

6 Zusammenfassung

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist eng mit erblichen Defekten der Insulinwirkung und Insulinsekretion verknüpft. In dieser Arbeit wurde ein neuer 3 stufiger kumulativer Infusionstest mit Glukose, GIP und Arginin mit gesunden Probanden und gesunden Kindern von Typ 2 Diabetikern zur differenzierten Untersuchung früher Insulinsekretionsdefekte entworfen und eingesetzt.

Methodisch wurde Glukose als Bolus i. v. injiziert und anschließend eine Hyperglykämie von 200 mg/dl durch variable Glukose-Infusion aufrecht erhalten (sog. hyperglykämischer Glukoseklemmtest). Nach 60 min wurde zusätzlich GIP und nach weiteren 30 min Arginin als Bolus und Infusion zugegeben. Insulin-, C-Peptid- und Proinsulinkonzentrationen wurden durch spezifische ELISAs bestimmt und zur Berechnung der wirklichen Insulinsekretion der β -Zellen, der Insulinclearance und des Insulinprozessierens verwendet. Nach jedem Stimulus wurde eine akute, erste Phase und eine zweite langsamere Phase der Insulinsekretion beobachtet. Die Effekte des Sekretagogen waren additiv und bedingten eine etwa 80-fache Steigerung der Insulinsekretion.

In beiden Gruppen der Probanden wurde eine hohe Korrelation zwischen einzelnen Phasen der Insulinsekretion nachgewiesen. Der unterschiedliche Grad der Korrelation zwischen verschiedenen Phasen der Insulinsekretion während des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests zeigt, dass unterschiedliche Aspekte der β -Zellsekretion mit der neuen Modifikation des hyperglykämischen Glukoseklemmtests untersucht werden können. Die Sekretionsdefekte in einzelnen, nicht aber in allen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests, können auf spezifische β -Zellsekretionsdefekte mit genetischer Festlegung hinweisen. Allgemein ist die neue Modifikation des hyperglykämischen Glukoseklemmtests für die metabolische Phänotypisierung gut geeignet.

Insulinresistente erstgradige Verwandte von Typ 2 Diabetikern wiesen unter hyperglykämischen Bedingungen eine reduzierte insulinotrope Wirkung des GIP und eine eingeschränkte Insulinsekretionskapazität unter Infusion der drei unterschiedlichen Sekretagogen zusammen auf. Wegen einer reduzierten hepatischen Insulinextraktion bei erstgradigen Verwandten von Typ 2 Diabetikern waren diese Befunde nicht durch eine Abnahme der peripheren Insulinkonzentrationen festzustellen, sondern durch die verminderte, mittels C-Peptidkonzentrationen berechnete, Insulinsekretionsrate zu identifizieren.

Erstgradige Verwandte von Typ 2 Diabetiker zeigten eine Insulinresistenz, die durch unterschiedliche Mechanismen kompensiert wurde:

1. Eine Zunahme der basalen Insulinsekretionsrate und eine damit verbundene basale Hyperinsulinämie bei unveränderter basalen Insulinclearance.
2. Eine verminderte Insulinclearance unter β -Zellstimulation und durch periphere Insulinkonzentrationen, welche trotz reduziertem Anstieg der Insulinsekretionsrate vergleichbar mit peripheren Insulinkonzentrationen in der Kontrollgruppe waren.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass GIP einen doppelten Effekt zur Überwindung der Insulinresistenz ausübt: eine Zunahme der β -Zellsekretion unter Hyperglykämie und eine Reduktion der Insulinclearance. Bei jüngeren, glukosetoleranten, erstgradigen Verwandten von Typ 2 Diabetikern scheint nur die β -zellstimulierende Wirkung eingeschränkt zu sein. Dafür spricht die absolute und relative Hyperproinsulinämie in Antwort auf GIP- und Arginin- Stimulation bei erstgradigen Verwandten von Typ 2 Diabetikern.