

## 4 Ergebnisse

### *4.1 Charakterisierung der Probanden*

Das untersuchte Kollektiv von 16 Probanden bestand aus gesunden, glukosetoleranten, nicht stark übergewichtigen Personen. Die demographischen Charakteristika der Probanden sind in Tabelle 2 angegeben. Die Kontrollgruppe und die Gruppe der erstgradig Verwandte von T2DM waren bzgl. Alter, Geschlecht, BMI vergleichbar.

### *4.2 Blutglukose*

Abbildung 2. zeigt die mittlere Blutglukosekonzentrationen während der Basalperiode (-15, -5 und 0 min) und der hyperglykämischen Glukoseklemmperiode (2.5 bis 120 min) in beiden Gruppen.

Die basalen Blutglukosekonzentrationen waren  $81.6 \pm 3.06$  mg/dl ( $4.55 \pm 0.17$  mmol/l) in der Kontrollgruppe und  $84.9 \pm 5.22$  mg/dl ( $4.72 \pm 0.29$  mmol/l) vor dem Glukosebolus nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert: 0.16 nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test).

Die Glukoseklemmspiegel wurden in beiden Gruppen nach ca. 15 Minuten erreicht und während der folgenden 105 Minuten konstant gehalten. Der Glukoseanstieg 5 min nach dem Glukosebolus war signifikant höher in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM  $317.34 \pm 17.64$  mg/dl ( $17.63 \pm 0.98$  mmol/l) im Vergleich zur Kontrollgruppe  $248.4 \pm 18.36$  mg/dl ( $13.18 \pm 1.02$  mmol/l) (p-Wert = 0.001 nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test).

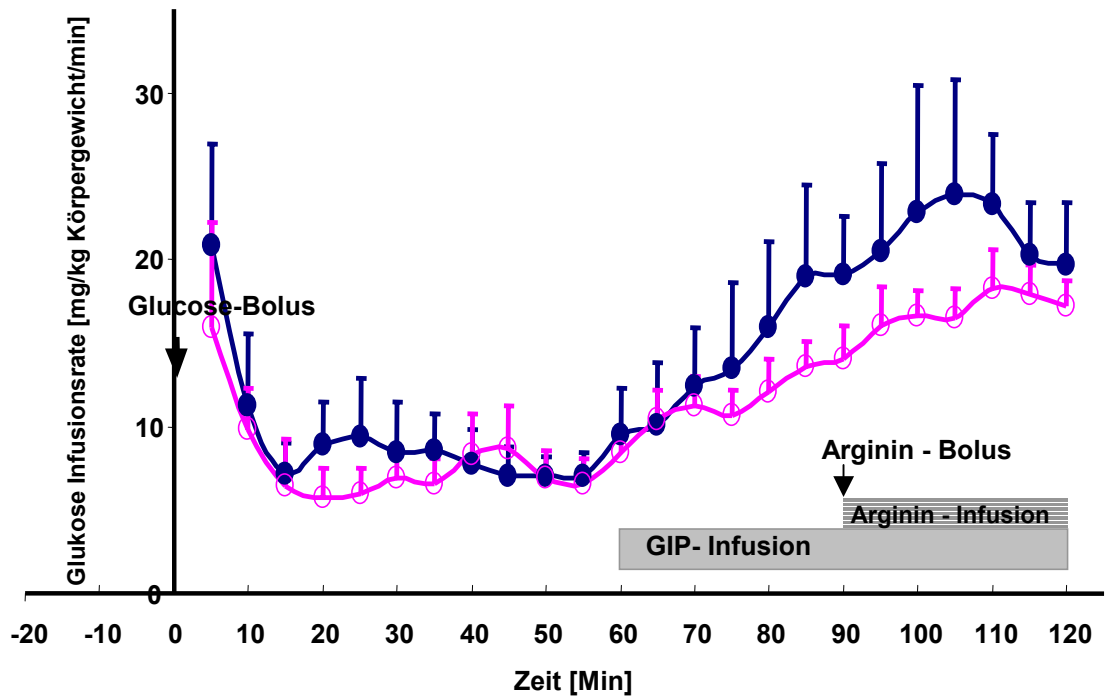
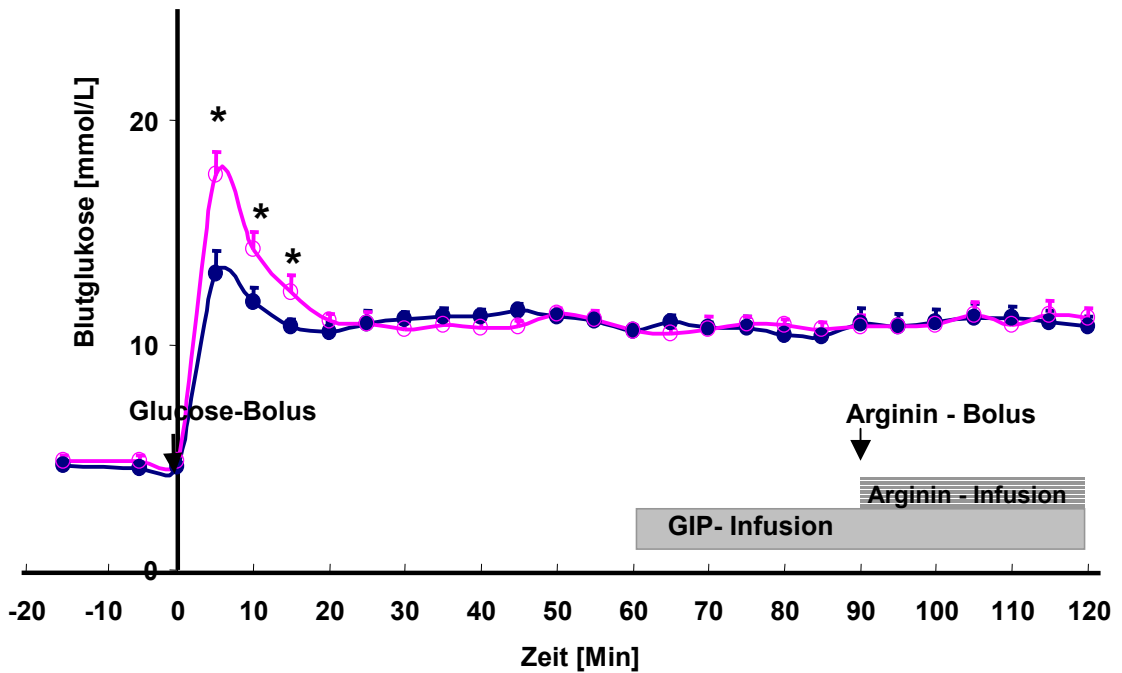
Mittlere Blutglukosekonzentration von  $197.52 \pm 1.8$  mg/dl ( $10.97 \pm 0.23$  mmol/l) in Kontrollgruppe und von  $196.3 \pm 1.21$  mg/dl ( $10.91 \pm 0.07$  mmol/l) in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM wurden in dem Zeitraum 15-120 min erzielt (p-Wert = 0.58 nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test). Der mittlere Variationskoeffizient der Blutglukose beim Klemmspiegel von 200 mg/dl betrug 5.6 % in Kontrollgruppe und 5.7 % in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM.

**Tabelle 2.**

**Probandencharakteristika zum Zeitpunkt der Studie.**

<b>Kurzel</b>	<b>Geschlecht [m/w]</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>BMI [kg/m ]</b>	<b>Blutglukose nüchtern [mg/dl]</b>	<b>Serum Insulin nüchtern [pmol/l]</b>	<b>Serum C-Peptid nüchtern [pmol/l]</b>	<b>Serum Proinsulin nüchtern [pmol/l]</b>	<b>IS [HOMA]</b>	<b>IR [HOMA]</b>
<b>Kontrollgruppe</b>									
K.G	w	42	20,9	84,53	18,60	288,00	2,57	3147,69	0,64
B.S	m	24	20,2	86,16	22,80	531,00	3,86	3582,86	0,80
H.J	m	29	24,7	81,81	24,60	247,00	1,56	4775,29	0,82
M.W	m	50	24,5	85,43	16,80	319,00	1,15	2726,56	0,59
L.C	w	26	23,3	80,36	18,60	358,00	1,75	3917,87	0,61
O.M	m	29	29,7	78,92	28,74	783,00	2,05	6616,88	0,93
N.M	m	32	24,6	83,44	21,00	286,00	4,12	3745,95	0,72
R.K	m	29	23,4	78,01	18,00	270,00	1,98	4400,00	0,57
<b>MW</b>	<b>6m/2w</b>	<b>32,63</b>	<b>23,91</b>	<b>82,33</b>	<b>21,14</b>	<b>385,25</b>	<b>2,38</b>	<b>4114,14</b>	<b>0,71</b>
<b>SD</b>		<b>8,85</b>	<b>2,89</b>	<b>3,04</b>	<b>4,04</b>	<b>183,72</b>	<b>1,08</b>	<b>1201,09</b>	<b>0,13</b>
<b>Erstgradig Verwandte von Typ 2 DM Patienten</b>									
B.F	m	23	34,70	89,78	41,40	634,00	2,16	5614,52	1,52
S.K	m	27	22,50	88,15	45,60	331,00	1,31	6590,36	1,64
P.B	w	26	20,60	80,36	39,00	544,20	1,89	8214,89	1,28
O.K	w	27	22,00	88,51	26,40	352,00	1,88	3760,58	0,96
W.S	m	31	20,90	86,52	39,00	368,00	2,35	6032,81	1,38
S.D	m	20	24,00	76,38	30,00	331,40	2,62	8250,00	0,94
B.S	m	21	27,50	82,54	55,20	444,00	4,6	10310,94	1,86
J.M	w	36	23,50	91,59	45,00	562,00	2,44	5711,54	1,69
<b>MW</b>	<b>5m/3w</b>	<b>26,38</b>	<b>24,46</b>	<b>85,43</b>	<b>36,93*</b>	<b>445,83</b>	<b>2,41</b>	<b>6810,71</b>	<b>1,41*</b>
<b>SD</b>		<b>5,29</b>	<b>4,67</b>	<b>5,25</b>	<b>4,35</b>	<b>119,36</b>	<b>0,98</b>	<b>2031,57</b>	<b>0,34</b>

