

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Else Kröner Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin  
Klinikum rechts der Isar

## **Untersuchungen der basalen und postprandialen Insulinsekretion und -clearance bei adipösen Typ 2-Diabetikern**

**Katharina Maria Pöhl**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 10.01.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2013 angenommen.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Material und Methoden</b>	5
<b>2.1 Patientenkollektiv</b>	5
<b>2.2 Versuchsaufbau</b>	6
2.2.1 Versuchsablauf	6
2.2.2 Zusammensetzung der Testmahlzeit	7
<b>2.3 Laboranalysen</b>	7
2.3.1 Glukose-Bestimmung	7
2.3.2 Insulin-Bestimmung	8
2.3.3 C-Peptid-Bestimmung	10
2.3.4 Bestimmung der Insulinresistenz	11
<b>2.4 Kalkulationen und Statistik</b>	12
<b>3. Ergebnisse</b>	13
<b>3.1 Geschlechtsunterschiede bei den Normalgewichtigen (NW)</b>	13
<b>3.2 Geschlechtsunterschiede bei den Adipösen (ND)</b>	16
<b>3.3 Geschlechtsunterschiede bei den Diabetikern (DM2)</b>	19
<b>3.4 Altersunterschiede bei den Normalgewichtigen (NW)</b>	21
<b>3.5 Altersunterschiede bei den Adipösen (ND)</b>	24
<b>3.6 Altersunterschiede bei den Diabetikern (DM2)</b>	27

<b>3.7 Vergleich des 2-Stunden-Tests zwischen Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern</b>	30
<b>3.8 Unterteilung der Adipösen in vier BMI-Untergruppen</b>	35
<b>3.9 Unterteilung der Diabetiker in vier BMI-Untergruppen</b>	42
<b>3.10 Vergleich der vier adipösen Kollektive mit den entsprechenden Diabetikerkollektiven</b>	48
<b>3.11 Vergleich des 3-Stunden-Tests zwischen Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern</b>	48
<b>3.12 Unterteilung der Adipösen und der Diabetiker des 3-Stunden-Kollektivs in je zwei BMI-Untergruppen</b>	54
<b>3.13 Unterschiede zwischen den Diabetikern gemäß ihrer Diabetesdauer</b>	56
3.13.1 AUC 0 – 30	58
3.13.2 AUC 0 – 180	60
3.13.3 AUC 90 – 180	63
<b>4. Diskussion</b>	65
<b>4.1 Diagnosekriterien: Manifester Diabetes, gestörte Nüchtern-glukose, gestörte Glukosetoleranz</b>	65
<b>4.2 Physiologie der Insulinsekretion und -wirkung</b>	66
4.2.1 Biosynthese des Insulins	66
4.2.2 Stimulatoren und Antagonisten der Insulinfreisetzung	66
4.2.3 Insulinsekretion	68
4.2.4 Insulinwirkung	69
<b>4.3 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II: Störungen der Insulinsekretion und -wirkung</b>	70
4.3.1 Pathologische Veränderungen der Insulinsekretion	71

<b>4.3.2 Ätiologie der Insulindefizienz</b>	77
<b>4.3.3 Insulinresistenz</b>	78
<b>4.3.4 Zelluläre Mechanismen der Insulinresistenz</b>	80
<b>4.2.5 Interaktion von Insulinsekretion und -wirkung</b>	83
<b>5. Zusammenfassung</b>	86
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	88
<b>7. Danksagung</b>	99

# 1. Einleitung

Die Erkrankung Diabetes mellitus bedeutet wörtlich übersetzt „honigsüßer Durchfluss“ – ein Begriff, der sich auf den hohen Glukosegehalt im Urin bezieht und bereits im Altertum geprägt wurde. Heute gilt der Diabetes als eine der häufigsten Krankheiten der Inneren Medizin – mit steigender Tendenz. Dabei stellt die Erkrankung Diabetes mellitus einen Überbegriff für verschiedene Krankheitsentitäten dar, die von der World Health Organization (WHO) und der American Diabetes Association (ADA) wie folgt eingeteilt worden sind: Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes, Diabetes anderer Ursache (genetische Defekte der  $\beta$ -Zell-Funktion oder der Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, endokrine Erkrankungen, medikamentös oder chemisch bedingt, Infektionen, seltene immunologisch bedingte Diabetesformen und genetische Syndrome) sowie Gestationsdiabetes. Dabei stellen der Diabetes Typ 1 und 2 die beiden häufigsten Krankheitsformen dar, von denen derzeit über 8% der erwachsenen deutschen Bevölkerung betroffen sind; etwa 95% davon sind Typ 2 Diabetiker (72).

Die Prävalenz des Typ 1 Diabetes beträgt in Deutschland 0,6%, wobei die Inzidenz jährlich um etwa 3-4% ansteigt. Dieser Krankheitsentität, die vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftritt, liegt eine autoimmune  $\beta$ -Zell-Zerstörung mit daraus resultierender Unfähigkeit des Pankreas Insulin zu produzieren zugrunde. Am häufigsten lassen sich Autoantikörper gegen Inselzellen, Glutamatdecarboxylase, Tyrosinphosphatase und Insulin bei den Patienten nachweisen. Als Ätiologie werden neben einer genetischen Prädisposition auch Umweltfaktoren wie Virusinfektionen, Nahrungsbestandteile oder Toxine diskutiert. Zur Erstmanifestation der Erkrankung kommt es meist erst, nachdem bereits 80-90% der  $\beta$ -Zellen zerstört sind. Häufig wird diese durch Stresssituationen wie eine schwere Infektion oder eine Operation getriggert. Der typische Diabetes Typ 1-Patient ist schlank und durch folgende Symptome charakterisiert: Polyurie, Polydipsie, Exsikkose, Gewichtsverlust, Kräfteverfall und Müdigkeit. Trotz der unklaren Ätiologie des Typ 1 Diabetes ist die Therapie der Erkrankung eindeutig und besteht aus Diabetesschulung, regelmäßigen Blutzuckermessungen sowie aus der Supplementierung des fehlenden Insulins (72).

Der Typ 2 Diabetes stellt die häufigste Diabetesform mit einer Prävalenz von 8% in Mitteleuropa dar. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter von 2,4% im 5. Lebensjahrzehnt auf 20% im 8. Lebensjahrzehnt an. Weltweit sind fast 250 Millionen Menschen von der Krankheit betroffen. Darüber hinaus leben heute in Deutschland etwa achtmal mehr Typ 2-Diabetiker als in den 1960er Jahren. Die Krankheit ist durch eine Resistenz der peripheren

Gewebe gegenüber den Wirkungen des Insulins sowie durch eine gestörte Insulinsekretion gekennzeichnet. Dem Typ 2 Diabetes konnte eine stärkere genetische Prädisposition als dem Typ 1 Diabetes nachgewiesen werden, wobei auch hier die zugrunde liegenden Gene unbekannt sind. Dabei handelt es sich jedoch nicht um Gendefekte, sondern vielmehr um Polymorphismen, die sich im Laufe der Evolution entwickelt haben, um ihrem Träger einen Vorteil zu verleihen. Diese Genvariante stellt also keineswegs einen obligaten Krankheitsauslöser dar. Krankmachende Effekte entstehen vielmehr erst durch Gen-Umwelt-Interaktionen, wenn die Umweltbedingungen nicht zur genetischen Ausstattung passen (72).

Diese Theorie erklärt den starken Anstieg der Diabetesinzidenz in den letzten 50 Jahren. Nach dem Ende des 2. Weltkrieges änderten sich die Lebensgewohnheiten der deutschen Bevölkerung erheblich, woraufhin der Begriff „Wohlstandsgesellschaft“ geprägt wurde. Durch diabetogene Lebensbedingungen wie mangelnde körperliche Bewegung und Überernährung führen Genvarianten, die seinem Träger früher einen Überlebensvorteil verschafft hätten, heute zum Ausbruch der Diabeteserkrankung. Dabei zählt der Diabetes mellitus Typ 2 zu einem Formenkreis an Wohlstandserkrankungen – dem metabolischen Syndrom, welches neben der gestörten Glukosetoleranz durch Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie sowie abdominelle Adipositas charakterisiert ist (72).

Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetiker weist ein Patient mit Diabetes Typ 2, der meist adipös ist und weitere Zeichen des metabolischen Syndroms zeigt, vergleichsweise wenig Symptome auf. Oft wird die Erkrankung bei einer Routineuntersuchung diagnostiziert oder durch das Auftreten von Folgeerkrankungen wie Polyneuropathie oder der arteriellen Verschlusskrankheit festgestellt. Während diese Krankheitsentität aufgrund ihres typischen Auftretens im hohen Lebensalter früher auch als Altersdiabetes bezeichnet worden ist, verschiebt sich die Erstmanifestation des Diabetes Typ 2 heute in Richtung jüngeres Lebensalter, wobei bereits Kinder aufgrund der zunehmend hochkalorischen Ernährung an „Altersdiabetes“ erkranken. Die Therapie des Diabetes Typ 2 beginnt mit einer Umstellung der Lebensgewohnheiten gefolgt von oralen Antidiabetika. Zudem wird häufig bereits ab HbA1c-Werten von etwa 7% die Gabe von Insulin empfohlen (72).

Ein besonderes Augenmerk liegt bei beiden Diabetesformen auf den Folgeerkrankungen: der diabetischen Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie, dem diabetischen Fußsyndrom sowie den Makroangiopathien. Ein Typ 2 Diabetiker, der gleichzeitig an einer Hypertonie leidet, hat beispielsweise eine 20-30%ige Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden (43). Damit ist

der Diabetes mellitus nicht nur eine sehr häufige und volkswirtschaftlich gesehen kostenintensive Krankheit, sondern auch eine Erkrankung, die aufgrund kurzfristiger Stoffwechsellagestörungen oder aufgrund von langjährigen Folgeschädigungen akut lebensbedrohlich und lebensverkürzend sein kann.

Während die Pathogenese des Diabetes Typ 1 bereits weitgehend bekannt ist, wird die Krankheitsentstehung des Diabetes Typ 2 noch immer kontrovers diskutiert. Da diese Krankheitsentität jedoch die weitaus häufigere darstellt und auch die Meinungen zur Therapie dieser Erkrankung auseinander gehen, befasst sich die vorliegende Arbeit mit den basalen und postprandialen Insulinsekretions- und -konzentrationsmechanismen des Diabetes Typ 2.

Die bisher erschienenen Veröffentlichungen stimmen in der These überein, dass die Krankheit Diabetes mellitus Typ 2 aus einem Ungleichgewicht zwischen Insulinsensitivität und Insulinsekretion resultiert. In frühen Studien der 60er und 70er Jahre über basale und postprandiale Insulinspiegel zeigten übergewichtige und adipöse Diabetiker höhere Plasmainsulinkonzentrationen als normalgewichtige Patienten (2,12,48,65,88). Darüber hinaus konnte eine Störung der frühen Phase der Insulinantwort im Vergleich mit adipösen Nichtdiabetikern nachgewiesen werden (2,65). Spätere Veröffentlichungen bestätigten diese frühen Erkenntnisse (8,37,44,45,55), wohingegen andere Studien eine verminderte Plasmainsulinkonzentration bei adipösen Diabetikern postulierten (1,8,28,36,42,44,45,51,77). Diese gegensätzlichen Ergebnisse können zum einen durch Kontrollgruppen, deren BMI nicht mit dem des Diabetikerkollektivs übereinstimmte, bedingt sein (36,44); zum anderen können die widersprüchlichen Erkenntnisse der einzelnen Studien durch die Verwendung verschiedener ethnischer Kollektive oder durch die pathophysiologische Heterogenität der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 erklärt werden. Ähnlich verhält es sich mit gegensätzlichen Thesen bei normalgewichtigen Diabetikern, die von Hypo- bis Hyperinsulinämie reichen und von DeFronzo und seinen Mitarbeitern zusammengestellt wurden (13).

