

Aus dem Universitätsklinikum Benjamin Franklin
der Freien Universität Berlin, Zentrum Innere Medizin
Abteilung für Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Diabetes
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. A. F. H. Pfeiffer
und
aus der Medizinischen Klinik BG-Bergmannsheil, Bochum
der Ruhr-Universität Bochum
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Schatz

**Anwendung eines hyperglykämischen Glukoseklemmtests mit 3 unterschiedlichen
Sekretagen für die Phänotypisierung der frühen metabolischen Veränderungen bei
erstgradigen Verwandten von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von Natalia Rudovich
aus Sankt-Petersburg

Referent: Prof. Dr. med. Andreas F. H. Pfeiffer

Koreferent: Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11.04. 2003

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
	1.1 Typ 2 Diabetes mellitus	9
	1.2 Probleme der Phänotypisierung der frühen β -Zellfunktionsstörungen	9
	1.3 Methoden zur Untersuchung der β -Zellfunktion <i>in vivo</i>	11
	1.3.1 Hyperglykämischer Glukoseklemmtest	11
	1.3.2 Inkretine und β -Zellfunktionsstörungen	13
	1.3.3 Arginin und Insulinsekretion	14
	1.4 Probleme der Methodik der Insulinkonzentrationsbestimmungen	14
	1.4.1 Physiologie und Messung der Insulinsekretion	14
	1.4.2 Physiologie und Messung der Insulinclearance	15
	1.4.3 Physiologie und Messung der Proinsulinprozessing	16
2	Ziel der Studie	17
3	Methodik	18
	3.1 Studienprotokoll	18
	3.2 Patientencharakteristika	18
	3.3 Versuchsprotokoll	18
	3.4 Infusionslösungen	20
	3.5 Blutentnahmen	22
	3.6 Laborbestimmungen	23
	3.6.1 Kapilläre Blutglukose	23
	3.6.2 Hormone	23
	3.7 Auswertung	25
	3.7.1 HOMA-Analyse	25
	3.7.2 Pankreatische Insulinsekretionsrate	25
	3.7.3 Metabolische Clearancerate von endogenem Insulin	27
	3.7.4 Proinsulin zu Insulin und Proinsulin zu C-Peptid Ratio	28
	3.7.5 Insulin Sensitivität Index	28
	3.7.6 Dispositionsindex	28

3.7.7	Phasen der Insulinsekretion	28
3.7.8	Statistische Auswertung	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Charakterisierung der Probanden	30
4.2	Blutglukose	30
4.3	Glukose Infusionsrate	33
4.4	HOMA-Analyse	33
4.4.1	Insulinresistenz Index	33
4.4.2	β -Zell-Sekretionskapazität	33
4.5	Periphere Insulinkonzentrationen	33
4.6	C-Peptid	36
4.7	Pankreatische Insulinsekretionsrate	40
4.8	Endogene Insulinclearance	43
4.9	Proinsulin	48
4.10	Insulin Sensitivität Index	50
4.11	Dispositionindex	53
5	Diskussion	55
5.1	Korrelationen zwischen den verschiedenen Phasen der Insulinsekretion	55
5.2	Einfluß der Insulin Resistenz auf die Phasen der Insulinsekretion	56
5.3	Einschätzung der maximalen Insulinsekretionskapazität	57
5.4	ISR in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests	57
5.5	Insulinotrope Wirkung des GIP bei erstgradigen Verwandten von T2DM	58
5.6	Veränderungen des endogenen Insulinclearance	59
5.7	Absolute und relative Hyperproinsulinämie	60
6	Zusammenfassung	62
7	Literaturverzeichnis	64
8	Danksagungen	73

Verzeichnis der Abkürzungen

ARG	Arginin-hydrochlorid
AIR	Acute Insulin Response (deutsch: akute Insulinantwort)
BMI	Body-Mass-Index (deutsch: Körpermassenindex)
ELISA	Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay
GIP	Glucose-dependent-insulinotropic-Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1
HOMA	Homeostatic Model Assessment
IGT	Impaired Glucose Tolerance (deutsch: gestörte Glukosetoleranz)
IR	Insulin Resistance Index (deutsch: Insulinresistenz Index)
ISR	Insulin Secretion Rate (deutsch: pankreatische Insulinsekretionsrate)
ISI	Insulin Sensitivität Index
IVGT	Intravenous Glucose Tolerance Test (deutsch: intravenöser Glukosetoleranz - test)
m	männlich
MCR_{ins}	Metabolische Clearance Rate des Insulins
MW	Mittelwert
OGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
PI:Ins Ratio	Proinsulin zu Insulin Ratio
PI:CP Ratio	Proinsulin zu C-Peptid Ratio
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
w	weiblich

Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1:** Schematische Darstellung des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests.
- Abbildung 2:** Verlauf der Blutglukosekonzentrationen (A) und Glukose Infusion Rate (B) während des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests.
- Abbildung 3:** Verlauf der Serumkonzentrationen von Insulin (A), C-Peptid (B) und Proinsulin (C) während des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests.
- Abbildung 4:** Periphere Insulinkonzentrationen in verschiedenen Phasen des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests vor (A) und nach (B) Adjustment für den Insulin Resistenz Index.
- Abbildung 5:** Verlauf der pankreatischen Insulinsekretionsrate (A) und des Quotienten von ISR in % zur basalen ISR (B) während des 3-stufigen hyperglykämischen Glukoseklemmtests.
- Abbildung 6:** Mittlere periphere Insulinkonzentrationen (A) und mittlere pankreatische Insulinsekretionsrate (B) in Relation zum jeweiligen Basalwert.
- Abbildung 7:** Die endogene Insulinclearance in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests.
- Abbildung 8:** Verlauf der Serumkonzentrationen von Proinsulin (A) und der Quotienten von Proinsulin zu C-Peptid (B), sowie Proinsulin zu Insulin (C) während des hyperglykämischen Glukoseklemmtests.

Abbildung 9: Der Disposition Index in verschiedenen Phasen des hyperglykämischen Glukoseklemmtests.

Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1:** Methoden für die Untersuchung der Insulinsensitivität und der β -Zellfunktion *in vivo*.
- Tabelle 2:** Probandencharakteristika zum Zeitpunkt der Studie.
- Tabelle 3:** Beziehung zwischen den verschiedenen Phasen der Insulinantwort und dem Insulin Resistenz Index.
- Tabelle 4:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse des Insulin Resistenz Index mit verschiedenen Phasen der Insulinsekretion.
- Tabelle 5:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen dem Insulin Resistenz Index und der verschiedener Phasen der C-Peptidsekretion.
- Tabelle 6:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den verschiedenen Phasen der Insulinsekretion
- Tabelle 7:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse der endogenen Insulinclearance als Kreuztabelle.
- Tabelle 8:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse der peripheren Proinsulin-Konzentrationen als Kreuztabelle.
- Tabelle 9:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse des Proinsulin zum C-Peptid Quotienten als Kreuztabelle.
- Tabelle 10:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse des Proinsulin zum Insulin Quotienten als Kreuztabelle.