\*: Signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen ( $p < 0.05$ , Student's t-Test)



**ABBILDUNG 2** : Verlauf der Blutglukosekonzentrationen (A) und Glukose Infusionsrate (B) während des 3 - stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests. Geschlossene Symbole - Kontrollgruppe; Offene Symbole - Kinder von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  SEM. Sternchen markieren signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$  im Student's t-Test) zu bestimmten Zeitpunkten.

### ***4.3 Glukose Infusionsrate***

Die Mittelwerte der Glukose Infusionsraten unter 3 verschiedenen Secretagogen (Abb. 2B) unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen (p-Wert = 0.07 für Glukose-Infusion, p-Wert = 0.33 für GIP- und Glukose-Infusion und p-Wert = 0.09 für Infusion drei Secretagogen zusammen im zweiseitigen Mann-Whitney-Test ).

### ***4.4 HOMA-Analyse***

#### ***4.4.1 Insulin Resistenz Index (HOMA)***

Der Insulin Resistenz Index war signifikant niedriger in der Kontrollgruppe  $0.73 \pm 0.05$  pmol/l mmol/l als in der Gruppe der erstgradig Verwandte von T2DM Patienten  $1.41 \pm 0.11$  pmol/l mmol/l (p=0.00004 nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test)

#### ***4.4.2 $\beta$ -Zell-Secretionkapazität (HOMA)***

Der Insulin Sekretion Index war nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen:  $698.2 \pm 73.98$  pmol/l mmol/l in Kontrollgruppe und  $1015.18 \pm 131.59$  pmol/l mmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von T2DM Patienten (p=0.054 nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test).

### ***4.5 Periphere Insulinkonzentrationen***

Abbildung 3 zeigt die mittleren peripheren Insulin-, Proinsulin- und C-Peptidkonzentrationen in beiden Gruppen. Die basalen Insulinkonzentrationen waren höher bei den erstgradig

Verwandten von Patienten mit T2DM  $36.93 \pm 4.35$  pmol/l als in der Kontrollgruppe  $21.14 \pm 4.04$  pmol/l (p-Wert: 0.003 nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test).

Die peripheren Insulinkonzentrationen ließen einen biphasischen Verlauf als Antwort auf den Glukose- und Arginin-Bolus und Infusion in beiden Gruppen. Unter dem Glukose-Bolus erhöhten sich die peripheren Insulinkonzentrationen um das 12 fache des basalen Werts auf  $264.88 \pm 81.11$  pmol/l in Kontrollgruppe und um das 9.4 fache des basalen Werts auf  $347.8 \pm 62.35$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.28 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter Glukose-Infusion erhöhten sich die peripheren Insulinkonzentrationen um das 5.8 fache des basalen Werts auf  $127.26 \pm 26.19$  pmol/l in Kontrollgruppe und um das 6.8 fache den basalen Werts auf  $254.38 \pm 52.32$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.04, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

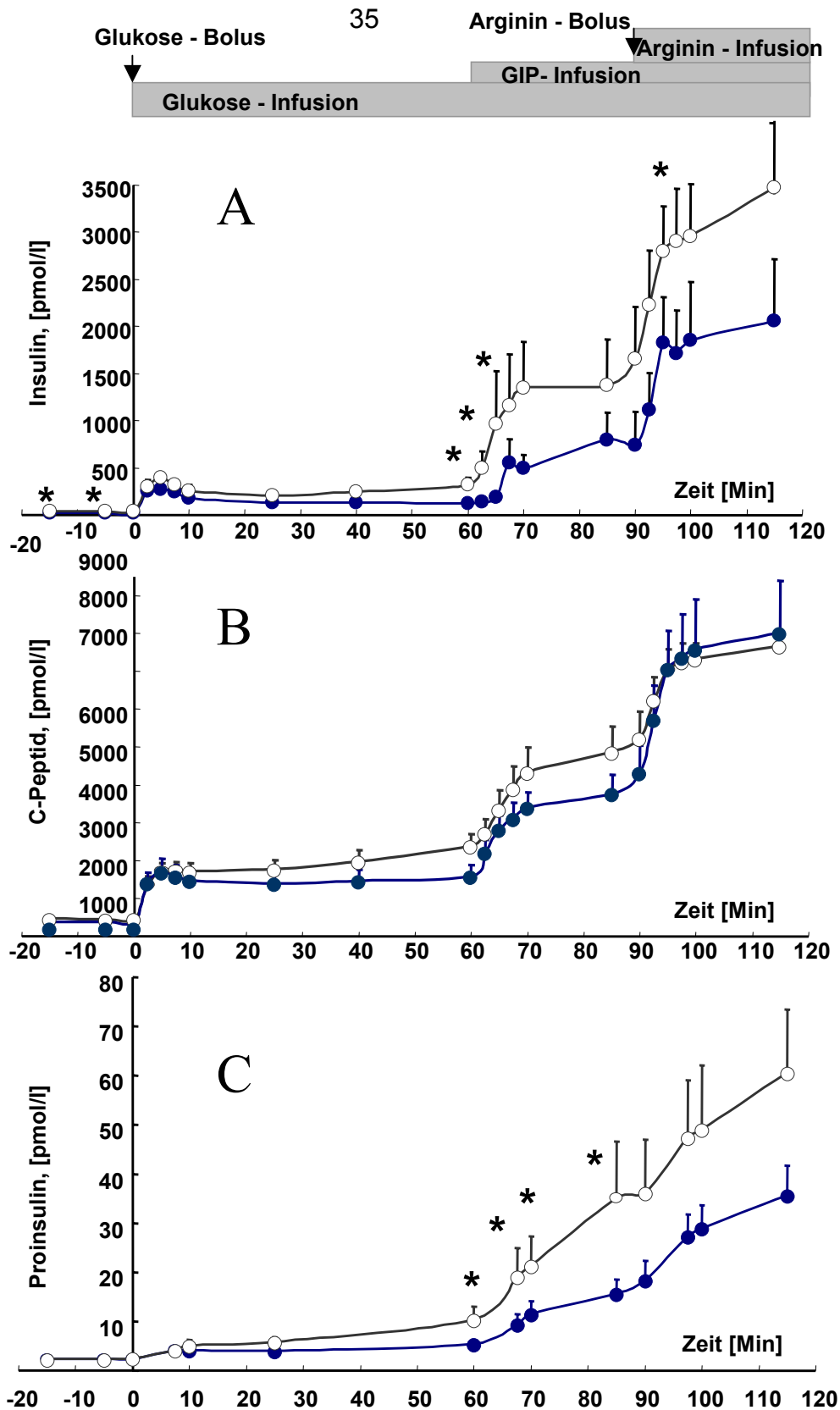
Unter GIP- und Glukose-Infusion erhöhten sich die peripheren Insulinkonzentrationen um das 20.96 fache des basalen Werts auf  $482.82 \pm 160.86$  pmol/l in der Kontrollgruppe und um das 28.7 fache des basalen Werts auf  $1166.76 \pm 453$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.105, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter der Infusion von drei Secretagogen zusammen erhöhten sich die peripheren Insulinkonzentrationen um das 72.1 fache des basalen Werts auf  $1715.46 \pm 489.60$  pmol/l in Kontrollgruppe und um das 78.8 fache des basalen Werts auf  $2872.44 \pm 472.8$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.068, zweiseitiger Mann-Whitney-Test ).

Ein Vergleich des Insulin Resistenz Index mit verschiedenen Phasen der Insulinsekretion ergab in der Korrelationsanalyse signifikante Zusammenhänge (Tabelle 3). Es besteht eine Tendenz, dass Probanden mit hohem Insulin Resistenz Index eine höhere Insulinsekretion aufweisen.

Eine weitere lineare Regressionanalyse wurde für die jeweilige Insulinsekretionsphase des hyperglykämischen Glukoseklemmtests und dem Insulin Resistenz Index durchgeführt (Tabelle 4). Die adjustierten peripheren Insulinkonzentrationen in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests waren nicht unterschiedlich (außer den basalen Insulinkonzentrationen) in beiden Gruppen (Abbildung 4).