Den meisten Studien, die sich mit der Insulinsekretion von Diabetes Typ 2-Patienten beschäftigen, liegt eine orale oder intravenöse Glukosestimulation als Untersuchungsverfahren zugrunde. Die Insulinantwort auf eine Testmahlzeit – ein weitaus physiologischerer Stimulus – wurde nur in wenigen Studien ermittelt (13,38,40,44,45,71,78). Diesen Veröffentlichungen standen jedoch stets ein Kollektiv von weniger als 20 Patienten zur Verfügung; bei einigen wurden ausschließlich dünne Patienten (71,78) oder Dünne und Übergewichtige in Kombination (45) – aber keine Adipösen – getestet. In einer Studie wurde die endokrine Funktion des Pankreas durch die C-Peptid-Ausscheidung im Urin erfasst (38).

Liu et al. konnten in ihrer Arbeit (57) nachweisen, dass durch eine Testmahlzeit, die einen moderateren Anstieg der Plasmainsulinkonzentration als ein oraler Glukosetoleranztest zeigt, Unterschiede zwischen Diabetikern und Gesunden erkannt werden, die durch einen stärkeren Glukosestimulus vor allem während der späten postprandialen Phase verdeckt bleiben würden.

Zudem ließ sich kürzlich nachweisen, dass die Entwicklung der Insulinresistenz aufgrund eines Gewichtsanstiegs einen wichtigen Auslöser für die Entstehung der Hyperinsulinämie darstellt. Dies lässt sich bereits bei einer Gewichtszunahme innerhalb der normalen BMI-Spanne ( $\text{BMI} < 25$ ) feststellen. Interessanterweise ist der Anstieg der Plasmainsulinkonzentration zu diesem Zeitpunkt der Gewichtszunahme auf eine reduzierte Insulin-clearance zurückzuführen, während die Insulinsekretion unverändert bleibt (25).

Des Weiteren fand man in einer Querschnittsstudie mit übergewichtigen und adipösen Nichtdiabetikern heraus, dass basale und postprandiale Hyperinsulinämie bei Patienten mit Übergewicht ( $\text{BMI } 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) vor allem durch eine erhöhte Insulinsekretion bedingt ist. Der progressive Anstieg der peripheren Plasmainsulinkonzentration bei adipösen Patienten ( $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) ist das Ergebnis einer reduzierten Insulin-clearance, während die Sekretion keinen weiteren Anstieg zeigt (26).

Nun stellt sich die Frage, ob die Plasmainsulinspiegel von adipösen Diabetes Typ 2-Patienten ähnlichen Regulationsmechanismen unterliegen. Um dies zu erforschen, wurde ein Kollektiv von adipösen Diabetikern zusammengestellt. Für die einzelnen Untersuchungen wurden die Patienten in verschiedene BMI-Gruppen gemäß der WHO-Klassifikation (67) sowie entsprechend ihrer Erkrankungsdauer unterteilt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es nun, den Einfluss der Insulinsekretion sowie der Insulin-clearance auf die basale und postprandiale Plasmainsulinkonzentration dieses Diabetikerkollektivs in Abhängigkeit von BMI und Diabetesdauer zu untersuchen.



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Alle untersuchten Patienten stellten sich im Zeitraum von November 1999 bis Dezember 2008 in der ernährungsmedizinischen Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar vor. Im Rahmen einer ernährungsmedizinischen Beratung wurde bei ihnen der Glukose-, Insulin- und C-Peptidspiegel nach einer Testmahlzeit bestimmt, um eine vermutete Diabeteserkrankung zu bestätigen bzw. auszuschließen oder um die Insulinspiegel eines bereits bekannten Diabetikers zu überprüfen. Etwa 90% aller Diabetespatienten, was einer Zahl von 348 Personen entspricht, wurden in diesem Zeitraum getestet. Einige von ihnen konnten aufgrund der eingeschränkten Kapazität nicht untersucht werden. Als Vergleichskollektiv standen 695 nichtdiabetische normalgewichtige und adipöse Patienten zur Verfügung. Die normalgewichtige Untergruppe bestand aus Patienten, die sich einer Routineuntersuchung unterzogen oder sich zum Ausschluss von Hyper- oder Dyslipidämie, Zöliakie sowie Laktose- oder Fruktoseintoleranz vorstellten.

Patienten, die bei normaler Nüchternglukose ( $< 126$  mg/dl) einen postprandialen Glukosespiegel  $\geq 150$  mg/dl aufwiesen, wurden zusätzlich einem oralen Glukosetoleranztest unterzogen, um eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) oder Diabetes mellitus gemäß den ADA-Kriterien auszuschließen (73). Personen mit IGT wurden aufgrund ihrer zu geringen Anzahl nicht in die Studie aufgenommen.

Patienten, die Medikamente mit Einfluss auf den Kohlenhydratmetabolismus (z.B.  $\beta$ -Blocker, Steroide oder Diuretika) einnahmen, wurden, sofern sie diese nicht mindestens zwei Wochen vor der Untersuchung abgesetzt hatten, von der Studie ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt des ersten Besuchs wurden 39% der Diabetiker mit Metformin behandelt, 13% mit Sulfonylharnstoffen, 3% mit Glitazonen sowie 15% mit Insulin. Metformin wurde 72 Stunden vor der Testmahlzeit abgesetzt. Bei insulinpflichtigen Diabetikern erfolgte die letzte Zufuhr von Langzeitinsulin zwei Wochen vor der Untersuchung sowie die letzte Injektion von Normalinsulin mindestens 12 Stunden vor der Testmahlzeit. Die Patienten wurden angehalten, andere orale Antidiabetika abgesehen von Metformin zwei Wochen vor der Untersuchung abzusetzen.

Der Nachweis von Komorbiditäten, die häufig aus dem Kreis des metabolischen Syndroms stammten, stellte kein Ausschlusskriterium dar. Lediglich die Diagnose einer Leberzirrhose oder eine Lebertransplantation führten zum Ausschluss der betroffenen Patienten.

Das Diabetikerkollektiv (DM2) wurde einer Gruppe von 323 adipösen Nichtdiabetikern (ND) gegenübergestellt, die mit den Diabetikern hinsichtlich des BMIs, des Alters sowie des Geschlechts übereinstimmte. Zudem stand eine normalgewichtige Kontrollgruppe (NW) von 50 Nichtdiabetikern zur Verfügung, die den anderen Kollektiven hinsichtlich des Alters und des Geschlechts entsprach. Die Demographiekriterien der einzelnen Untergruppen sind zu den jeweiligen Untersuchungen im Ergebnisteil aufgeführt.

Die Patienten der DM2- und der ND-Kollektive wurden BMI-abhängig in vier Untergruppen gemäß der Adipositätsklassifikation der WHO eingeteilt (67): Übergewicht 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> (BMI 25), Adipositas Grad I 30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup> (BMI 30), Adipositas Grad II 35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup> (BMI 35) und Adipositas Grad III  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (BMI 40). Bei der Untersuchung der Diabetesdauer schließt die Gruppe der neu entdeckten Diabetiker (DM2 0) Personen ein, deren Diabeteserkrankung entweder bei ihrem ersten Besuch im Ernährungszentrum oder in den vorangegangenen sechs Monaten anderweitig diagnostiziert worden ist. Gemäß ihrer Krankheitsdauer wurden die übrigen Patienten den Untergruppen DM2 1-5 Jahre bzw. DM2 6-30 Jahre zugeordnet.

## **2.2 Versuchsaufbau**

### **2.2.1 Versuchsablauf**

Die Patienten trafen vormittags gegen acht Uhr nach einer Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden im Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin ein. Dort wurde ihnen eine Verweilkanüle in eine Vene der Ellenbeuge gelegt, um nach einer Ruheperiode von ca. 30 min mit der ersten Blutabnahme zu beginnen. Direkt im Anschluss erfolgte der Verzehr der Testmahlzeit. Die Patienten wurden entweder einem zwei- oder einem dreistündigen Test unterzogen. Die Zwei-Stunden-Untersuchung beinhaltete drei Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten. Der dreistündige Test setzte sich aus insgesamt neun Blutabnahmen zu den Zeitpunkten -15, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten zusammen. Dabei wurde von den Ergebnissen der -15- und 0-Minuten-Messungen der Mittelwert gebildet und als Basalwert festgesetzt.

## 2.2.2 Zusammensetzung der Testmahlzeit

Jeder Proband erhielt eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit. Dabei wurde ganz bewusst auf den Einsatz des üblichen 75 g - OGTT verzichtet, da ein derart hoher und konzentrierter Glukosestimulus keine physiologische Ernährungssituation darstellt. Die verabreichte Testmahlzeit setzte sich aus 50 g Weißmehlbrötchen, 25g Konfitüre und 10 g Butter zusammen und beinhaltete 3,9 g Eiweiß (6%), 9,0 g Fett (32%) sowie 42,0 g Kohlenhydrate (62%) bei einer Gesamtkalorienmenge von 267 kcal.

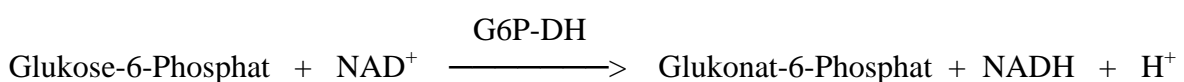
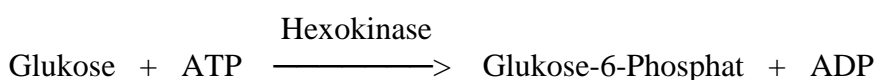
## 2.3 Laboranalysen

Die Blutproben der einzelnen Probanden wurden direkt im Anschluss an die Entnahme mit 3000 Umdrehungen bei 4°C zentrifugiert (Eppendorf, 04319 Leipzig, Deutschland). Konnte das gewonnene Plasma aus Zeitgründen nicht sofort weiterverarbeitet werden, wurde es unverzüglich bis zum Tag der Laborbestimmung bei -20°C eingefroren.

Bestimmt wurden die Glukosekonzentration mittels eines Hexokinase-Tests, die Insulinkonzentration mit Hilfe eines Radioimmunoassays (RIA) sowie die C-Peptidkonzentration mittels eines immunoradiometrischen Tests (IRMA).

### 2.3.1 Glukose-Bestimmung

Die Bestimmung der Glukosekonzentration erfolgte photometrisch mit dem Glucose-HK – Test (100 + 1) der Firma Greiner (Greiner Diagnostic GmbH, 79353 Bahlingen, Deutschland). Dieser Test macht sich zu Nutzen, dass Glukose und ATP durch die Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat und ADP katalysiert werden. In einem weiteren Schritt wird Glukose-6-Phosphat zusammen mit NAD<sup>+</sup> mit Hilfe der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Glukonat-6-Phosphat, NADH und H<sup>+</sup> umgesetzt.



Die Menge des gebildeten NADH ist dabei direkt proportional zur Glukosekonzentration. Für die Blutentnahme wurden NaF-EDTA versetzte Laborröhrchen verwendet. Nach der Zentrifugation wurden 10 µl des gewonnenen Plasmas mit 1000µl der Gebrauchsreagenz vermischt und 10 min bei 25°C inkubiert. Daraufhin erfolgte die Extinktionsmessung der Probe gegen den Reagenzienleerwert bei einer Wellenlänge von 340 nm im Uvikon Spektralphotometer (Kontron, 85375 Neufahrn, Deutschland). Um die Blutglukosekonzentration zu erhalten, wurde die Extinktion der Probe durch die Extinktion des Standards dividiert und anschließend mit der bekannten Konzentration des Standards multipliziert.

$$\text{Glukose [mg/dl]} = \frac{\Delta E_{\text{Probe}}}{\Delta E_{\text{Standard}}} \times \text{Konzentration}_{\text{Standard}} \text{ [mg/dl]}$$

### 2.3.2 Insulin-Bestimmung

Als Untersuchungsmaterial diente das Plasma der mit EDTA-Trasytol versetzten Blutprobe. Zur Insulinbestimmung wurde das „Coat-A-Count“ - KIT der Firma DPC Biermann (Los Angeles, Kalifornien, USA) mit weniger als 20% Kreuzreaktivität gegenüber Proinsulin verwendet. Dabei handelt es sich um ein Festphasen Radioimmunoassay, bei dem <sup>125</sup>I-markiertes Insulin für eine vorgegebene Zeit mit dem Insulin im Patientenplasma um die Antikörperbindungsstellen auf der Innenwand der Polypropylen-Röhrchen konkurriert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird der Überstand abgesaugt und die an die Antikörper gebundene Fraktion in einem Gamma-Counter gemessen. Die Counts sind zur Insulinkonzentration indirekt proportional. Durch den Vergleich mit unter gleichen Bedingungen behandelten Standards lässt sich die Konzentration des Insulins im Probandenplasma aus der ermittelten Standardkurve ablesen.

