbedingungen am Menschen zu

untersuchen und mit dem Verhalten der Freien Fettsäuren zu korrelieren.

Material und Methodik

1. Bei 11 stoffwechselgesunden Probanden wurde 15 Std. nach der letzten Nahrungsaufnahme morgens unter Grundumsatzbedingungen eine orale Galaktosebelastung mit 0.5 g pro kg Körpergewicht durchgeführt. Die Probanden hatten eine unauffällige Vorgeschichte, einen normalen biochemischen Status (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Bromthalein-Test, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Cholesterin, Glucose-Assimilationskoeffizient). Klinisch waren keine von der Norm abweichende Befunde zu erheben. Bestimmungen der Galaktose, der Freien Fettsäuren und des Insulins (IMI) erfolgten nach Abnahme des Nüchternwertes nach 15, 30, 45, 60 und 90 Min.

2. Bei den gleichen 11 Probanden wie unter 1. wurde im Abstand von 3–5 Tagen eine intravenöse Galaktosebelastung mit 0.33 g pro kg Körpergewicht durchgeführt. Die Untersuchungsbedingungen waren die gleichen wie unter 1. Die Injektion erfolgte am liegenden Probanden innerhalb 2 Min. Nach Abnahme des Nüchternwertes wurden Blutgalaktose, Freie Fettsäuren und Seruminsulin nach 2, 5, 15, 30 und 45 Min. bestimmt. Freie Fettsäuren wurden nach der Methode von DOLE u. MEINERTZ (1961), Insulin als immunologisch meßbares Insulin (IMI) (MELANI, DITSCHUNEIT, BARTELT, FRIEDRICH u. PFEIFFER 1965) und Galaktose enzymatisch mit Galaktosedehydrogenase (ROMMEL, BERNT, SCHMITZ u. GRIMMEL 1968) bestimmt. Für die Insulinbestimmung nach oraler und intravenöser Belastung wurden aus äußeren Gründen zwei gering unterschiedliche Standards mitgeführt. Der methodische Fehler für die Insulinbestimmung betrug $\pm 1\%$.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft Bad Godesberg.

für die Freien Fettsäuren $\pm 1.2\%$ und für Galaktose $\pm 1\%$.

Ergebnisse und Diskussion

Ergebnisse der oralen Belastung: Die Ergebnisse sind in Abb. 1 dargestellt.

Abb. 1. Blutspiegel der Galaktose, Spiegel der Freien Fettsäuren und des Insulins im Serum nach oraler Galaktosebelastung

1. Freie Fettsäuren

Nach oraler Galaktosebelastung fand sich keine signifikante Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 15 Min. 30 Min. nach Galaktoseverabreichung bestand eine signifikante Differenz zum Ausgangswert, die auch 90 Min. nach Versuchsbeginn noch vorhanden war mit einseitiger Signifikanzschraube. Es wurde der *t*-Test für verbundene Stichproben verwendet.

2. Serum-Insulin (IMI)

Nach oraler Galaktosebelastung konnte ein signifikanter Anstieg des Seruminsulins vom Ausgangswert gegenüber dem 15-Minuten-Wert festgestellt werden, der bis zur Abnahme nach 45 Min. noch vorhanden war.

Der 60- und 90-Minuten-Wert zeigten keine signifikante Differenz mehr zum Ausgangswert. Benachbarte Werte — mit Ausnahme des Ausgangswertes gegen den 15-Minuten-Wert — zeigten keine signifikanten Differenzen. Nach diesen Ergebnissen erfolgt

also die Insulinausschüttung in den ersten 15 Min. Die statistische Untersuchung der Ergebnisse wurde mit dem einfachen *t*-Test durchgeführt.

Ergebnisse der intravenösen Belastung: Die Ergebnisse der intravenösen Galaktosebelastung sind in Abb. 2 dargestellt.

Abb. 2. Blutspiegel der Galaktose, Spiegel der Freien Fettsäuren und des Insulins im Serum nach intravenöser Galaktosebelastung

1. Freie Fettsäuren

Auch jetzt fand sich wiederum erst 15 Min. nach Versuchsbeginn eine signifikante Differenz der Freien Fettsäuren im Serum gegenüber dem Ausgangswert. Diese signifikante Differenz blieb bis zum Versuchsende (45 Min.) bestehen. Das angewandte statistische Prüfverfahren war ebenfalls der *t*-Test für verbundene Stichproben mit einseitiger Signifikanzschranke.

2. Serum-Insulin (IMI)

5 Min. nach intravenöser Galaktosegabe waren sämtliche Serum-Insulinwerte signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Es bestand aber keine signifikante Erhöhung des Insulins zwischen benachbarten Meßwerten (statistisches Prüfverfahren: *t*-Test).

Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Galaktosegabe kommt es also beim Gesunden zu einem Anstieg des Seruminsulins mit dazugehörigem Abfall der Freien Fettsäuren im Serum.