Die ersten und die zweiten Phasen der glukoseabhängigen Insulinsekretion korrelierten hoch signifikant miteinander. ( $r= 0.64$ ,  $p=0.01$ ). Die früheren und späteren Phasen



**ABBILDUNG 3** : Verlauf der Serumkonzentrationen von Insulin (A), C-Peptid (B) und Proinsulin (C) während des 3 - stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests. Geschlossene Symbole - Kontrollgruppe; Offene Symbole - erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  s.e.m. Sternchen markieren signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$  im Mann-Whitney-U-Test) zu bestimmten Zeitpunkten.

der GIP-stimulierten Insulinsekretion korrelierten ebenfalls hoch signifikant mit allen anderen Insulinsekretionsphasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests ( $r > 0.6$ ,  $p < 0.001$ ). Die ersten und zweiten Phasen der arginininduzierten Insulinsekretion korrelierten am besten mit der früheren ( $r = 0.87$ ,  $p < 0.001$  und  $r = 0.81$ ,  $p < 0.001$ ) und späteren ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.001$  und  $r = 0.73$ ,  $p < 0.001$ ) Phasen der GIP-stimulierten Insulinsekretion (Tabelle 3).

#### **4.6 C-Peptid**

Die Änderung der C-Peptid-Konzentrationen ähnelt der Änderung der Insulinkonzentrationen (Abbildung 3). Die basalen C-Peptidkonzentrationen waren nicht unterschiedlich in der Kontrollgruppe  $378.87 \pm 68.7$  pmol/l und  $460.67 \pm 40.85$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert = 0.79 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter dem Glukose-Bolus und der Glukose-Infusion erhöhten sich die C-Peptidkonzentrationen um das 4.2 fache des basalen Werts auf  $1517.01 \pm 289.21$  pmol/l in Kontrollgruppe und um das 3.95 fache des basalen Werts auf  $1811.28 \pm 210.82$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.23, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter GIP- und Glukose-Infusion erhöhten sich die C-Peptidkonzentrationen um das 9.9 fache des basalen Werts auf  $3390.67 \pm 406.09$  pmol/l in Kontrollgruppe und um das 9.0 fache des basalen Werts auf  $4117.63 \pm 568.52$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.38, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter der Infusion von drei Secretagogen zusammen erhöhten sich die C-Peptidkonzentrationen um das 20.7 fache des basalen Werts auf  $7154.45 \pm 1135.68$  pmol/l in Kontrollgruppe und um das 16.1 fache des basalen Werts auf  $7125.37 \pm 1147.56$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.33, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Ein Vergleich von Insulin Resistenz Index und verschiedenen Phasen der C-Peptidsekretion ergab in der Korrelationsanalyse einen signifikanten Zusammenhang für die basale C-Peptid-Konzentrationen (Tabelle 5). Es bestand eine Tendenz, daß Probanden mit hohem Insulinresistenz Index eine höhere basale periphere C-Peptidkonzentrationen hatten.

### Tabelle 3

Ergebnisse der Korrelation des Insulin Resistenz Index mit verschiedenen Phasen der Insulinsekretion.

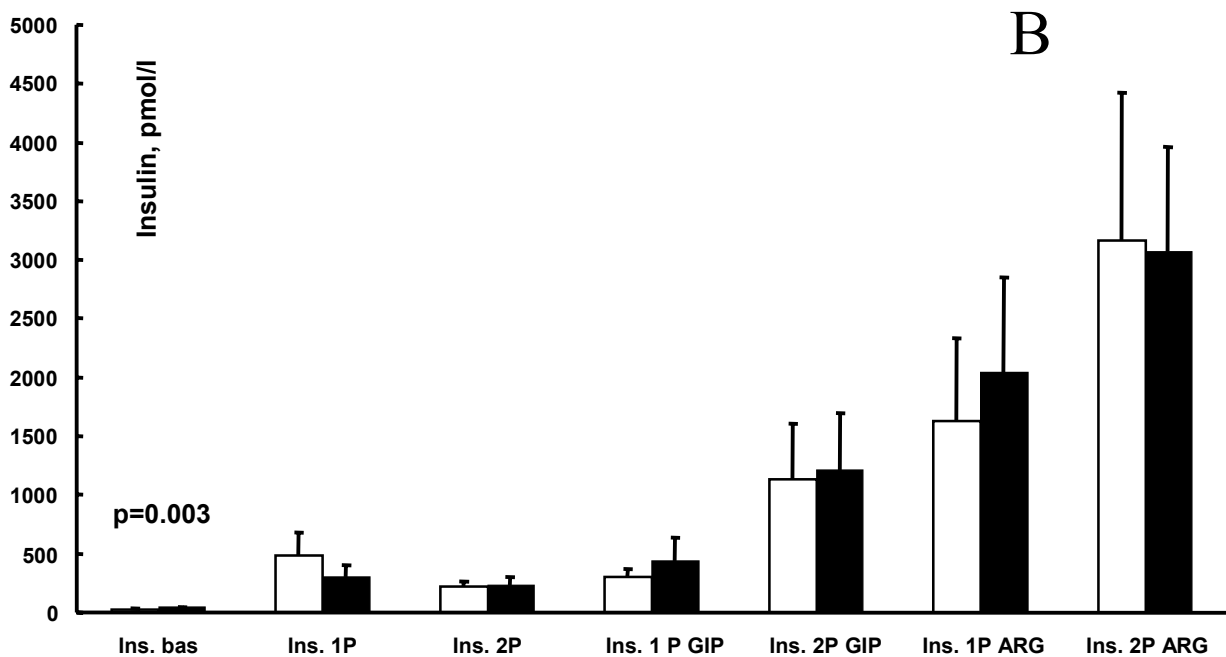
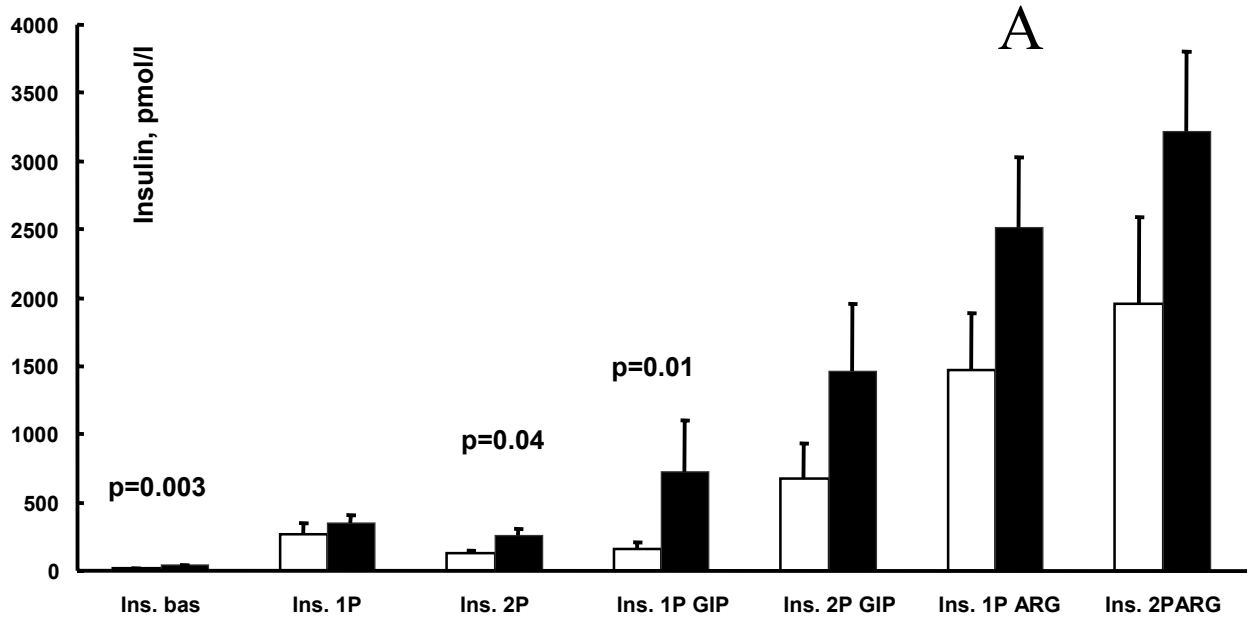
	I 1-st-phase	I 2-te-phase	I 1-st-phase GIP	I 2-te-phase GIP	I 1-st-phase ARG	I 2-te-phase ARG
Insulin Resistenz Index [HOMA]	0,52 p=0,04	0,64 p=0,001	0,66 p=0,01	0,57 p=0,02	0,48 p=0,06	0,54 p=0,03
Ins 1-st-phase		0,64 p=0,01	0,62 p=0,01	0,70 p=0,02	0,50 p=0,048	0,66 p=0,01
Ins 2-te-phase			0,86 p=0,00002	0,86 p=0,00002	0,77 p=0,0005	0,82 p=0,0001
Ins 1-st-phase GIP				0,86 p=0,00002	0,87 p=0,000001	0,81 p=0,0001
Ins 2-te-phase GIP					0,76 p=0,001	0,73 p=0,001
Ins 1-st-phase ARG						0,88 p=0,000001



**Tabelle 4**

Beziehung zwischen den verschiedenen Phasen der Insulinantwort und dem Insulin Resistenz Index.