Die praktische Testdurchführung erfolgte in Form einer Doppelbestimmung, so dass zur Vorbereitung 4 unbeschichtete Reagenzgläser aus Polypropylen der Größe 12x75 mm bereit gestellt wurden. Je 2 der unbeschichteten Röhrchen wurden dabei mit einem T (für die Totalaktivitätsbestimmung) und weitere 2 mit einem NSB (zur Bestimmung der nicht-spezifischen Bindung) versehen.

Anschließend wurden von den im KIT vorhandenen, bereits mit Antikörper beschichteten Reagenzgläsern je 2 mit dem Buchstaben A (für die absolute Bindungskapazität, den

Nullwert), je 2 mit B-G zur Erstellung der Eichkurve, je 2 mit den Buchstaben J-L für die Kontrollen und weitere 2 für die entsprechende Blutprobe des Patienten beschriftet.

Die beiden T-Röhrchen waren durch die Zugabe von 1,0 ml  $^{125}\text{I}$ -markiertem Insulin ohne weitere Behandlung für die Messung bereit.

In die mit NSB und die mit dem Buchstaben A beschrifteten Röhrchen galt es nun je 200  $\mu\text{l}$  des Nullstandards A, in die Röhrchen B-G je 200  $\mu\text{l}$  des entsprechenden Standards B-G, in die Kontrollröhrchen J-L 200  $\mu\text{l}$  der dazugehörigen Kontrollen und in die Probandenröhrchen 200  $\mu\text{l}$  des entsprechend nummerierten Probandenplasmas direkt auf den Röhrchenboden zu pipettieren.

Im nächsten Schritt wurde zu allen diesen Röhrchen ebenfalls 1,0 ml  $^{125}\text{I}$ -markiertes Insulin hinzugefügt.

Jedes Reagenzglas musste daraufhin für einige Sekunden auf dem Vortexrüttler (Typ Heidolph Reax, Heidolph Instruments GmbH&Co.KG, 91126 Schwabach, Deutschland) gemischt und anschließend für 18-24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert werden.

In dieser Zeit konkurrierten das mit  $^{125}\text{I}$ -markierte Insulin und das Insulin aus dem Standard bzw. dem Probenplasma um die Bindungsstelle der an der Röhrchenwand haftenden Antikörper. Nach Ablauf der Inkubationszeit erfolgte das Absaugen sämtlicher Röhrchen – mit Ausnahme der „T-Röhrchen“.

Alle Reagenzgläser wurden daraufhin für eine Minute in den  $\gamma$ -Counter (Typ Wizard, Beckmann Coulter GmbH, 47704 Krefeld, Deutschland) gestellt, um die abgegebene Radioaktivität in „counts per minute“ (cpm) zu messen. Aus den beiden Proben gleichen Ursprungs galt es für jeden cpm-Wert das arithmetische Mittel zu bilden.

Von jedem Mittelwert A-G wurde das arithmetische Mittel der NSB subtrahiert und anschließend – zur Berechnung des gebundenen Prozentsatzes – durch den Mittelwert des Nullwerts A dividiert. Zur Angabe in mm erfolgte die Multiplikation der errechneten Werte mit dem Faktor 100. Die ermittelte prozentuale Bindung aller Standards wurde auf der y-Achse gegen die bekannten Konzentrationen in  $\mu\text{U}/\text{ml}$  auf der x-Achse log/log aufgetragen.

Daraufhin wurden die Punkte mit bestmöglicher Annäherung durch eine gerade Linie verbunden, die nun als Eichkurve zur Verfügung stand. Nach der Umrechnung der gemessenen cpm-Werte der Kontroll- und Probandenproben in prozentuale Bindungen konnte die ursprünglich im Plasma vorhandene Hormonkonzentration aus dem Graphen abgelesen bzw. vom Computer anhand der Eichkurve errechnet werden.

Für die Kontrollen, bei denen die Hormonkonzentrationen einmal im pathologisch zu niedrigem Bereich, einmal im Normbereich und einmal im pathologisch zu hohem Bereich lagen, sind vom Hersteller Messbereiche angegeben, in denen sich die mit Hilfe der Eichkurve ermittelten Ergebnisse befinden sollten.

Die Intra- und Interassay – Variationskoeffizienten betragen 5,2 und 7,2%.

### **2.3.3 C-Peptid-Bestimmung**

Die Bestimmung der C-Peptidkonzentration erfolgte mit dem IRMA-C-PEP – Test (CIS-Bio, 10559 Berlin, Deutschland), einer immunradiometrischen Methode zur quantitativen Bestimmung des C-Peptids im Plasma. Bei dem Festphasen-immunradiometrischen Assay werden zwei Antikörper gegen zwei unterschiedliche antigene Stellen des C-Peptids gebildet, wobei der erste Antikörper auf der Festphase (in einem beschichteten Röhrchen) adsorbiert ist und der zweite mit  $^{125}\text{I}$  markiert ist und als Tracer dient. Die C-Peptid-Moleküle in den Standards und Patientenproben werden „sandwichartig“ zwischen den beiden Antikörpern gebunden. Nach Bildung des Komplexes „gebundener Antikörper – Antigen – markierter Antikörper“ lässt sich der restliche ungebundene Tracer durch einen Waschschrift entfernen. Die im Röhrchen gebundene Radioaktivität verhält sich direkt proportional zur C-Peptid-Konzentration in der Untersuchungsprobe.

Als Untersuchungsmaterial diente das Plasma der mit EDTA-Trasyolol versetzten Blutprobe. Zur Vorbereitung wurde der Null-Standard mit 5 ml destilliertem Wasser, die Standards 1-6 und die Kontrollen G1 und G2 mit 1 ml destilliertem Wasser vorsichtig gemischt. Des Weiteren wurden 100 ml Waschlösung mit 900 ml destilliertem Wasser verdünnt und ebenfalls vorsichtig vermischt. Alle Reagenzien mussten für mindestens 30 min vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

In der praktischen Durchführung erfolgte sowohl die Messung der Standards als auch die der Proben und Kontrollen als Doppelbestimmung. Daraus ergab sich folgende Konstellation an beschrifteten Röhrchen: 2 Reagenzgläser mit der Aufschrift T für die Bestimmung der Totalaktivität,  $2 \times 6$  Röhrchen mit jeweils zweimal den Zahlen 1-6 für die Messung der Standards,  $2 \times 2$  Reagenzgläser mit der Aufschrift G1 und G2 für die Kontrollen sowie je 2 gekennzeichnete Röhrchen für die entsprechenden Patientenplasmaproben.

Daraufhin wurden 50 µl Standard in die Reagenzgläser mit den Zahlen 1-6, 50 µl Kontrolle in die Röhren G1 und G2 und 50 µl der Untersuchungsprobe in die entsprechend markierten Reagenzgläser pipettiert.

Im nächsten Schritt erfolgte die Zugabe von 100 µl des Tracers  $^{125}\text{I}$  in alle Röhren – auch in die T-Reagenzgläser –, welche daraufhin vorsichtig auf dem Vortexrüttler (Typ Heidolph Reax, Heidolph Instruments GmbH&Co.KG, 91126 Schwabach, Deutschland) gemischt wurden.

Vor dem Waschschrift wurden die Reagenzgläser  $2\text{ h} \pm 5\text{ min}$  bei Raumtemperatur unter Schütteln (Heittmann, Deutschland) inkubiert. Daraufhin konnte der Inhalt der beschichteten Röhren gründlich abgesaugt und 1,0 ml verdünnte Waschlösung in jedes Reagenzglas außer in das der T-Gruppe gegeben werden. Nach erneutem Absaugen wurde dieser Vorgang, den es mit besonderer Genauigkeit durchzuführen galt, wiederholt.

Anschließend erfolgte die Messung der gebundenen Radioaktivität der beschichteten Röhren im  $\gamma$ -Counter (Typ Wizard, Beckmann Coulter GmbH, 47704 Krefeld, Deutschland) in „cpm“.

Danach wurde für jede Röhrengruppe das arithmetische Mittel bestimmt. Zur Erstellung der Eichkurve galt es die cpm der Standards auf der y-Achse gegen die entsprechenden bekannten Konzentrationen auf der x-Achse aufzutragen. Die C-Peptidwerte der Plasma-proben konnten nun direkt aus der Standardkurve abgelesen werden.

Zur Überprüfung der Messgenauigkeit wurden die Hormonkonzentrationen der Kontrollen bestimmt, wobei bei der einen eine pathologisch zu hohe und bei der anderen eine pathologisch zu niedrige Konzentration vorlag.

Die Intra- und Interassay - Variationskoeffizienten betragen 4,5% und 6,4%.

### **2.3.4 Bestimmung der Insulinresistenz**

Die Insulinsensitivität wurde mit Hilfe des HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) ermittelt (60). Der HOMA-IR – Index wurde wie folgt berechnet:

$$[\text{Nüchternplasmaglukose (mg/dl)} \times \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/ml})] / 405$$

## 2.4 Kalkulationen und Statistik

Die Insulinsekretion wurde nach dem kinetischen Modell von Van Cauter et al. (83), welches auf der Vorarbeit von Eaton et al. (23) basiert, ermittelt.

$$S(t) = -e^{-k_2 t} \left[ k_1 C(t_1) e^{k_2 t_1} + k_1 k_2 \int_{t_1}^t e^{k_2 s} C(s) ds \right] + d/dt C(t) + (k_1 + k_3) C(t)$$

wobei  $k_1 = 0,057$ ,  $k_2 = 0,540$ ,  $k_3 = 0,060$

Die Berechnungen wurden freundlicherweise von Oleg Sypchenko, Mitarbeiter des Lehrstuhls für Mathematik der Ludwig Maximilian Universität München, durchgeführt.

Die AUC (Areas under the curve) – Werte wurden anhand der Trapezoidmethode berechnet. Sie wurden entweder als totale AUC-Werte, die den Basalwert beinhalteten, oder meist für postprandiale Berechnungen als Differenzwert abzüglich des Basalwerts ( $\Delta$ -AUC) angegeben. Die Insulinclearancerate wurde durch die Division der Insulinsekretionsrate durch die periphere Insulinkonzentration ermittelt (41).

Sofern nicht anders beschrieben wurden alle hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse als Mittelwerte  $\pm$  SEM angegeben.

Die Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mittels ungepaartem t-Test oder mit Hilfe eines Welch-Tests untersucht. Um einen Vergleich zwischen den Mittelwerten der einzelnen Kollektive anzustellen, wurde gleichzeitig eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Allen Ergebnissen liegt eine zweiseitige Testung zu Grunde, wobei ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgesetzt wurde. Mehrfachtestungen wurden gemäß der Methode von Bonferroni-Holm durchgeführt. Zur Statistikprüfung wurde das Programm SPSS (Version 17,5) verwendet. Die Dekonvolutionsanalyse wurde mit dem Programm Maple Version 9.5 (Waterloo Maple Inc.), welches vom Lehrstuhl für Mathematik programmiert und adaptiert wurde, durchgeführt (25,26).



### 3. Ergebnisse

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Darstellung der Ergebnisse der Testmahlzeit. Zunächst wurde der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Parameter Insulin-, C-Peptid-, Blutzuckerkonzentration und Insulinsekretion untersucht. Dabei wurde zunächst ein adäquates Matching der jeweiligen Teilkollektive durchgeführt, um mögliche Störfaktoren, die zur Ergebnisverfälschung führen, zu eliminieren.