Die angeführten *in-vitro*-Untersuchungen und die Untersuchungen von HUG u. SCHUBERT (1967) haben aber ergeben, daß Galaktose selbst nicht in der Lage ist, eine Insulinsekretion hervorzurufen. Es bleibt deshalb die Frage, wodurch Galaktose eine Insulinsekretion bewirkt. Rekapitulieren wir den Abbauweg der Galaktose, so sehen wir, daß sie auf der Stufe des Glucose-6-Phosphates in Glucose umgewandelt werden kann. Es war deshalb naheliegend, den Blutglucosepiegel nach Galaktosebelastung zu untersuchen. Dazu wurde bei 12 Probanden nach oraler Galaktosebelastung mit 0.5 g pro kg Körpergewicht unter den gleichen Bedingungen wie oben dargestellt, der Blutglucosespiegel verfolgt. Diese Untersuchungen wurden nur nach oraler Belastung systematisch durchgeführt, da nach intravenöser Belastung der Effekt zu flüchtig war und deshalb zeitlich nicht sicher erfaßt werden konnte. Die Blutglucose wurde enzymatisch mit Hexokinase bestimmt (Reagentien der Firma C.F. Boehringer, Mannheim). Der methodische Fehler bei der Glucosebestimmung betrug bei 193 Doppelbestimmungen ± 2.93 mg%.

Ergebnisse:

Die Abb. 3 zeigt die gefundenen Glucosekonzentrationen im Blut nach Belastung mit Galaktose. Setzt man den Ausgangswert der Glucose bei Versuchsbeginn gleich 100%, so steigt der Glucoseblutspiegel nach 15 Min. auf 114%, nach 30 Min. auf 118% an, um da-

Abb. 3. Glucoseblutspiegel nach oraler Galaktosegabe.

nach stetig zu fallen, bis daß der Ausgangswert mit 89% nach 180 Min. unterschritten wird. Wendet man für diese Untersuchung den *t*-Test für verbundene Stichproben mit einseitiger Signifikanzschränke an, so ergibt sich, daß der 30- und 45-Minuten-Wert signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist, der 50-, 75-, 90- und 120-Minuten-Wert gegenüber dem Aus-

gangswert nicht signifikant verändert ist und der 150- und 180-Minuten-Wert gegenüber dem Ausgangswert signifikant erniedrigt ist.

Zusammenfassend deuten wir die Insulinsekretion nach Galaktosebelastung als Glucoseeffekt. Der Anstieg der Blutglucose ist eine Folge des Galaktosekatabolismus, wobei aus Glucose-6-Phosphat durch die Glucose-6-Phosphatase freie Glucose entsteht. Der Insulinspiegel und die Freien Fettsäuren des Serums zeigen im übrigen nach oraler und intravenöser Galaktosebelastung ein analoges Verhalten wie nach entsprechenden Belastungen mit Glucose. Auch hier steigen die Insulinaktivitäten nach oraler Gabe stärker an als nach intravenöser Gabe, entsprechend sinken die Freien Fettsäuren stärker ab. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß auch im Falle der Galaktose intestinale Faktoren (Pankreocym, Sekretin ?) die Insulinsekretion mitstimulieren (PFEIFFER, RAPTIS (1968)).

Literatur

- COORE, H.G., and P.J. RANDLE: Regulation of Insulin secretion studied with pieces of Rabbit Pancreas incubated in vitro. *Biochem. J.* **98**, 66–78 (1964).
 DOLE, V. P., and H. MEINERTZ: Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. *J. biol. Chem.* **235**, 2595–2599 (1960).
 FRIEDRICH, H., U. REICH u. W. CREUTZFELDT: Insulinsekretion in vitro. I. Hemmung der glukoseinduzierten Insulingabe durch Insulin. *Klin. Wschr.* **43**, 136–140 (1965).
 GRODSKY, G.M., A.A. BATTIS, L.L. BENNET, C. VCELLA, N. B. MCWILLIAMS, and D. F. SMITH: Effects of carbohydrates on secretin of insulin from isolated rat pancreas. *Amer. J. Physiol.* **205**, 638–644 (1963).
 HUG, G., and K. SCHUBERT: Serum-Insulin in Type I Glycogenosis. Effect of Galactose or Fructose Administration. *Diabetes* **16**, 791–795 (1967).
 MELANI, F., H. DITSCHUNEIT, K.M. BARTELT, H. FIEDRICH, E.F. PFEIFFER: Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. *Klin. Wschr.* **43**, 1000–1007 (1965).
 PFEIFFER, E.F., u. S. RAPTIS: Intstinale Hormon- und Insulinsekretion. *Klin. Wschr.* **47**, 337–342 (1968).
 ROMMEL, K., E. BERNT, F. SCHMITZ u. K. GRIMMEL: Enzymatische Galaktosebestimmung im Blut und oraler Galaktose-Toleranztest. *Klin. Wschr.* **46**, 936–940 (1968).
 TELIB, M.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Monosacchariden und Hormonen auf die Insulinsekretion des isolierten Pankreasgewebes einiger Säugetiere und des Frosches. *Ztschr. f. ges. exp. Med.* **147**, 316–332 (1968).

Doz. Dr. K. ROMMEL
 Universität Ulm
 Med.-Naturwissensch. Hochschule
 Zentrum für Innere Medizin
 79 Ulm
 Steinhövelstr. 9