	Insulin Resistenz Index [HOMA]	R2	p
Ins. bas.	$\ln \text{ Ins. bas} = 1.55(\pm 0.06) + 0.765(\pm 0.15) * \ln \text{ IRI}$	0.81	0.001
Ins. 1-ste Phase	$\ln \text{ Ins. 1-ste Phase} = 3.79(\pm 0.16) + 0.96(\pm 0.40) * \ln \text{ IRI}$	0.29	0.031
Ins. 2-te Phase	$\ln \text{ Ins. 2-te Phase} = 3.22(\pm 0.14) + 1.19(\pm 0.35) * \ln \text{ IRI}$	0.45	0.005
Ins. GIP-1-ste Phase	$\ln \text{ Ins. GIP-1-ste Phase} = 4.02(\pm 0.21) + 1.56(\pm 0.52) * \ln \text{ IRI}$	0.38	0.01
Ins. GIP-2-te Phase	$\ln \text{ Ins. GIP-2-te Phase} = 4.87(\pm 0.19) + 1.14(\pm 0.49) * \ln \text{ IRI}$	0.28	0.034
Ins. Arg-1-ste Phase	$\ln \text{ Ins. Arg-1-ste Phase} = 5.62(\pm 0.15) + 0.72(\pm 0.37) * \ln \text{ IRI}$	0.47	0.069
Ins. Arg-2-te Phase	$\ln \text{ Ins. Arg-2-te Phase} = 5.83(\pm 0.17) + 0.92(\pm 0.44) * \ln \text{ IRI}$	0.24	0.056



**ABBILDUNG 4** : Periphere Insulinkonzentrationen in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests vor (A) und nach (B) Adjustment für Insulin Resistenz Index. Schwarze Säulen - Kinder von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  s.e.m. Sternchen markieren signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$  im Mann-Whitney-U-Test) zwischen beiden Gruppen.

#### ***4.7 Pankreatische Insulinsekretionsrate***

Die Insulinsekretionsraten (ISR) während des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests sind in Abbildung 5 dargestellt. Die basalen ISR waren signifikant höher in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM  $127.73 \pm 16.32$  pmol/min als in der Kontrollgruppe  $85.28 \pm 21.62$  pmol/min ( $p = 0.03$  zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Nach dem Glukose- Bolus erhöhte sich die ISR um das 29.8 fache des basalen Werts auf  $2556.00 \pm 486.63$  pmol/min in der Kontrollgruppe und um das 19.2 fache des basalen Werts auf  $2448.48 \pm 486.42$  pmol/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von T2DM Patienten ( $p = 0.57$  zweiseitiger Mann-Whitney-Test). Unter Glukose-Infusion erhöhten sich die ISR um das 5.0 fache des basalen Werts auf  $429.64 \pm 83.67$  pmol/min in der Kontrollgruppe und um das 5.6 fache des basalen Werts auf  $711.13 \pm 105.52$  pmol/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p$ -Wert: 0.13, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

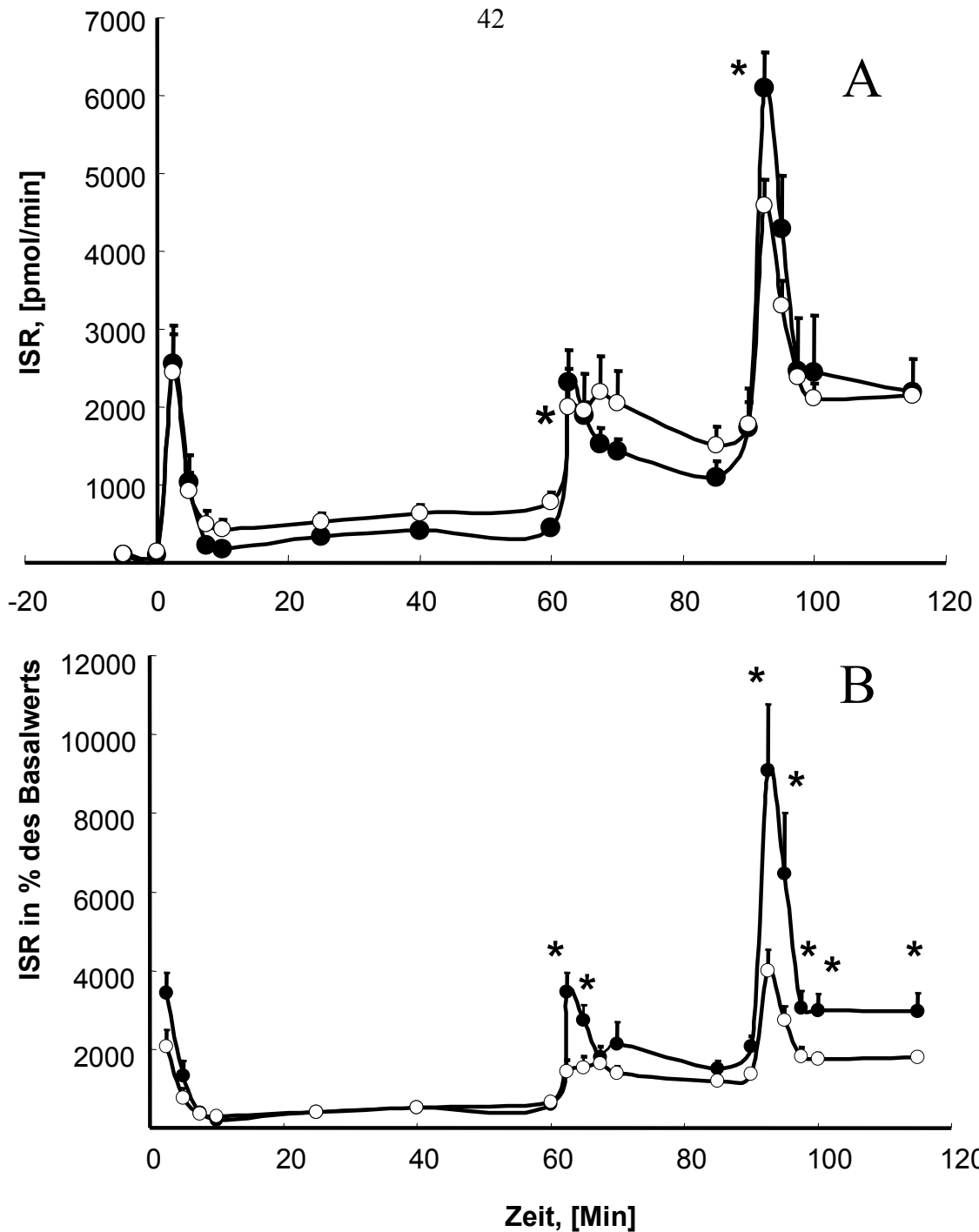
In den ersten 10 Minuten unter Glukose- und GIP- Infusion erhöhte sich die ISR um das 24.7 fache des basalen Werts auf  $2105.95 \pm 170.78$  pmol/min in der Kontrollgruppe und um das 15.5 fache des basalen Werts auf  $1979.89 \pm 590.03$  pmol/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p$ -Wert: 0.51, zweiseitiger Mann-Whitney-Test). Unter weiterer Glukose- und GIP- Infusion erhöhte sich die ISR um das 16.6 fache des basalen Werts auf  $1417.01 \pm 353.56$  pmol/min in Kontrollgruppe und um das 12.8 fache des basalen Werts auf  $1640.99 \pm 252.89$  pmol/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p$ -Wert: 0.69, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter dem Arginin-Bolus erhöhte sich die ISR signifikant stärker in der Kontrollgruppe  $5099.62 \pm 536.72$  pmol/min (um das 59.8 fache des basalen Werts) als in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM  $3876.52$  pmol/l (um das 30.3 fache des basalen Werts) ( $p$ -Wert: 0.02, zweiseitiger Mann-Whitney-Test). Die weitere Infusion von drei Secretagogen zusammen erhöhte die ISR um das 27.1 fache des basalen Werts auf  $2315.05 \pm 584.41$  pmol/min in der Kontrollgruppe und um das 16.7 fache des

**Tabelle 5.**

**Korrelationen zwischen dem Insulin Resistenz Index und den verschiedenen Phasen der C-Peptidsekretion**

	CPbasal	CP 1-ste phase	CP 2-te phase	CP 1-ste phase	CP 2-te phase	GIP	CP 1-ste phase ARG	CP 2-te phase ARG
Insulin Resistenz	0,54	0,20	0,49	-0,21	0,41	0,00	0,51	
Index[HOMA]	p=0,03	p=0,46	p=0,06	p=0,43	p=0,12	p=0,98	p=0,04	
CP basal		0,53	0,81	0,09	0,68	0,16	0,66	
		p=0,03	p=0,0001	p=0,75	p=0,004	p=0,56	p=0,01	
CP 1-ste phase			0,79	0,27	0,62	0,03	0,63	
			p=0,0002	p=0,31	p=0,01	p=0,92	p=0,01	
CP 2-te phase				0,31	0,86	0,22	0,85	
				p=0,24	p=0,00002	p=0,42	p=0,00003	
CP 1-ste phase GIP					0,57	0,01	0,47	
					p=0,02	p=0,97	p=0,06	
CP 2-te phase GIP						-0,03	0,84	
						p=0,9	p=0,0001	
CP 1-ste phase ARG							0,28	
							p=0,29	



**ABBILDUNG 5** : Verlauf der Insulin Sekretion Rate (A) und des Quotienten von ISR in % zur basalen ISR (B) während des 3 - stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests. Geschlossene Symbole - Kontrollgruppe; Offene Symbole - erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  SEM. Sternchen markieren signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$  im Mann-Whitney-U-Test) zu bestimmten Zeitpunkten.

basalen Werts auf  $2131.97 \pm 139.16$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert: 0.40, zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Um das Maß der Insulinsekretionskapazität einzuschätzen, wurde ein Quotient  $ISR_t/ISR_{bas} \cdot 100$ , % für jeden Zeitpunkt berechnet. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden bei den Zeitpunkten 62.5, 65, 92.5, 95, 97.5, 100 und 115 Minuten des Glukoseklemmtests beobachtet (Abbildung 5).