#### 3.1 Geschlechtsunterschiede bei den Normalgewichtigen (NW)

Im Folgenden wurden 76 weibliche und 31 männliche Normalgewichtige miteinander verglichen (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Demographische Daten der weiblichen und männlichen Normalgewichtigen

NW = Normalgewichtige; Frauen: n = 76, Männer: n = 31

\* =  $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

	<b>NW Frauen</b>	<b>NW Männer</b>
Anzahl	76	31
Größe (m)	1,67 $\pm$ 0,01	1,80 $\pm$ 0,01*
Gewicht (kg)	60,64 $\pm$ 0,86	70,19 $\pm$ 1,58*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,64 $\pm$ 0,26	21,66 $\pm$ 0,40
Alter (Jahre)	39,88 $\pm$ 1,48	34,85 $\pm$ 2,35

Dabei wiesen die Frauen niedrigere Werte bezüglich des Gewichts und der Größe auf; Alter und BMI hingegen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Vergleicht man die Plasmainsulinspiegel der beiden Untergruppen fällt auf, dass der Basalwert der Männer um das 2,43 fache über dem der Frauen lag (Tabelle 2). Nach 60 und 120 Minuten fielen die Unterschiede geringer aus. Bezüglich der AUCs zeigten die weiblichen Patienten stets höhere Werte als die männlichen: Die Differenzen zwischen beiden Gruppen betragen 2665,1 pmol/l für die AUC 0 – 120, 785,2 pmol/l für die AUC 0 – 60

sowie 1879,7 pmol/l für die AUC 60 – 120. Dabei wiesen nur die Basalmessung und der AUC-Wert 60 – 120 statistische Signifikanz auf.

Die C-Peptidwerte unterschieden sich in den beiden Untergruppen nur geringfügig (Tabelle 2). Für keine der Differenzen ergab sich statistische Signifikanz.

Ähnliches galt für die Insulinsekretion (Tabelle 2): Die weiblichen Patienten wiesen zwar stets höhere Werte auf als die männlichen, dennoch zeigten sich zwischen Männern und Frauen keine signifikanten Unterschiede.

Auch bezüglich des Blutzuckers ließen sich zwischen den untersuchten Untergruppen nur geringfügige Differenzen ohne statistische Signifikanz feststellen (Tabelle 2).

Es bleibt zu erwähnen, dass beim Vergleich der normalgewichtigen Männer und Frauen lediglich der Basalwert sowie die AUC 60 – 120 der Insulinkonzentration signifikante Differenzen aufwiesen. Bezüglich aller übrigen Parameter ließen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen verzeichnen.

**Tabelle 2:** Geschlechtsunterschiede bei den Normalgewichtigen

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Frauen: n = 76, Männer: n = 31

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

AUC-basal = Area under the curve mit Subtraktion des Basalwerts

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

2 Stun- den	Insulin (pmol/l)		C-Peptid (nmol/l)		Sekretion (pmol/min)		Blutzucker (mg/dl)	
	Frauen	Männer	Frau- en	Män- ner	Frauen	Män- ner	Frauen	Män- ner
Basal	6,03 ± 1,01	14,65* ± 2,44	0,47 ± 0,02	0,50 ± 0,04	37,49 ± 2,29	36,52 ± 3,05	85,25 ± 1,17	89,34 ± 1,85
60'	132,47 ± 10,99	114,02 ± 15,08	1,54 ± 0,07	1,52 ± 0,10	98,28 ± 6,24	96,10 ± 8,93	106,11 ± 3,08	110,11 ± 4,37
120'	59,59 ± 11,99	30,87 ± 5,46	1,08 ± 0,07	0,88 ± 0,06	56,18 ± 11,60	30,21 ± 3,89	87,26 ± 2,04	84,54 ± 3,01
AUC -basal 0-120	9150,1 2 ± 813,85	6485,05 ± 911,43	82,53 ± 5,99	72,18 ± 6,09	4207,8 6 ± 494,29	3385,21 ± 465,92	1286,6 5 ± 189,12	1083,6 5 ± 293,32
AUC -basal 0-60	3778,6 9 ± 324,32	2993,49 ± 429,79	32,12 ± 2,10	30,37 ± 2,65	1823,6 7 ± 172,89	1787,32 ± 231,09	617,34 ± 78,32	616,99 ± 125,19
AUC -basal 60- 120	5371,3 6 ± 536,27	3491,63 * ± 489,53	50,41 ± 3,99	41,80 ± 3,58	2384,1 9 ± 390,11	1597,89 ± 253,80	669,31 ± 114,36	466,66 ± 175,82

### 3.2 Geschlechtsunterschiede bei den Adipösen (ND)

Auch das Kollektiv der adipösen Nichtdiabetiker wurde nach dem Geschlecht aufgeteilt, wobei sich zwei Gruppen – eine mit 423 Frauen und eine mit 164 Männern – ergaben (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Demographische Daten der weiblichen und männlichen Adipösen

ND = Adipöse; Frauen: n = 423, Männer: n = 164

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

	<b>ND Frauen</b>	<b>ND Männer</b>
Anzahl	423	164
Größe (m)	1,67 ± 0,00	1,80 ± 0,01*
Gewicht (kg)	103,42 ± 1,20	122,60 ± 2,50*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	37,10 ± 0,42	37,87 ± 0,69
Alter (Jahre)	44,48 ± 0,65	45,73 ± 1,14

Bezüglich des BMIs sowie des Alters zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Adipösen, während Größe und Gewicht der männlichen Patienten signifikant über den Parametern der Frauen lagen.

Bezüglich der Insulinmessungen wiesen die Männer durchgehend höhere Ergebnisse auf als die Frauen (Tabelle 4). Mit Differenzen von 23,0 pmol/l basal, 88,1 pmol/l nach einer Stunde und 48,2 pmol/l nach 120 Minuten sowie 4573,9 pmol/l für die AUC 0 – 120, 1910,4 pmol/l für die AUC 0 – 60 und 2663,5 pmol/l für die AUC 60 – 120 ließ sich zwischen den beiden Untergruppen für alle Werte statistische Signifikanz nachweisen.

Mit einem basalen C-Peptidwert von 1,10 nmol/l lag das Ergebnis der Männer um 0,22 nmol/l über dem der weiblichen Patienten (Tabelle 4). Auch nach 60 und 120 Minuten überstiegen die Werte der Männer die der Frauen mit Differenzen von 0,28 nmol/l bzw. 0,23 nmol/l. Während die Unterschiede der C-Peptid-Messungen zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen zeigten, ließ sich diese für die AUC-Werte nicht nachweisen.

**Tabelle 4:** Geschlechtsunterschiede bei den Adipösen

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Frauen: n = 423, Männer: n = 164

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

AUC-basal = Area under the curve mit Subtraktion des Basalwerts

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

2 Stunden	Insulin (pmol/l)		C-Peptid (nmol/l)		Sekretion (pmol/min)		Blutzucker (mg/dl)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Basal	46,89 ± 2,44	69,93* ± 5,74	0,88 ± 0,02	1,10* ± 0,04	69,86 ± 1,59	83,45* ± 3,12	91,94 ± 0,56	96,25* ± 0,92
60'	310,32 ± 10,63	398,42* ± 21,83	2,32 ± 0,04	2,60* ± 0,09	166,70 ± 3,43	186,79* ± 6,71	123,76 ± 1,26	129,30* ± 1,90
120'	143,82 ± 6,96	191,99* ± 13,21	1,79 ± 0,04	2,02* ± 0,07	80,73 ± 2,86	97,06* ± 5,02	101,19 ± 0,92	106,50* ± 1,68
AUC-basal 0-120	18693,5 ± 646,6	23267,4* ± 1261,6	113,94 ± 2,47	117,54 ± 4,65	6136,5 ± 189,82	6608,77 ± 354,71	2142,8 ± 78,85	2298,53 ± 119,84
AUC-basal 0-60	7909,9 ± 278,1	9820,2* ± 557,7	43,33 ± 0,98	44,98 ± 1,95	2905,2 ± 80,87	3100,25 ± 156,29	942,32 ± 31,68	994,23 ± 48,04
AUC-basal 60-120	10783,6 ± 381,9	13447,1* ± 732,0	70,61 ± 1,59	72,56 ± 2,86	3231,2 ± 122,25	3508,52 ± 219,69	1200,5 ± 49,42	1304,30 ± 76,24

Bezüglich der Insulinsekretion betragen die Differenzen zwischen Männern und Frauen basal 13,59 pmol/min, nach 60 Minuten 20,09 pmol/min sowie nach 120 Minuten 16,33 pmol/min, wobei die Männer die höheren Werte aufwiesen (Tabelle 4). Die Unterschiede der AUC-Berechnungen fielen sehr gering aus, sodass nur die Differenzen zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten im Gegensatz zu denen der AUC-Werte statistische Signifikanz zeigten.

Vergleicht man die Blutzuckerspiegel zwischen Männern und Frauen, so überstiegen die Messungen der männlichen Patienten die der weiblichen basal um 4,31 mg/dl, nach 60 Minuten um 5,54 mg/dl sowie nach 120 Minuten um 5,31 mg/dl (Tabelle 4). Bezüglich der AUC-Berechnungen lagen die Werte der Männer unwesentlich über denen der Frauen. Ähnlich der C-Peptidkonzentration und der Insulinsekretion unterschieden sich die Glukoseergebnisse der beiden Untergruppen zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten statistisch signifikant; für die AUC-Werte galt dies nicht.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die männlichen Patienten des adipösen Kollektivs bezüglich der vier untersuchten Parameter durchgehend höhere Werte aufwiesen. Während bezüglich der Insulinkonzentration sowohl die Differenzen der Zeitpunktmessungen als auch die der AUC-Berechnungen statistische Signifikanz zeigten, unterschieden sich die beiden Untergruppen bezüglich der C-Peptidkonzentration, der Insulinsekretion sowie der Glukosekonzentration nur zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten signifikant voneinander; für die entsprechenden AUC-Werte konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

### 3.3 Geschlechtsunterschiede bei den Diabetikern (DM2)

Im Folgenden sollen die Geschlechtsunterschiede innerhalb des Diabetikerkollektivs untersucht werden (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Demographische Daten der weiblichen und männlichen Diabetiker

DM2 = Typ 2 Diabetiker; Frauen: n = 199, Männer: n = 161

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

	<b>DM2 Frauen</b>	<b>DM2 Männer</b>
Anzahl	199	161
Größe (m)	1,64 ± 0,00	1,77 ± 0,01*
Gewicht (kg)	106,93 ± 1,81	119,52 ± 2,55*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	39,60 ± 0,63	37,85 ± 0,75
Alter (Jahre)	55,25 ± 0,89	56,66 ± 0,94

Die 199 Frauen und die 161 Männer wiesen keine signifikanten Differenzen bezüglich des BMIs und des Alters auf, wohingegen die männlichen Diabetiker signifikant höhere Werte bezüglich der Größe und des Gewichts zeigten.

Beim Vergleich der beiden Untergruppen fiel auf, dass sich alle Messergebnisse derart ähnelten, dass sich keine signifikanten Unterschiede herauskristallisierten (Tabelle 6). Männer und Frauen wiesen folglich bezüglich der Insulinkonzentration, der C-Peptidkonzentration, der Insulinsekretion sowie der Blutzuckerkonzentration vergleichbare Werte auf.

Es bleibt festzuhalten, dass das Diabetikerkollektiv im Gegensatz zu der adipösen Gruppe keinerlei Geschlechtsunterschiede zeigte.