Ein Vergleich von Insulin Resistenz Index und verschiedenen Phasen der ISR ergab in der Korrelationsanalyse einen signifikanten Zusammenhang für die basale ISR und 2- Phase der GIP-induzierten ISR (Tabelle 6). Es bestand eine Tendenz, daß Probanden mit hohem Insulinresistenz Index eine höhere basale ISR hatten.

Die basale ISR korrelierte signifikant positiv mit allen drei Phasen der ISR während des hyperglykämischen Glukoseklemmtests (Tabelle 6).

Die ISR in den ersten und zweiten Phasen der glukoseabhängigen Insulinsekretion korrelierten positiv miteinander ( $r=0.66$ ,  $p=0.01$ ). Die GIP-induzierte ISR korrelierte mit der ISR in den ersten und zweiten Phasen der glukoseabhängigen Insulinsekretion ( $r=0.83$ ,  $p=0.0001$  und  $r=0.80$ ,  $p=0.0002$ ), aber es ergab sich keine Korrelationen mit der Arginin-induzierten ISR.

Die akute Arginin-induzierte ISR korrelierte nur mit der ISR in der zweiten Phase der Arginin-induzierten Insulinsekretion ( $r=0.94$ ,  $p=0.0001$ ) positiv und war unabhängig von anderen in der Korrelation eingeschlossenen Parameter wie: Alter, Geschlecht, BMI und IRI (HOMA).

#### ***4.8 Endogene Insulinclearance***

Während den ersten 60 Minuten des 3-stufigen Glukoseklemmtests verliefen die relativen Änderungen der peripheren Insulinkonzentrationen parallel zu den Änderungen der Insulinsekretionsrate (Abbildung 6). Danach wurde der relative Anstieg der peripheren Insulinkonzentrationen größer als der relative Anstieg der Insulinsekretionsrate. Die Insulinsekretionsrate stieg am Ende des Glukoseklemmversuchs auf das 27.1 fache des basalen Werts in Kontrollgruppe und auf das 16.7 fache des basalen Werts in der Gruppe der

Tabelle 6. Ergebnisse der Korrelationsanalyse (nach Spearman) zwischen den verschiedenen Phasen der Insulinsekretion (ISR, pmol/min)

	ISR [basal]	ISR [1 Phase]	ISR [2 Phase]	ISR [1 Phase-GIP]	ISR [2-Phase-GIP]	ISR [1 Phase-Arg]	ISR [2 Phase-Arg]	ISR [0-60]	ISR [60-90]	ISR [90-120]
Alter	-0,48 NS	0,10 NS	-0,24 NS	-0,21 NS	-0,16 NS	0,12 NS	0,40 NS	-0,18 NS	-0,20 NS	0,31 NS
Geschlecht	0,01 NS	0,39 NS	0,01 NS	0,34 NS	0,31 NS	-0,13 NS	0,28 NS	0,16 NS	0,31 NS	0,13 NS
BMI	0,18 NS	<b>0,62</b> <b>p=0,01</b>	0,31 NS	0,30 NS	<b>0,54</b> <b>p=0,03</b>	0,16 NS	0,21 NS	0,41 NS	<b>0,49</b> <b>p=0,05</b>	0,15 NS
ISI [clamp]	<b>-0,80</b> <b>p=0,0002</b>	<b>-0,51</b> <b>p=0,04</b>	<b>-0,56</b> <b>p=0,02</b>	-0,45 NS	<b>-0,68</b> <b>p=0,03</b>	0,07 NS	<b>0,50</b> <b>p=0,05</b>	<b>-0,60</b> <b>p=0,01</b>	<b>-0,71</b> <b>p=0,002</b>	0,37 NS
ISI [HOMA]	<b>0,76</b> <b>p=0,001</b>	0,29 NS	<b>0,49</b> <b>p=0,053</b>	-0,26 NS	<b>0,50</b> <b>p=0,05</b>	-0,34 NS	<b>-0,66</b> <b>p=0,01</b>	0,41 NS	0,46 NS	<b>-0,66</b> <b>p=0,005</b>
ISR [basal]		0,46 NS	<b>0,66</b> <b>p=0,01</b>	0,24 NS	<b>0,71</b> <b>p=0,002</b>	-0,17 NS	<b>-0,63</b> <b>p=0,01</b>	<b>0,65</b> <b>p=0,01</b>	<b>0,68</b> <b>p=0,004</b>	<b>-0,56</b> <b>p=0,02</b>
ISR [1Phase]			<b>0,66</b> <b>p=0,005</b>	0,42 NS	<b>0,82</b> <b>p=0,0001</b>	0,19 NS	0,04 NS	<b>0,82</b> <b>p=0,0001</b>	<b>0,83</b> <b>p=0,0001</b>	0,07 NS
ISR [2 Phase]				0,38 NS	<b>0,77</b> <b>p=0,0004</b>	-0,01 NS	-0,26 NS	<b>0,96</b> <b>p=0,0001</b>	<b>0,80</b> <b>p=0,0002</b>	-0,16 NS
ISR [1 Phase-GIP]					0,47 NS	0,13 NS	0,05 NS	<b>0,50</b> <b>p=0,05</b>	<b>0,55</b> <b>p=0,03</b>	0,12 NS
ISR [2-Phase-GIP]						-0,01 NS	-0,36 NS	<b>0,86</b> <b>p=0,00002</b>	<b>0,99</b> <b>p=0,0001</b>	-0,29 NS
ISR [1 Phase-Arg]								<b>0,57</b> <b>p=0,02</b>	0,11 NS	0,06 NS
ISR [2 Phase-Arg]									-0,16 NS	-0,31 NS
ISR [0-60]										<b>0,89</b> <b>p=0,0001</b>
ISR [60-90]										-0,06 NS
ISR [90-120]										-0,22 NS

erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM, während die gleichzeitig gemessene periphere Insulinkonzentration signifikant stärker anstieg, nämlich auf das 72.1 fache des basalen Werts in der Kontrollgruppe und um das 78.8 fache des basalen Werts in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p=0.001$ , zweiseitiger Mann-Whitney-Test). Dieses Ergebnis kann nur durch eine Reduktion der endogenen metabolischen Insulinclearance ( $MCR_{ins}$ ) erklärt werden.

Die basale  $MCR_{ins}$  lagen bei  $3.67 \pm 0.59$  l/min in der Kontrollgruppe und  $3.88 \pm 0.74$  l/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p=0.83$  zweiseitiger Mann-Whitney-Test) (Abbildung 7).

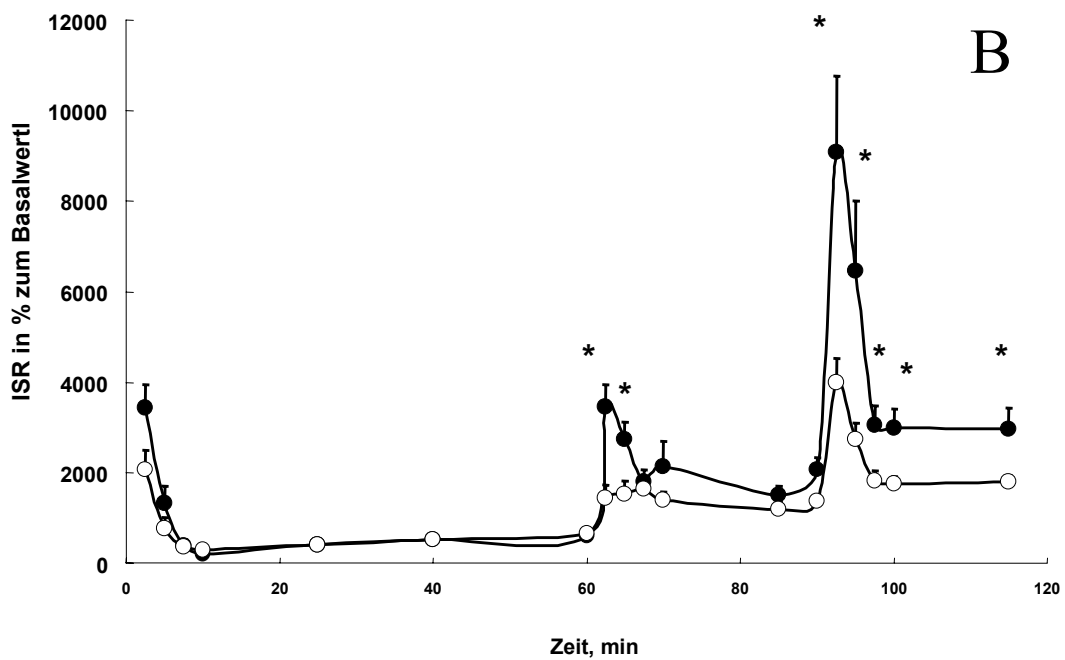
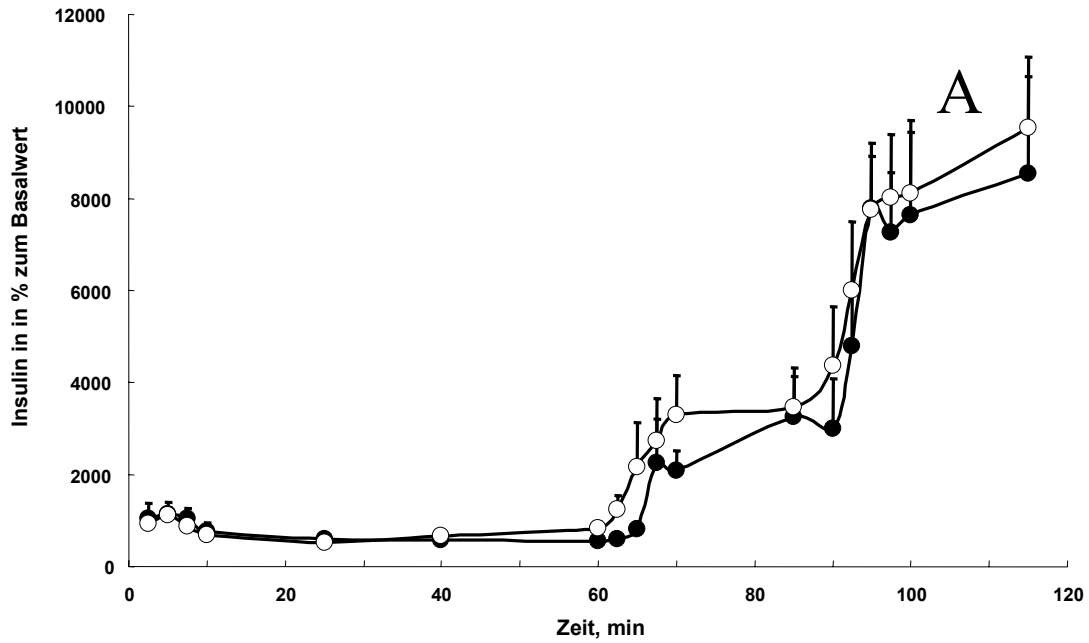
Unter Glukose-Infusion erhöhte sich die  $MCR_{ins}$  um den Faktor 1.02 des basalen Werts auf  $3.76 \pm 0.59$  l/min in der Kontrollgruppe und reduzierte sich um den Faktor 0.78 des basalen Werts auf  $3.04 \pm 0.55$  l/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p=0.38$  zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter Glukose- und GIP- Infusion reduzierte sich die  $MCR_{ins}$  um den Faktor 0.84 des basalen Werts auf  $3.09 \pm 0.28$  l/min in der Kontrollgruppe und reduzierte sich um den Faktor 0.47 des basalen Werts auf  $1.81 \pm 2.26$  l/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p=0.02$  zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

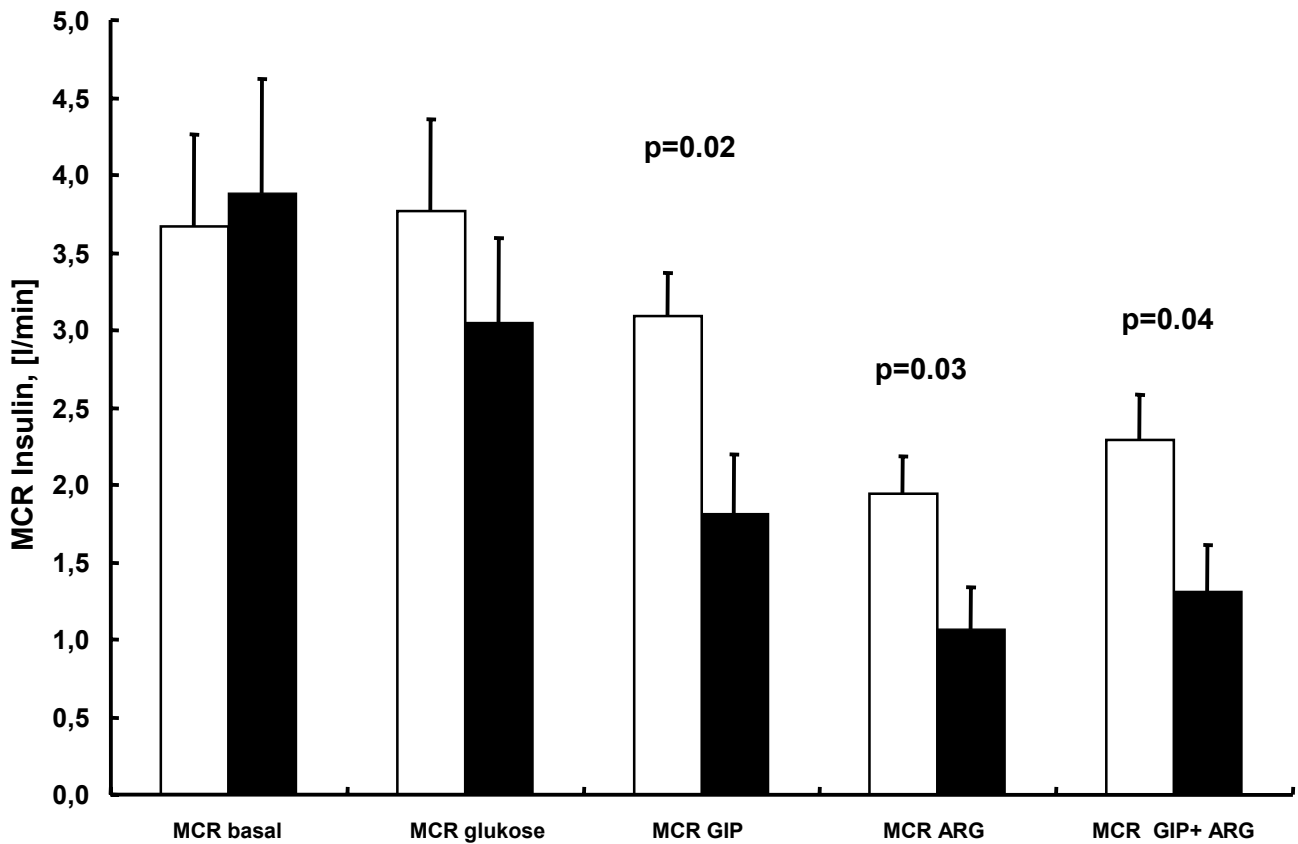
Unter Infusion der drei Sekretagogen zusammen reduzierte sich die  $MCR_{ins}$  um den Faktor 0.53 des basalen Werts auf  $1.07 \pm 0.27$  l/min in Kontrollgruppe und reduzierte sich um den Faktor 0.28 auf  $1.94 \pm 0.25$  l/min in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM ( $p=0.035$  zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Ein Vergleich von Insulin Resistenz Index und der  $MCR_{ins}$  in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests ergab in der Korrelationsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang für die  $MCR_{ins}$  unter GIP-Infusionen ( $r= - 0.59$ ,  $p=0.02$ ) und unter Infusion von 3 Sekretagogen zusammen (90-120 min des Glukoseklemmtests) ( $r= - 0.62$ ,  $p=0.01$ ). Es besteht eine Tendenz, dass Probanden mit hoher Insulinresistenz Index eine reduzierte  $MCR_{ins}$  Rate unter GIP- Infusion und unter Infusion von 3 Sekretagogen zusammen (90-120 min des Glukoseklemmtests) haben (Tabelle 7).





**ABBILDUNG 6** : Mittlere periphere Insulinkonzentrationen (A) und mittlere Insulin Sekretionsrate (B) in Relation zum jeweiligen Basalwert (entsprechend 100%) Geschlossene Symbole - Kontrollgruppe; Offene Symbole - erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  SEM. Sternchen markieren signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$  im Mann-Whitney-U-Test) zu bestimmten Zeitpunkten.



**ABBILDUNG 7** : Die endogene Insulinclearance Rate (MCR insulin) in verschiedenen Phasen des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtest. Schwarze Säulen - erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  s.e.m. Die mittels Mann-Whitney-Test ermittelten p-Werte markieren signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

#### 4. Proinsulin

Die Änderung der Proinsulin-Konzentrationen ähnelt der Änderung der Insulinkonzentrationen (Abbildung 3). Die Proinsulin-Konzentrationen während der verschiedenen Phasen des Glukoseklemmtests sind in Abbildung 8 dargestellt.