**Tabelle 6:** Geschlechtsunterschiede bei den Diabetikern

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Frauen: n = 199, Männer: n = 161

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

AUC-basal = Area under the curve mit Subtraktion des Basalwerts

\* =  $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

2 Stun- den	Insulin (pmol/l)		C-Peptid (nmol/l)		Sekretion (pmol/min)		Blutzucker (mg/dl)	
	Frauen	Män- ner	Frau- en	Män- ner	Frauen	Män- ner	Frauen	Män- ner
Basal	83,36 $\pm$ 6,75	85,23 $\pm$ 6,89	1,16 $\pm$ 0,04	1,22 $\pm$ 0,05	80,84 $\pm$ 2,61	83,81 $\pm$ 3,31	155,58 $\pm$ 4,15	158,45 $\pm$ 4,68
60'	276,57 $\pm$ 16,01	285,84 $\pm$ 20,53	2,11 $\pm$ 0,07	2,09 $\pm$ 0,08	150,47 $\pm$ 5,17	148,84 $\pm$ 6,38	219,51 $\pm$ 4,86	223,46 $\pm$ 5,17
120'	224,01 $\pm$ 13,35	218,27 $\pm$ 16,87	2,14 $\pm$ 0,07	2,13 $\pm$ 0,08	119,74 $\pm$ 4,67	116,93 $\pm$ 6,83	206,43 $\pm$ 5,38	209,08 $\pm$ 6,22
AUC -basal 0-120	15784, 5 $\pm$ 989,2	15890,4 $\pm$ 1363,7	84,87 $\pm$ 4,27	81,38 $\pm$ 4,72	5344,8 5 $\pm$ 280,00	4895,80 $\pm$ 309,30	5334,9 7 $\pm$ 202,31	5331,02 $\pm$ 204,92
AUC -basal 0-60	5787,4 $\pm$ 383,1	6004,8 $\pm$ 522,3	27,93 $\pm$ 1,64	26,77 $\pm$ 1,74	2088,8 9 $\pm$ 115,23	1951,03 $\pm$ 138,83	1909,0 4 $\pm$ 72,73	1933,74 $\pm$ 74,13
AUC -basal 60- 120	9997,1 $\pm$ 622,2	9921,4 $\pm$ 858,9	56,94 $\pm$ 2,73	54,62 $\pm$ 3,08	3255,9 6 $\pm$ 182,10	2944,77 $\pm$ 210,73	3425,9 2 $\pm$ 136,18	3397,28 $\pm$ 141,40



### 3.4 Altersunterschiede bei den Normalgewichtigen (NW)

Nach der Betrachtung der Geschlechtsunterschiede wird nun die Altersabhängigkeit der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion untersucht. Diesmal diente der jeweilige Mittelwert des Alters in den drei Untergruppen als Aufteilungskriterium, so dass sich für die Normalgewichtigen eine Gruppe mit 59 Patienten und einem Alter kleiner 39 Jahren sowie eine mit 47 Patienten und einem Alter von größer oder gleich 39 Jahren ergaben (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Demographische Daten der Normalgewichtigen – aufgeteilt nach Altersgruppen: < bzw.  $\geq$  39 Jahre

NW = Normalgewichtige; Patienten < 39 Jahre: n = 51, Patienten  $\geq$  39 Jahre: n = 47

m = männlich, w = weiblich,

\* =  $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu den jüngeren Patienten

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

	NW Alter < 39 Jahre		NW Alter $\geq$ 39 Jahre	
Anzahl	51		47	
Geschlecht (m/w)	38	13	38	9
Größe (m)	1,71 $\pm$ 0,01		1,69 $\pm$ 0,01	
Gewicht (kg)	64,45 $\pm$ 1,34		62,20 $\pm$ 1,26	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,85 $\pm$ 0,29		21,79 $\pm$ 0,33	
Alter (Jahre)	28,36 $\pm$ 0,80		50,99 $\pm$ 1,20*	

Die beiden Untergruppen unterschieden sich weder bezüglich des Geschlechterverhältnisses noch bezüglich des BMI statistisch signifikant, wohingegen die Differenz des mittleren Alters 22,63 Jahre betrug.

Bei Betrachtung des Plasmainsulinspiegels stellt man fest, dass die unter 39-jährigen Patienten mit einem Basalwert von 10,91 pmol/l ein 2,02 fach höheres Ergebnis aufwiesen als die älteren Patienten (Tabelle 8). Nach 60 und 120 Minuten fielen die Unterschiede geringer aus. Auch beim Vergleich der AUC-Berechnungen ergaben sich vernachlässigbare Differenzen. Abgesehen von dem Basalwert zeigten die Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen somit keine statistische Signifikanz.

Bezüglich der C-Peptid-Messungen ließ sich bei den beiden Untergruppen basal derselbe Messwert feststellen (Tabelle 8). Auch die übrigen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven fielen derart gering aus, dass sich für kein Ergebnispaar statistische Signifikanz nachweisen ließ.

Ähnlich verhielt es sich mit den Sekretionswerten (Tabelle 8): Weder bezüglich der Messungen zu den Zeitpunkten 0', 60' und 120' noch bezüglich der Integralwerte ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen feststellen.

Bei Betrachtung des Blutzuckers zeigten die Älteren stets höhere Ergebnisse als die unter 39-Jährigen (Tabelle 8). Dabei ergaben sich jedoch nur für die Differenzen des 60'-Werts (10,94 mg/dl) sowie der AUC 0 – 60 (297,38 mg/dl) statistische Signifikanz.

Bei der Unterteilung der Normalgewichtigen in zwei Altersgruppen fällt auf, dass sich die beiden Vergleichskollektive lediglich bezüglich des basalen Insulinspiegels, der bei den jüngeren Patienten etwa doppelt so hoch ausfiel wie bei den älteren, und bezüglich zweier Blutzuckerwerte signifikant unterschieden. Die Insulinsekretion, die C-Peptidkonzentration sowie die postprandiale Insulinkonzentration zeigten hingegen keine signifikanten Differenzen in den verschiedenen Altersstufen.

**Tabelle 8:** Altersunterschiede bei den Normalgewichtigen

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Patienten < 39 Jahre: n = 51, Patienten ≥ 39 Jahre: n = 47

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

AUC-basal = Area under the curve mit Subtraktion des Basalwerts

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den jüngeren Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

2 Stunden	Insulin (pmol/l)		C-Peptid (nmol/l)		Sekretion (pmol/min)		Blutzucker (mg/dl)	
	< 39 Jahre	≥ 39 Jahre	< 39 Jahre	≥ 39 Jahre	< 39 Jahre	≥ 39 Jahre	< 39 Jahre	≥ 39 Jahre
Basal	10,91 ± 1,80	5,39* ± 1,15	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,04	37,33 ± 2,73	37,01 ± 2,80	85,72 ± 1,57	86,96 ± 1,48
60'	133,91 ± 13,43	126,66 ± 13,64	1,51 ± 0,10	1,56 ± 0,07	100,72 ± 8,13	93,23 ± 6,63	102,20 ± 3,63	113,14* ± 3,86
120'	61,03 ± 12,28	46,10 ± 14,72	1,10 ± 0,10	0,98 ± 0,06	48,71 ± 5,86	53,04 ± 18,01	86,59 ± 2,49	88,79 ± 2,55
AUC- basal 0-120	8882,4 ± 976,5	8440,9 ± 134,59	79,39 ± 7,82	80,00 ± 5,90	4144,56 ± 474,67	3853,82 ± 663,35	978,47 ± 237,14	1608,41 ± 237,92
AUC- basal 0-60	3689,7 ± 391,9	3619,1 ± 400,8	30,74 ± 2,73	32,28 ± 2,20	1901,60 ± 197,69	1686,56 ± 212,44	482,18 ± 94,78	779,56* ± 101,44
AUC- basal 60-120	5192,7 ± 622,1	4821,8 ± 632,9	48,65 ± 5,22	47,72 ± 3,86	2242,96 ± 290,04	2167,26 ± 570,60	496,29 ± 146,66	828,85 ± 140,85

### 3.5 Altersunterschiede bei den Adipösen (ND)

Im Folgenden wurde das adipöse Kollektiv gemäß seinem Alter unterteilt, wobei der Mittelwert des Alters den Teilungspunkt festlegte. Dadurch entstanden eine Gruppe mit 281 Patienten, deren Alter weniger als 45 Jahre betrug, und eine mit 306 Patienten mit einem Alter von größer oder gleich 45 Jahren (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Demographische Daten der Adipösen – aufgeteilt nach Altersgruppen: < bzw. ≥ 45 Jahre

ND = Adipöse; Patienten < 45 Jahre: n = 281, Patienten ≥ 45 Jahre: n = 306

m = männlich, w = weiblich,

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den jüngeren Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

	<b>ND Alter &lt; 45 Jahre</b>		<b>ND Alter ≥ 45 Jahre</b>	
Anzahl	281		306	
Geschlecht (m/w)	75	206	89	217
Größe (m)	1,72 ± 0,01		1,69 ± 0,00	
Gewicht (kg)	112,14 ± 1,84		105,70 ± 1,45	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	37,83 ± 0,56		36,85 ± 0,45	
Alter (Jahre)	32,95 ± 0,45		55,76 ± 0,43*	

Während sich die beiden Untergruppen bezüglich der Geschlechterverteilung sowie des BMIs nicht signifikant unterschieden, wiesen diese bezüglich des Alters eine Differenz von 22,81 Jahren auf.

Untersucht man die Plasmainsulinspiegel des adipösen Kollektivs fällt auf, dass die Ergebnisse der beiden Untergruppen nahe beieinander lagen (Tabelle 10). Mit Ausnahme des Basalwerts, der bei den jüngeren Patienten 9,69 pmol/l höher ausfiel als bei den älteren, ließ sich für die übrigen Ergebnispaare keine statistische Signifikanz feststellen.

Bezüglich des C-Peptids wiesen die über 45-Jährigen mit Differenzen von 0,04 nmol/l basal, 0,15 nmol/l nach 60 Minuten sowie 0,15 nmol/l nach zwei Stunden höhere Werte auf als die jüngeren Patienten (Tabelle 10). Auch die Ergebnisse der Integralberechnungen lagen bei den Älteren mit Unterschieden von 9,58 nmol/l (AUC 0 – 120), 3,24 nmol/l (AUC 0 – 60) und 6,35 nmol/l (AUC 60 – 120) über den Werten der Jüngeren. Dabei zeigten die 120'-Messung sowie die AUCs 0 – 120 und 60 – 120 statistische Signifikanz.

Bezüglich der Insulinsekretion fielen alle Differenzen zwischen den beiden Untergruppen derart gering aus, dass sich keine statistische Signifikanz nachweisen ließ (Tabelle 10).

Bei Betrachtung der Blutzuckerspiegel fällt auf, dass die ältere Gruppe durchgehend höhere Ergebnisse aufwies als die jüngere (Tabelle 10). Die Differenzen betragen 4,96 mg/dl basal, 13,05 mg/dl nach einer Stunde sowie 5,59 mg/dl nach 120 Minuten. Bezüglich der AUC-Berechnungen ließen sich Unterschiede von 508,75 mg/dl für die AUC 0 – 120, 247,58 mg/dl für die AUC 0 – 60 und 261,17 mg/dl für die AUC 60 – 120 verzeichnen. Die Differenzen der Glukosespiegel zwischen den beiden Gruppen zeigten statistische Signifikanz.

Es bleibt festzuhalten, dass auch bei den Adipösen das jüngere Teilkollektiv basal einen signifikant höheren Insulinkonzentrationswert aufwies als die ältere Vergleichsgruppe.

Darüber hinaus lagen die C-Peptidspiegel der über 45-Jährigen vor allem während der zweiten Untersuchungshälfte sowie sämtliche Blutzuckerwerte signifikant über denen der jüngeren Patienten. Auf die Insulinsekretion und die postprandiale Insulinkonzentration hatte das Demographiekriterium Alter keinen relevanten Einfluss.

**Tabelle 10:** Altersunterschiede bei den Adipösen

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Patienten < 45 Jahre: n = 281, Patienten ≥ 45 Jahre: n = 306

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

AUC-basal = Area under the curve mit Subtraktion des Basalwerts

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den jüngeren Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

2 Stunden	Insulin (pmol/l)		C-Peptid (nmol/l)		Sekretion (pmol/min)		Blutzucker (mg/dl)	
	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre
Basal	58,37 ± 3,81	48,68* ± 3,09	0,92 ± 0,03	0,96 ± 0,03	73,79 ± 2,10	73,54 ± 2,04	90,56 ± 0,67	95,52* ± 0,66
60'	342,56 ± 16,44	327,91 ± 11,56	2,32 ± 0,06	2,47 ± 0,05	168,07 ± 4,61	176,21 ± 4,23	118,50 ± 1,52	131,55* ± 1,37
120'	165,93 ± 9,76	149,42 ± 8,04	1,78 ± 0,05	1,93* ± 0,05	85,50 ± 3,77	85,10 ± 3,35	99,77 ± 1,16	105,36* ± 1,13
AUC-basal 0-120	20197,9 ± 973,0	19763,3 ± 695,4	109,95 ± 3,29	119,53* ± 2,94	6008,49 ± 257,39	6507,23 ± 221,35	1921,12 ± 97,21	2429,87* ± 87,53
AUC-basal 0-60	8504,4 ± 428,3	8387,7 ± 294,88	42,10 ± 1,31	45,34 ± 1,20	2828,55 ± 109,81	3080,22 ± 96,38	827,76 ± 39,72	1075,34* ± 34,02
AUC-basal 60-120	11693,5 ± 563,4	11375,6 ± 416,8	67,84 ± 2,08	74,19* ± 1,85	3179,95 ± 163,39	3427,02 ± 141,08	1093,36 ± 59,97	1354,53* ± 56,67

### 3.6 Altersunterschiede bei den Diabetikern (DM2)

Auch das Diabetikerkollektiv wurde gemäß dem Alter unterteilt, wobei das arithmetische Mittel des Alters in dieser Gruppe 57 Jahre betrug und gleichzeitig den Teilungspunkt festlegte. Die entstandenen Untergruppen setzten sich aus einem jüngeren Kollektiv mit 154 Patienten und einem älteren mit 163 Patienten zusammen (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Demographische Daten der Diabetiker – aufgeteilt nach Altersgruppen: < bzw. ≥ 57 Jahre

DM2 = Typ 2 Diabetiker; Patienten < 57 Jahre: n = 154, Patienten ≥ 57 Jahre: n = 163

m = männlich, w = weiblich

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den jüngeren Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

	<b>DM2 Alter &lt; 57 Jahre</b>		<b>DM2 Alter ≥ 57 Jahre</b>	
Anzahl	154		163	
Geschlecht (m/w)	65	89	74	89
Größe (m)	1,71 ± 0,01		1,69 ± 0,01	
Gewicht (kg)	114,38 ± 2,08		107,31 ± 1,82	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	38,98 ± 0,62		37,44 ± 0,52	
Alter (Jahre)	46,33 ± 0,64		65,01 ± 0,49*	

Die beiden Untergruppen unterschieden sich bezüglich des Geschlechterverhältnisses sowie des BMIs nicht signifikant; die Altersdifferenz hingegen betrug 18,68 Jahre.