Die basalen Proinsulin-Konzentrationen unterschieden sich nicht in der Kontrollgruppe mit  $2.32 \pm 0.38$  pmol/l und  $2.42 \pm 0.34$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert = 0.72 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter Glukose-Bolus und Glukose-Infusion erhöhten sich die Proinsulin-Konzentrationen in der ersten Stunde des Glukoseklemmtests auf  $4.43 \pm 0.83$  pmol/l in Kontrollgruppe und auf  $6.38 \pm 1.23$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert = 0.065 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter Glukose- und GIP-Infusion erhöhten sich die Proinsulin-Konzentrationen auf  $13.75 \pm 2.80$  pmol/l in Kontrollgruppe und auf  $27.93 \pm 8.51$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert = 0.065 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Unter der Infusion von drei Secretagogen zusammen (im Zeitraum 90 bis 120 min des Glukoseklemmtests) erhöhten sich die Proinsulin-Konzentrationen auf  $30.66 \pm 4.96$  pmol/l in Kontrollgruppe und auf  $52.36 \pm 12.43$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert = 0.02 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

In der zweiten Stunde des Glukoseklemmtests unter der Infusion von drei Secretagogen zusammen erhöhten sich die Proinsulin-Konzentrationen auf  $21.0 \pm 3.68$  pmol/l in Kontrollgruppe und auf  $38.4 \pm 10.1$  pmol/l in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM (p-Wert = 0.03 zweiseitiger Mann-Whitney-Test).

Ein Vergleich von Insulin Resistenz Index und der Proinsulinantwort in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtestsergab in der Korrelationsanalyse einen signifikanten Zusammenhang für die Proinsulinantwort unter GIP- und Arginin-Infusion (Tabelle 8). Es besteht eine Tendenz, daß Probanden mit hohem Insulinresistenz Index eine höhere periphere Proinsulin-Konzentrationen unter GIP- und Arginin-Infusion haben.

Ein Vergleich von der endogenen Insulin-clearance Rate und Proinsulin-Konzentrationen in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests ergab in der Korrelationsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang für die endogene

Tabelle 7

Ergebnisse der Korrelationsanalyse der endogenen Insulinclearance als Kreuztabelle

		MCR [0-60]	MCR [60-90]	MCR [90-120]	MCR [60-120]	MCR [basal]	BMI	Alter	Geschlecht
ISI [HOMA]	r	-0,34	-0,59	-0,64	-0,62	0,09	0,15	-0,37	-0,01
	p	NS	p=0,02	p=0,007	p=0,01	NS	NS	NS	NS
MCR [0-60]	r		<b>0,76</b>	0,45	0,48	0,01	0,17	0,12	-0,16
	p		<b>p=0,0006</b>	p=0,08	p=0,06	NS	NS	NS	NS
MCR [60-90]	r			<b>0,85</b>	<b>0,87</b>	0,04	0,20	0,38	-0,04
	p			<b>p=0,00003</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	NS	NS	NS	NS
MCR [90-120]	r				<b>1,00</b>	-0,14	0,26	<b>0,51</b>	0,07
	p				<b>p&lt;0.0001</b>	NS	NS	<b>p=0,04</b>	NS
MCR [60-120]	r					-0,12	0,27	<b>0,50</b>	0,07
	p					NS	NS	<b>p=0,05</b>	NS
MCR [basal]	r						0,34	-0,29	0,10
	p						NS	NS	NS

Insulinclearance Rate unter GIP-Infusionen ( $r = -0.60$ ,  $p = 0.01$ ) und unter Infusion von 3 Sekretagogen zusammen (90-120 min des Glukoseklemmtests) ( $r = -0.62$ ,  $p = 0.01$ ) (Tabelle 8).

Der Quotient Proinsulin zu C-Peptid war nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen im basalen Zustand ( $0.71 \pm 0.13$  pmol/l vs.  $0.54 \pm 0.07$  pmol/l in erstgradig Verwandte von Typ 2 Diabetikern,  $p = 0.33$ ). Der Quotient Proinsulin zu C-Peptid war signifikant höher in der letzte Stunde des hyperglykämischen Glukoseklemmtests (60-120 Minuten) in der Gruppe der erstgradig Verwandte von Patienten mit T2DM  $0.88 \pm 0.05$  % als in Kontrollgruppe  $0.40 \pm 0.03$  % ( $p$ -Wert = 0.03 zweiseitiger Mann-Whitney-Test). Die Korrelationsanalyse ergab positive Zusammenhänge für den Quotienten Proinsulin zu C-Peptid im basalen Zustand und unter GIP-Infusion mit dem Insulin Resistenz Index ( $r = 0.65$ ,  $p = 0.01$  und  $r = 0.58$ ,  $p = 0.02$ ) (Tabelle 9).

Die Quotienten Proinsulin zu C-Peptid und Proinsulin zu Insulin unter 3-stufigem hyperglykämischen Glukoseklemmtest sind in der Abbildung 8 dargestellt. Der Quotient Proinsulin zu Insulin war nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen im basalen Zustand ( $10.57 \pm 1.5$  pmol/l vs.  $7.14 \pm 1.13$  pmol/l in erstgradig Verwandte von Typ 2 Diabetikern,  $p = 0.09$ ). Der Quotient Proinsulin zu Insulin zeigte auch im zeitlichen Verlauf keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Ein Vergleich von dem Quotient Proinsulin zu Insulin und der endogenen Insulinclearance Rate, als auch mit der Insulin Sekretion Rate in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtestsergab in der Korrelationsanalyse einen signifikanten positiven Zusammenhang für den Proinsulin zum Insulin Quotienten und die endogene Insulinclearance Rate unter GIP-Infusionen ( $r = 0.57$ ,  $p = 0.02$ ) als auch negative Korrelationen mit der Insulin Sekretion Rate unter GIP-Infusion ( $r = -0.56$ ,  $p = 0.03$ ) (Tabelle 10).

#### **4.1 Insulin Sensitivität Index**

Der Insulin Sensitivität Index war signifikant höher in der Kontrollgruppe  $0.38 \pm 0.1$  mg/kg Körpergewicht \*min/mU/l als in der Gruppe der erstgradig Verwandte von T2DM Patienten  $0.16 \pm 0.02$  mg/kg Körpergewicht \*min/mU/l ( $p = 0.038$  nicht gepaarter zweiseitiger Student's T-Test)

**Tabelle 8**

**Ergebnisse der Korrelationsanalyse der peripheren Proinsulinkonzentrationen als Kreuztabelle**

		PI glukose	PI GIP	PI ARG	PI_GIP+ARG	MCR bas	MCR glukose	MCR GIP	MCR ARG	MCR GIP+ARG	BMI	ISI_HOMA
PI_bas	r	<b>0,69</b>	0,47	<b>0,54</b>	<b>0,69</b>	0,40	-0,34	<b>-0,51</b>	-0,47	<b>-0,53</b>	0,03	0,32
	p	<b>p=0,003</b>	NS	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,003</b>	NS	NS	<b>p=0,04</b>	NS	<b>p=0,03</b>	NS	NS
PI glukose	r		<b>0,68</b>	<b>0,59</b>	<b>0,78</b>	0,21	-0,47	<b>-0,65</b>	<b>-0,54</b>	<b>-0,60</b>	-0,05	<b>0,63</b>
	p		<b>p=0,004</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,0004</b>	NS	NS	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,01</b>	NS	<b>p=0,01</b>
PI GIP	r			0,18	0,49	0,15	-0,18	-0,37	-0,36	-0,43	-0,09	<b>0,69</b>
	p			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>p=0,003</b>
PI ARG	r				<b>0,90</b>	0,16	<b>-0,60</b>	<b>-0,62</b>	-0,48	<b>-0,53</b>	0,30	<b>0,50</b>
	p				<b>p&lt;0,0001</b>	NS	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	NS	<b>p=0,04</b>	NS	<b>p=0,05</b>
PI GIP+ARG	r					0,16	<b>-0,55</b>	<b>-0,60</b>	-0,45	<b>-0,51</b>	0,28	<b>0,55</b>
	p					NS	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,01</b>	NS	<b>p=0,04</b>	NS	<b>p=0,03</b>

**Tabelle 9**

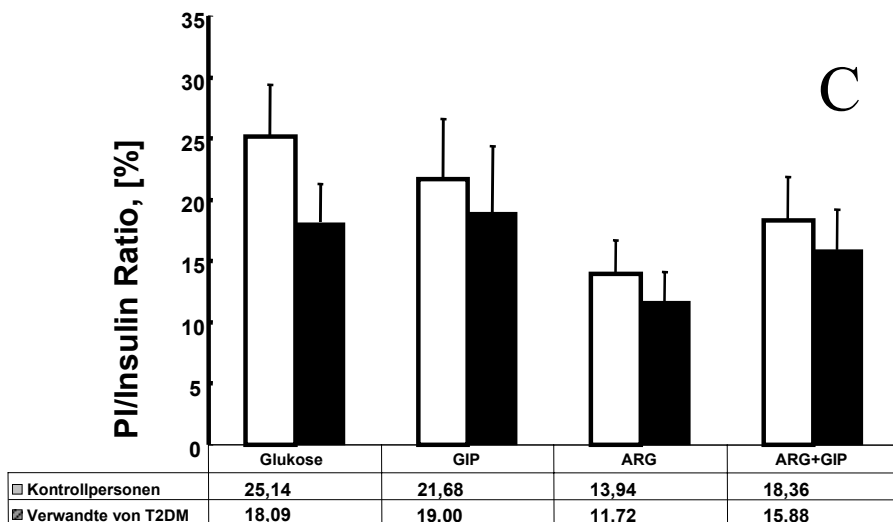
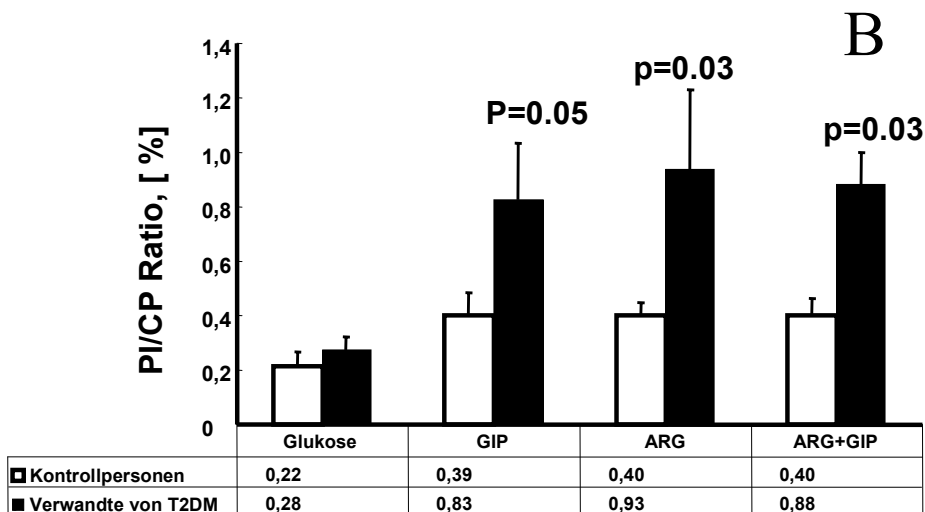
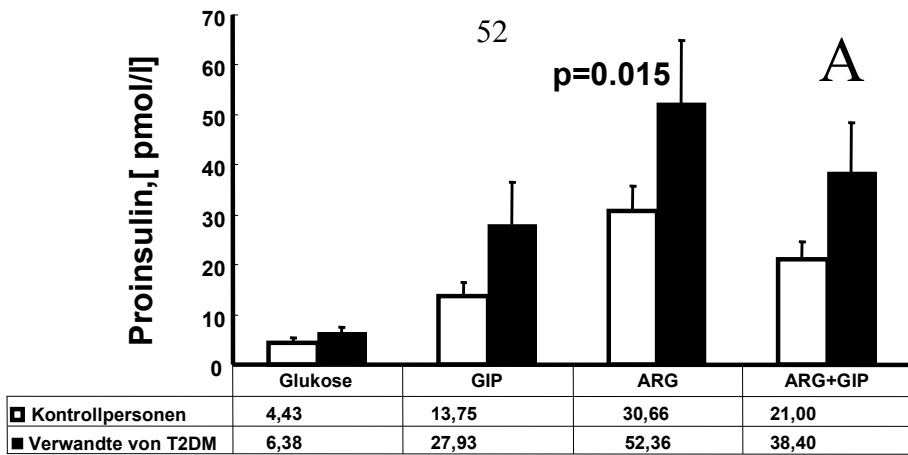
**Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Proinsulin zum C-Peptid Quotienten als Kreuztabelle**

		ISR bas	ISR glukose	ISR GIP	ISR ARG	IR [HOMA]	PI/CP bas	PI/CP glukose	PI/CP GIP	PI/CP ARG
PI/CP bas	r	0,37	0,30	0,29	0,19	<b>0,65</b>	0,26	<b>0,52</b>	<b>0,66</b>	<b>0,61</b>
	p	NS	NS	NS	NS	<b>p=0,001</b>	NS	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>
PI/CP glukose	r	0,26	0,24	<b>0,53</b>	0,17	0,38	0,38	0,27	0,09	
	p	NS	NS	<b>p=0,003</b>	NS	NS	NS	NS	NS	
PI_CPGIP	r	0,27	0,06	-0,04	0,36	<b>0,58</b>	0,16	<b>0,60</b>		
	p	NS	NS	NS	NS	<b>p=0,02</b>	NS	<b>p=0,01</b>		
PI_CPARG	r	0,09	-0,21	-0,10	0,08	0,15	0,43			
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS			
PI_CPGAR	r	-0,43	-0,12	0,04	-0,08	-0,26				
	p	NS	NS	NS	NS	NS				

**Tabelle 10**

**Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Proinsulin zum Insulin Quotienten als Kreuztabelle**

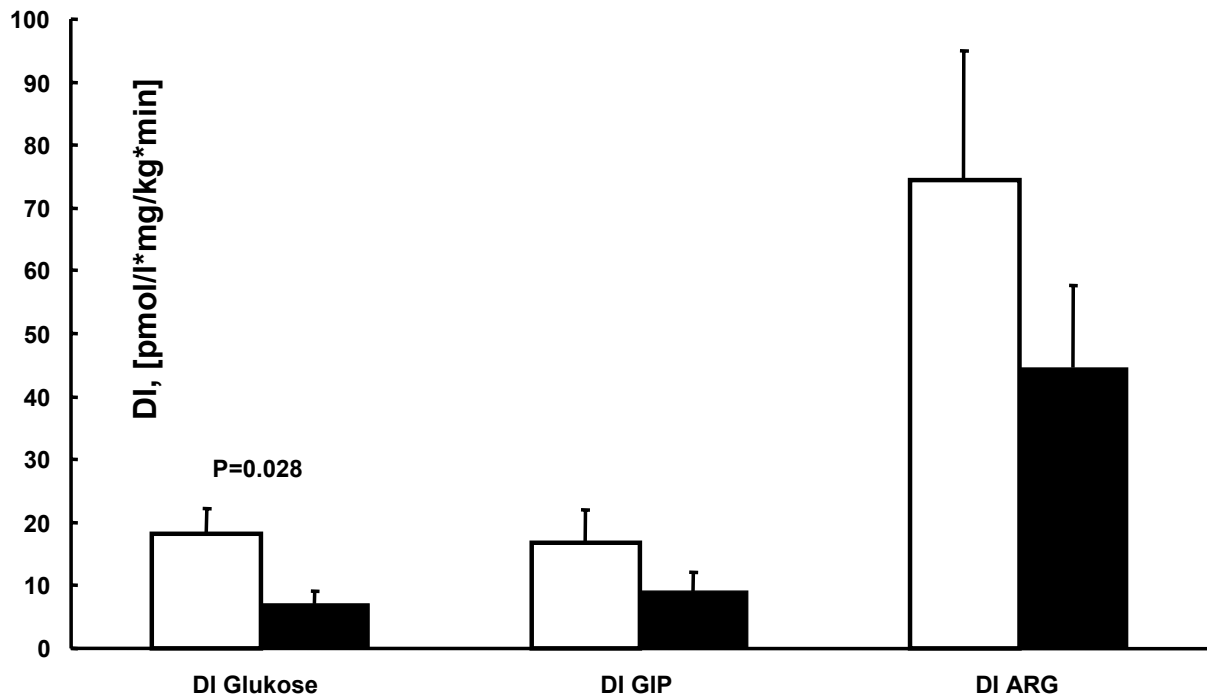
		ISR bas	ISR glukose	ISR GIP	ISR ARG	IR [HOMA]	MCR basal	MCR glukose	MCR GIP	MCR ARG	MCR GIP+ARG	PI/IN basal	PI/IN glukose	PI/IN GIP	PI/IN ARG
PI/IN bas	r	-0,31	-0,07	0,01	0,02	-0,47	0,32	0,25	0,39	0,33	0,34				
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS				
PI/IN glukose	r	<b>-0,50</b>	-0,36	-0,30	-0,17	-0,36	0,04	0,49	<b>0,58</b>	0,44	0,47		<b>0,69</b>		
	p	<b>p=0,05</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>p=0,02</b>	NS	NS		<b>p=0,003</b>		
PI/IN GIP	r	-0,41	-0,48	<b>-0,56</b>	-0,12	-0,24	0,01	0,39	<b>0,57</b>	0,49	<b>0,49</b>		0,41		<b>0,83</b>
	p	NS	NS	<b>p=0,03</b>	NS	NS	NS	NS	<b>p=0,02</b>	NS	<b>p=0,051</b>		NS		<b>p=0,0001</b>
PI/IN ARG	r	-0,22	-0,32	-0,09	0,11	0,00	0,13	0,07	0,37	<b>0,67</b>	<b>0,60</b>		0,39		0,49
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>p=0,005</b>	<b>p=0,01</b>		NS		<b>p=0,03</b>
PI/IN GIP+ARG	r	-0,35	-0,41	-0,46	-0,01	-0,13	0,02	0,29	0,47	0,46	0,45		0,38		<b>0,83</b>
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		<b>p=0,0001</b>		<b>p&lt;0,0001</b>
															<b>p=0,01</b>



**ABBILDUNG 8** : Verlauf der Serumkonzentrationen des Proinsulins (A) und der Quotienten von Proinsulin zu C-Peptid (B), sowie Proinsulin zu Insulin (C) während des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests. Schwarze Säule - erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  s.e.m. Die mittels Mann-Whitney-Test ermittelten p-Werte repräsentieren signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen







**ABBILDUNG 9:** Der Disposition Index in verschiedenen Phasen des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtest. Schwarze Säule - erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern. Mittelwert  $\pm$  SEM. Die mittels Mann-Whitney-Test ermittelten p-Werte repräsentieren signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.