Bezüglich der Insulinkonzentration fielen die Differenzen zwischen den beiden Altersgruppen derart gering aus, dass sie keine statistische Signifikanz zeigten (Tabelle 12).

Auch bei den C-Peptid-Messungen sowie bei der Insulinsekretion ließ sich für die einzelnen Wertepaare keine Signifikanz nachweisen (Tabelle 12).

Der Blutzuckerwert der jüngeren Patienten lag basal um 12,62 mg/dl über dem der älteren, während die Differenzen nach 60 und 120 Minuten geringer ausfielen (Tabelle 12). Bezüglich der Integralberechnungen lagen die Ergebnisse der älteren Patienten 1233,38 mg/dl (AUC 0 – 120), 482,45 mg/dl (AUC 0 – 60) und 750,93 mg/dl (AUC 60 – 120) über denen ihrer jüngeren Vergleichsgruppe. Abgesehen von dem 60- und dem 120-Minuten-Wert unterschieden sich die übrigen Ergebnispaare statistisch signifikant.

**Tabelle 12:** Altersunterschiede bei den Diabetikern

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Patienten < 57 Jahre: n = 154, Patienten ≥ 57 Jahre: n = 163

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

AUC-basal = Area under the curve mit Subtraktion des Basalwerts

\* = p<0,05 signifikanter Unterschied zu den jüngeren Patienten

Daten: Mittelwert ± SEM

2 Stunden	Insulin (pmol/l)		C-Peptid (nmol/l)		Sekretion (pmol/min)		Blutzucker (mg/dl)	
	< 57 Jahre	≥ 57 Jahre	< 57 Jahre	≥ 57 Jahre	< 57 Jahre	≥ 57 Jahre	< 57 Jahre	≥ 57 Jahre
Basal	90,25 ± 6,75	80,99 ± 7,90	1,20 ± 0,04	1,18 ± 0,04	83,38 ± 3,02	81,38 ± 3,12	163,01 ± 4,92	150,39* ± 4,13
60'	299,26 ± 19,67	275,78 ± 19,82	2,09 ± 0,08	2,14 ± 0,08	148,86 ± 5,98	150,14 ± 6,08	219,26 ± 5,76	222,79 ± 4,69
120'	223,94 ± 14,50	222,51 ± 17,16	2,09 ± 0,07	2,18 ± 0,08	119,81 ± 4,64	119,98 ± 5,69	209,46 ± 6,48	207,13 ± 5,50
AUC- basal 0-120	16413,8 ± 1243,1	15913,2 ± 1277,4	79,61 ± 4,75	87,16 ± 4,68	5021,67 ± 303,45	5283,29 ± 324,19	4737,33 ± 213,49	5970,71* ± 211,40
AUC- basal 0-60	6257,7 ± 495,5	5836,8 ± 483,8	26,54 ± 1,73	28,45 ± 1,82	1964,38 ± 129,54	2062,66 ± 132,27	1677,11 ± 78,89	2159,56* ± 73,92
AUC- basal 60-120	10193,4 ± 758,9	10076,5 ± 812,7	53,07 ± 3,08	58,71 ± 3,01	3057,29 ± 185,21	3220,63 ± 215,84	3060,22 ± 143,79	3811,15* ± 146,42



Bei Betrachtung des Diabetikerkollektivs fällt auf, dass das Alter lediglich Einfluss auf den Blutzuckerspiegel hatte, der basal in der jüngeren Gruppe und postprandial im älteren Kollektiv überwog. Insulinkonzentration und -sekretion blieben durch das Alter unverändert.

Nach eingehender Untersuchung der Demographiekriterien Geschlecht und Alter bleibt festzuhalten, dass das Alter einen relativ geringen Einfluss auf die Insulinkonzentration und -sekretion sowie auf den C-Peptidspiegel hatte. Besonders ins Auge fielen die basalen Insulinkonzentrationen der normalgewichtigen und adipösen Nichtdiabetiker, die im jüngeren Vergleichskollektiv jeweils höher ausfielen, sowie die Glukosespiegel, die häufig in der älteren Gruppe größere Werte zeigten.

Während sich nur geringe Geschlechtsunterschiede bei den Normalgewichtigen und dem Diabetikerkollektiv feststellen ließen, fielen die Differenzen zwischen den Männern und Frauen der adipösen Gruppe ins Gewicht, wobei die männlichen Patienten bezüglich aller untersuchten Parameter höhere Werte zeigten als die entsprechende weibliche Untergruppe.

Aufgrund dieser Feststellungen wurden die nachfolgenden Ergebnisse anhand von Kollektiven, die einem sorgfältigen Probandenmatching unterzogen wurden, gewonnen.

### 3.7 Vergleich des 2-Stunden-Tests zwischen Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern

Nachfolgend wurden drei vergleichbare Kollektive – Normalgewichtige, Adipöse und Diabetiker – durch entsprechendes Matching geschaffen, welche im Anschluss bezüglich der Kriterien Insulinkonzentration, C-Peptidspiegel, Insulinsekretion und Glukosekonzentration untersucht wurden.

**Tabelle 13:** Demographische Daten des 2-Stunden-Kollektivs

NW = Normalgewichtige (n = 50), ND = Adipöse (n = 323), DM2 = Typ 2 Diabetiker (n = 348)

m = männlich, w = weiblich

\* = p<0,05 signifikanter Unterschied zu NW;

<sup>a</sup> = p<0,05 signifikanter Unterschied zwischen den Diabetikern und den Adipösen

Daten: Mittelwert ± SEM

	NW		ND		DM2	
Anzahl	50		323		348	
Geschlecht (m/w)	18	32	143	180	149	199
Alter (Jahre)	50,1 ± 10,3		53,5 ± 10,4		55,6 ± 12,0	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,8 ± 2,4		37,5 ± 8,5*		38,6 ± 8,6*	
Gewicht (kg)	64,1 ± 9,8		111,1 ± 29,1*		111,7 ± 26,9*	
HbA1c (%)	5,01 ± 0,55		5,39 ± 0,49*		7,35 ± 1,76 <sup>*a</sup>	
HOMA-IR	0,25 ± 0,37		1,88 ± 2,19*		4,54 ± 5,01 <sup>*a</sup>	

Die drei Untergruppen zeigten bezüglich des Geschlechterverhältnisses sowie des Alters keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 13), wohingegen die Mittelwerte von BMI und Gewicht der Normalgewichtigen per definitionem unter denen der beiden adipösen Patientengruppen lagen (NW - ND: Δ 15,7 kg/m<sup>2</sup> bzw. Δ 47,0 kg; NW – DM2: Δ 16,8 kg/m<sup>2</sup> bzw. Δ 47,6 kg). Darüber hinaus wiesen die Diabetiker sowohl gegenüber den Normalgewichtigen (Δ 2,34 % bzw. Δ 4,29) als auch gegenüber den Adipösen (Δ 1,96 % bzw. Δ 2,66) höhere HbA1c- und HOMA-IR-Werte auf. Die HbA1c- und HOMA-IR-Ergebnisse des ND-Kollektivs überstiegen die der normalgewichtigen Patienten signifikant (Δ 0,38 % bzw. Δ 1,63).

Die Insulinkonzentration der Diabetiker stieg mit einem Basalwert von 83,8 pmol/l nach 60 Minuten auf 282,7 pmol/l an; nach 120 Minuten wurde ein Messwert von 224,0 pmol/l

erreicht (Tabelle 14). Die basale Messung der Diabetiker lag um 28,3 pmol/l über der des ND-Kollektivs, wohingegen letzteres nach 60 Minuten ein um 62,3 pmol/l höheres Ergebnis zeigte. Nach 120 Minuten wiesen die Diabetiker einen um 66,6 pmol/l höheren Wert auf. Dabei unterschieden sich die Messwerte der beiden Untergruppen statistisch signifikant voneinander. Mit Differenzen von 75,9 pmol/l (basal), 154,9 pmol/l (60') und 178,0 pmol/l (120') zeigten die Diabetiker gegenüber den Normalgewichtigen stets signifikant höhere Werte. Auch im Vergleich mit der adipösen Gruppe wiesen die normalgewichtigen Patienten mit Unterschieden von 47,6 pmol/l (basal), 217,2 pmol/l (60') sowie 111,4 pmol/l (120') signifikant niedrigere Ergebnisse auf.

Die C-Peptidkonzentrationen verliefen weitgehend parallel zu den Insulinkonzentrationen (Tabelle 14). Der basale C-Peptidspiegel der Diabetiker betrug 1,20 nmol/l und stieg nach 60 Minuten auf 2,13 nmol/l sowie nach 120 Minuten auf 2,16 nmol/l an. Der Basalwert der Diabetiker überstieg den der ND-Gruppe um 0,2 nmol/l, während die 60'-Messung der adipösen Patienten 0,4 nmol/l über der der Diabetiker lag. Nach 120 Minuten zeigte das DM2-Kollektiv einen um 0,2 nmol/l höheren Wert, wobei die Differenz wie bei der basalen und der 60'-Messung statistische Signifikanz aufwies. Verglichen mit dem Diabetikerkollektiv lagen die Werte der normalgewichtigen Patienten mit Differenzen von 0,7 nmol/l (basal), 0,55 nmol/l (60') sowie 1,19 nmol/l (120') durchgehend unter denen der DM2-Gruppe. Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich der Normalgewichtigen mit den Adipösen. Auch gegenüber der ND-Gruppe zeigten die Normalgewichtigen stets niedrigere Ergebnisse. Die Unterschiede zwischen den beiden Teilkollektiven betragen 0,50 nmol/l (basal), 0,95 nmol/l (60') sowie 0,99 nmol/l (120') und wiesen wie die Differenzen zwischen den Normalgewichtigen und den Diabetikern statistische Signifikanz auf.

Auch bezüglich der Insulinsekretion überstieg der Basalwert der Diabetiker den der adipösen Gruppe ( $\Delta$  5,9 pmol/min) (Tabelle 14). Nach 60 Minuten zeigte letztere ein um 29,4 pmol/min höheres Ergebnis, während die Diabetiker nach 120 Minuten einen um 32,5 pmol/min höheren Wert aufwiesen. Sowohl die Messungen der ND-Gruppe als auch die der Diabetiker lagen über den Werten des normalgewichtigen Vergleichskollektivs. Dabei betragen die Differenzen zwischen den Normalgewichtigen und den Adipösen 40,1 pmol/min (basal), 85,2 pmol/min (60') sowie 47,1 pmol/min (120'); die Unterschiede zwischen den Diabetikern und den normalgewichtigen Patienten beliefen sich auf 46,0 pmol/min (basal), 55,8 pmol/min (60') sowie 79,6 pmol/min (120').

**Tabelle 14:** Vergleich von Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern im 2-Stunden-Test

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerkonzentration sowie der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

NW = Normalgewichtige (n = 50), ND = Adipöse (n = 323),

DM2 = Typ 2 Diabetiker (n = 348)

basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

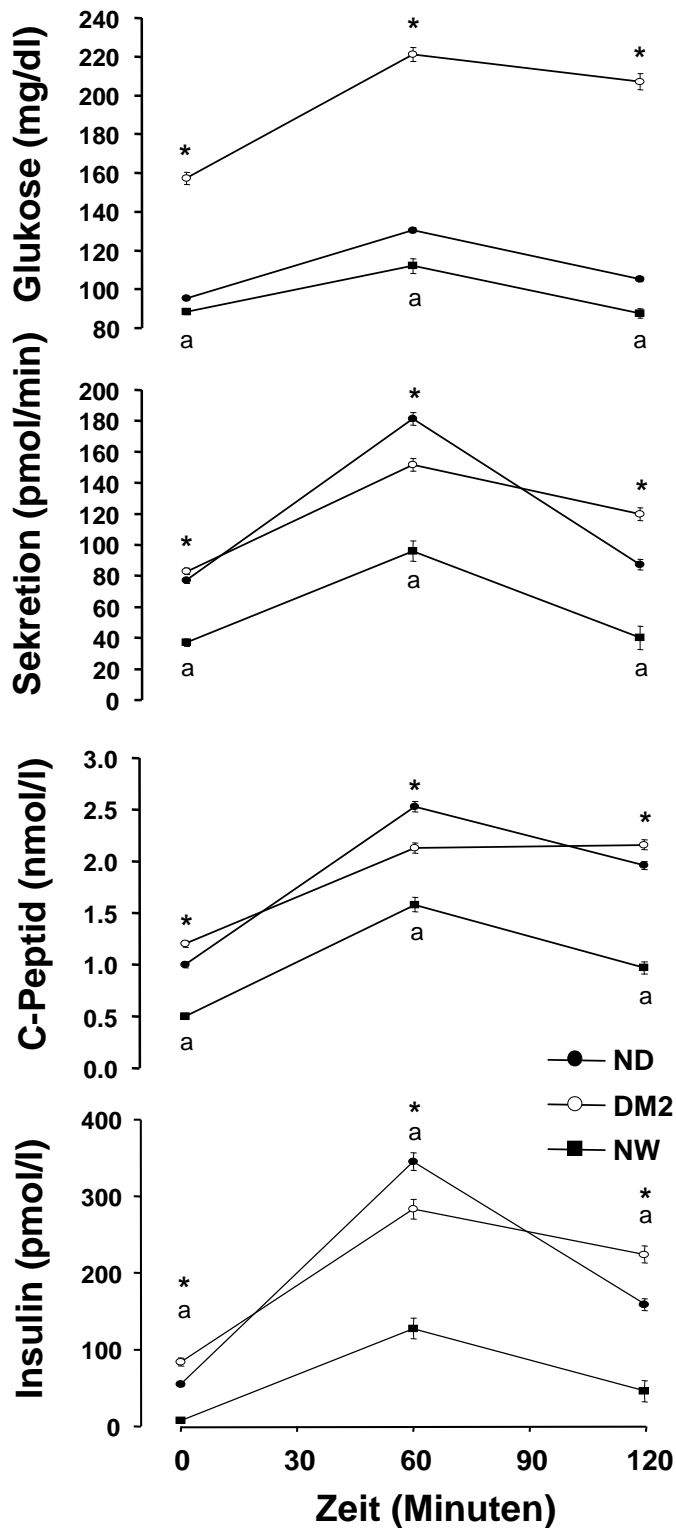
\* = p<0,05 zwischen ND und DM2; <sup>a</sup> = p<0,05 zwischen NW und DM2; <sup>b</sup> = p<0,05 zwischen NW und ND

2-Stunden-Test	Insulin (pmol/l)			C-Peptid (nmol/l)			Sekretion (pmol/min)			Blutzucker (mg/dl)		
	NW	ND	DM 2	NW	ND	DM 2	NW	ND	DM 2	NW	ND	DM 2
<b>basal</b>	7,9 <sup>a,b</sup> ± 1,4	55, 5 ± 3,4	83,8 * ± 4,7	0,50 <sup>a,b</sup> ± 0,03	1,0 ± 0,0 3	1,2 0* ± 0,0 3	36,9 <sup>a,b</sup> ± 2,5	77, 0 ± 1,9	82,9 * ± 2,1	88,5 <sup>a,b</sup> <sup>b</sup> ± 1,5	95, 4 ± 0,6	157, 2* ± 3,1
<b>60'</b>	127,8 <sup>a,b</sup> ± 13,6	345, 0 ± 11, 8	282, 7* ± 13,0	1,58 <sup>a,b</sup> ± 0,67	2,5 3 ± 0,0 5	2,1 3* ± 0,0 5	96,0 <sup>a,b</sup> ± 6,6	181, 2 ± 4,1	151, 8* ± 4,1	112,0 <sup>a,b</sup> <sup>a,b</sup> ± 3,8	130, 4 ± 1,3	221, 0* ± 3,6
<b>120'</b>	46,0 <sup>a,b</sup> <sup>b</sup> ± 13,6	157, 4 ± 8,2	224, 0* ± 10,8	0,97 <sup>a,b</sup> ± 0,06	1,9 6 ± 0,0 4	2,1 6* ± 0,0 5	40,1 <sup>a,b</sup> ± 7,6	87, 2 ± 3,3	119, 7* ± 4,1	87,5 <sup>a,b</sup> <sup>b</sup> ± 2,5	105, 2 ± 1,1	207, 0* ± 4,1

Auch bezüglich der Insulinsekretion ließ sich für alle beschriebenen Ergebnispaare statistische Signifikanz nachweisen.

Gemäß den Erwartungen überstiegen die Blutglukosewerte der Diabetiker die der anderen beiden Teilkollektive statistisch signifikant (Tabelle 14). Die Differenzen verglichen mit den Adipösen betragen dabei 61,8 mg/dl (basal), 90,6 mg/dl (60') und 101,8 mg/dl (120'); von den Normalgewichtigen unterschieden sie sich um 68,7 mg/dl (basal), 109,0 mg/dl (60') sowie 119,5 mg/dl (120'). Beim Vergleich der adipösen mit den normalgewichtigen Nichtdiabetikern fiel auf, dass die adipöse Gruppe durchgehend signifikant höhere Werte aufwies, wobei die Differenzen 6,9 mg/dl (basal), 18,4 mg/dl (60') sowie 17,7 mg/dl (120') betragen.

Betrachtet man die Auswertung des 2-Stunden-Tests, lässt sich festhalten, dass das normalgewichtige Teilkollektiv bezüglich der Insulinkonzentration und -sekretion stets niedrigere Werte aufwies als die anderen beiden Untergruppen. Im basalen Zustand zeigten die Diabetiker höhere Messergebnisse als das ND-Kollektiv, welches jedoch eine Stunde nach der Testmahlzeit die größere Menge an Insulin sezernierte und eine höhere Konzentration im Blut aufwies. Gegen Ende der Untersuchung konnten wiederum bei der DM2-Gruppe die höchste Insulinsekretion und -konzentration festgestellt werden. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 1.



**Abb. 1:** Plasmainsulin-, C-Peptidkonzentration, Insulinsekretion und Glukosespiegel vor und nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit bei Diabetikern (DM2), adipösen (ND) und normalgewichtigen Nichtdiabetikern (NW) im 2-Stunden-Test

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

\*= $p < 0,05$  zwischen DM2 und ND; <sup>a</sup>= $p < 0,05$  zwischen NW und ND oder DM2

### 3.8 Unterteilung der Adipösen in vier BMI-Untergruppen

Im Folgenden wurde das ND-Kollektiv in vier Untergruppen nach dem BMI unterteilt: BMI 25 (BMI 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>), BMI 30 (BMI 30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>), BMI 35 (BMI 35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>) und BMI 40 (BMI  $\geq$  40,0 kg/m<sup>2</sup>). Daraufhin wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen BMI-Untergruppen bezüglich der Insulinkonzentration und -sekretion sowie bezüglich des Blutzuckers während des 2-Stunden-Tests untersucht.

Die basale Insulinkonzentration der adipösen Patienten stieg schrittweise mit dem BMI an, wobei sich jede Untergruppe statistisch signifikant von dem nachfolgenden BMI-Kollektiv unterschied (Tabelle 15). Dabei betragen die Differenzen zwischen den BMI-Gruppen 15,8 pmol/l (BMI 25, BMI 30), 22,2 pmol/l (BMI 30, BMI 35) sowie 25,1 pmol/l (BMI 35, BMI 40). Auch postprandial nach 60 und 120 Minuten nahm die Insulinkonzentration gemäß dem BMI zu. Allerdings zeigte der Anstieg, der zwischen den Teilkollektiven BMI 35 und BMI 40 stattfand, keine statistische Signifikanz. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beliefen sich nach 60 Minuten auf 62,5 pmol/l (BMI 25, BMI 30) und 62,4 pmol/l (BMI 30, BMI 35) sowie nach 120 Minuten auf 38,1 pmol/l (BMI 25, BMI 30) und 46,6 pmol/l (BMI 30, BMI 35).

Ähnlich wie die basale Insulinkonzentration nahm auch die basale Insulinsekretion mit ansteigendem BMI zu, wobei die Unterschiede zwischen den BMI-Untergruppen 14,8 pmol/min (BMI 25, BMI 30), 15,0 pmol/min (BMI 30, BMI 35) und 3,8 pmol/min (BMI 35, BMI 40) betragen (Tabelle 15). Im Gegensatz zu den ersten beiden Differenzen zeigte der Unterschied zwischen den BMI-Gruppen 35 und 40 jedoch keine statistische Signifikanz. Nach 60 und nach 120 Minuten war ausschließlich zwischen den Werten der BMI-Kollektive 25 und 30 ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen ( $\Delta$  22,8 pmol/min (60');  $\Delta$  19,0 pmol/min (120')). Zwischen den Gruppen BMI 30 und 35 sowie den Teilkollektiven BMI 35 und 40 ließen sich nicht signifikante Differenzen beobachten.

**Tabelle 15:** Unterteilung der Adipösen (ND) in vier BMI-Untergruppen

Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion und der Blutzuckerkonzentration vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

Insulin 25 (30,35,40)=Insulinkonzentration (pmol/l) von Patienten mit BMI $\geq$ 25 (30,35,40)

Sekretion 25(30,35,40)=Insulinsekretion (pmol/min) von Patienten mit BMI $\geq$ 25 (30,35,40)

Blutzucker 25 (30,35,40) = Blutzuckerkonzentration (mg/dl) von Patienten mit BMI $\geq$ 25 (30,35,40)

<sup>a</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 30

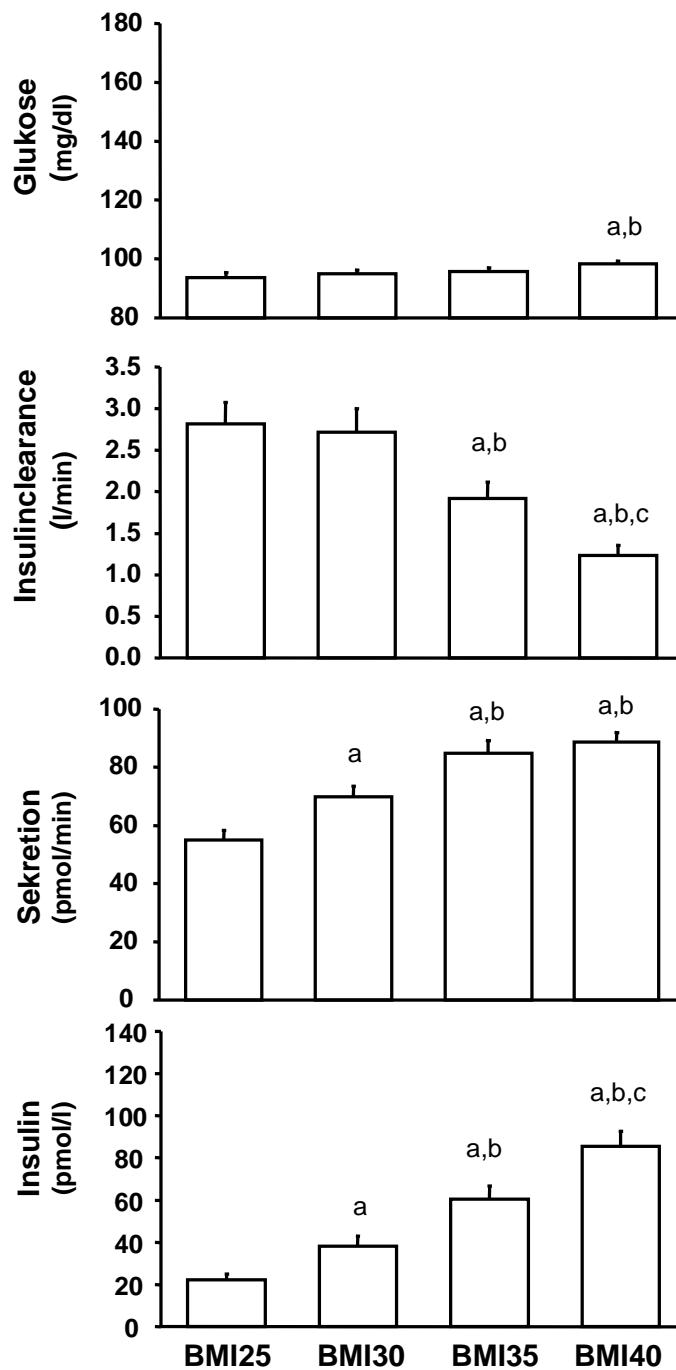
<sup>c</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 35

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

	basal	60'	120'
<b>Insulin 25</b>	22,3 $\pm$ 2,9	239,1 $\pm$ 17,2	91,9 $\pm$ 12,2
<b>Insulin 30</b>	38,1 $\pm$ 5,0 <sup>a</sup>	301,6 $\pm$ 18,0 <sup>a</sup>	130,0 $\pm$ 11,5 <sup>a</sup>
<b>Insulin 35</b>	60,3 $\pm$ 6,5 <sup>ab</sup>	364,0 $\pm$ 23,0 <sup>ab</sup>	176,6 $\pm$ 15,1 <sup>ab</sup>
<b>Insulin 40</b>	85,4 $\pm$ 7,2 <sup>abc</sup>	425,8 $\pm$ 25,1 <sup>ab</sup>	205,3 $\pm$ 19,4 <sup>ab</sup>
<b>Sekretion 25</b>	55,1 $\pm$ 3,2	153,9 $\pm$ 8,8	66,1 $\pm$ 6,2
<b>Sekretion 30</b>	69,9 $\pm$ 3,6 <sup>a</sup>	176,7 $\pm$ 7,1 <sup>a</sup>	85,1 $\pm$ 5,6 <sup>a</sup>
<b>Sekretion 35</b>	84,9 $\pm$ 4,3 <sup>ab</sup>	195,3 $\pm$ 8,7 <sup>a</sup>	98,4 $\pm$ 7,3 <sup>a</sup>
<b>Sekretion 40</b>	88,7 $\pm$ 3,2 <sup>ab</sup>	188,1 $\pm$ 7,7 <sup>a</sup>	90,8 $\pm$ 6,5 <sup>a</sup>
<b>Blutzucker 25</b>	93,7 $\pm$ 1,7	124,1 $\pm$ 3,4	96,0 $\pm$ 3,0
<b>Blutzucker 30</b>	95,0 $\pm$ 1,2	132,8 $\pm$ 2,6 <sup>a</sup>	106,8 $\pm$ 2,1 <sup>a</sup>
<b>Blutzucker 35</b>	95,7 $\pm$ 1,3	131,7 $\pm$ 2,6	104,8 $\pm$ 2,3 <sup>a</sup>
<b>Blutzucker 40</b>	98,2 $\pm$ 1,2 <sup>ab</sup>	133,7 $\pm$ 2,2 <sup>a</sup>	110,7 $\pm$ 1,8 <sup>ac</sup>



## ND basal



**Abb. 2:** Basale Insulinkonzentration und -sekretion, Insulinclearance sowie Glukosespiegel in Abhängigkeit vom BMI bei adipösen Nichtdiabetikern (ND)

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

<sup>a</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 30

<sup>c</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 35

Bezüglich des basalen Blutzuckerspiegels zeigte sich zwar ein BMI-abhängiger Konzentrationsanstieg, statistische Signifikanz konnte jedoch nur zwischen den BMI-Gruppen 30 und 40 ( $\Delta$  3,2 mg/dl) sowie 25 und 40 ( $\Delta$  4,5 mg/dl) festgestellt werden (Tabelle 15). Nach 60 Minuten wies die Gruppe BMI 25 gegenüber den Teilkollektiven BMI 30 und BMI 40 einen signifikant niedrigeren Wert auf ( $\Delta$  8,7 mg/dl bzw.  $\Delta$  9,6 mg/dl). Bezüglich der Gruppe BMI 35 bestand kein signifikanter Unterschied. Auch die Teilkollektive BMI 30, 35 und 40 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Am Ende der Untersuchung (120') wies die BMI-Gruppe 25 gegenüber den anderen Kollektiven einen signifikant niedrigeren Wert auf, wobei die Differenzen 10,8 mg/dl (BMI 25, BMI 30), 8,8 mg/dl (BMI 25, BMI 35) sowie 14,7 mg/dl (BMI 25, BMI 40) betragen. Während der Unterschied zwischen den Gruppen BMI 30 und 35 sowie zwischen BMI 30 und 40 keine Signifikanz zeigte, ließ sich diese für die Differenz zwischen den Kollektiven BMI 35 und 40 ( $\Delta$  5,9 mg/dl) nachweisen.

Die basalen Ergebnisse des ND-Kollektivs aufgeteilt nach BMI sind in der Abbildung 2 graphisch veranschaulicht.

Im Anschluss wurden die Insulinkonzentration, -sekretion, -clearance und die Blutzuckerspiegel der einzelnen BMI-Gruppen, die während der zweistündigen Untersuchung gemessen wurden (AUC 0 – 120), miteinander verglichen.

Der periphere Insulinspiegel stieg BMI abhängig an (Tabelle 16). Dabei ließ sich für die Differenzen zwischen den Gruppen BMI 25 und 30 ( $\Delta$  3485 pmol/l\*120min), BMI 25 und 35 ( $\Delta$  6687 pmol/l\*120min), BMI 25 und 40 ( $\Delta$  8852 pmol/l\*120min) sowie BMI 30 und 40 ( $\Delta$  5367 pmol/l\*120min) statistische Signifikanz feststellen; für die Unterschiede zwischen den übrigen BMI-Gruppen galt dies nicht.

Bezüglich der zweistündigen Insulinsekretion ließ sich zwischen den einzelnen Untergruppen keine statistische Signifikanz nachweisen.

Während des gesamten Untersuchungszeitraums fanden sich die höchsten Blutzuckerspiegel in dem Kollektiv BMI 30, das sich dadurch signifikant von der Gruppe BMI 25 unterschied ( $\Delta$  726 mg/dl\*120min) (Tabelle 16). Auch die Differenzen zwischen den Untergruppen BMI 25 und 35 sowie BMI 25 und 40 zeigten statistische Signifikanz ( $\Delta$  544 mg/dl\*120min bzw.  $\Delta$  606 mg/dl\*120min). Für den Vergleich der Blutzuckerspiegel aller übrigen Teilkollektive konnte diese nicht festgestellt werden.

**Tabelle 16:** Unterteilung der Adipösen (ND) in vier BMI-Untergruppen, AUC 0 - 120  
 Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion, -clearance und der  
 Blutzuckerkonzentration nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen  
 Testmahlzeit

AUC = Area under the curve

BMI 25 (30,35,40) = Patienten mit BMI  $\geq$ 25 (30,35,40)

<sup>a</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 30

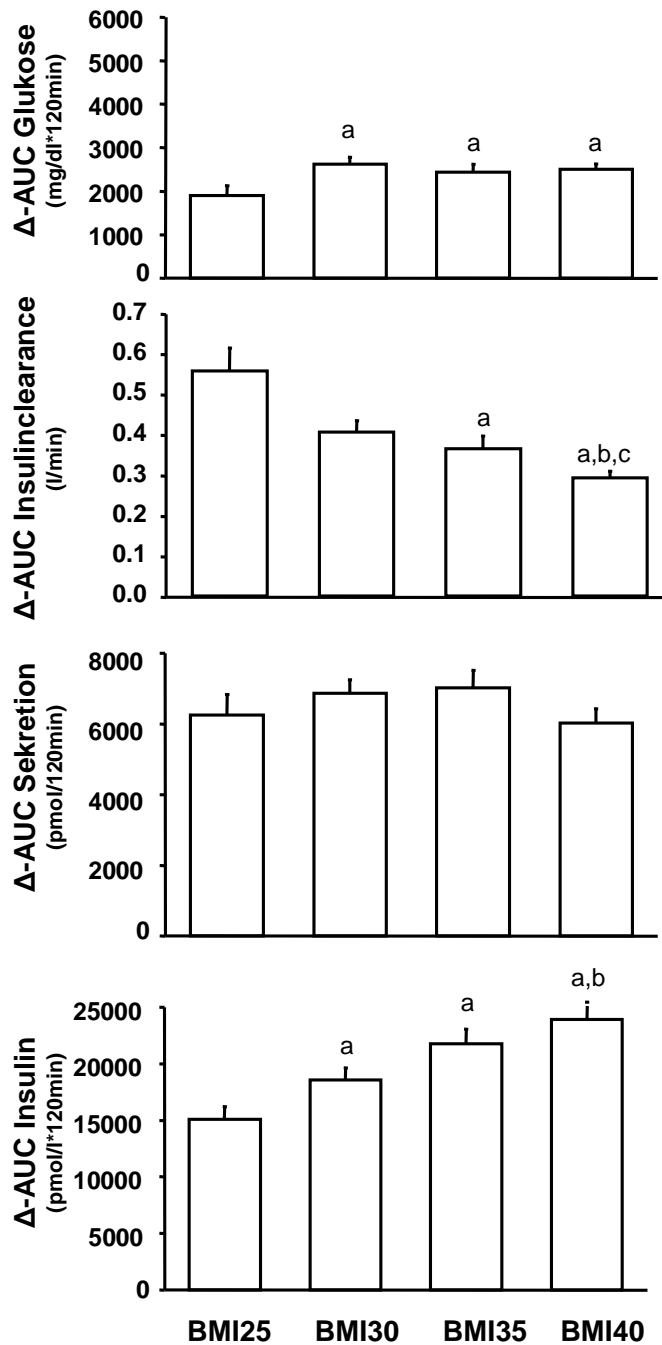
<sup>c</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 35

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

### AUC 0 – 120

	<b>Insulin</b> (pmol/l*120min)	<b>Sekretion</b> (pmol/120min)	<b>Blutzucker</b> (mg/dl*120min)	<b>Clearance</b> (l/min)
<b>BMI 25</b>	15062 $\pm$ 1125,9	6258 $\pm$ 569,6	1896 $\pm$ 227,1	0,455 $\pm$ 0,055
<b>BMI 30</b>	18547 $\pm$ 1066,0 <sup>a</sup>	6861 $\pm$ 384,5	2622 $\pm$ 158,6 <sup>a</sup>	0,447 $\pm$ 0,028
<b>BMI 35</b>	21749 $\pm$ 1320,1 <sup>a</sup>	7025 $\pm$ 481,2	2440 $\pm$ 179,5 <sup>a</sup>	0,359 $\pm$ 0,032 <sup>a</sup>
<b>BMI 40</b>	23914 $\pm$ 1525,6 <sup>ab</sup>	6027 $\pm$ 395,6	2502 $\pm$ 123,6 <sup>a</sup>	0,288 $\pm$ 0,017 <sup>abc</sup>

## ND postprandial



**Abb. 3:** Integrierte postprandiale Insulinkonzentration und -sekretion, Insulinclearance sowie Glukosespiegel in Abhängigkeit vom BMI bei adipösen Nichtdiabetikern (ND) nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

<sup>a</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 30

<sup>c</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 35

Bei Betrachtung der Insulin-clearance während der zweistündigen Untersuchung (AUC 0 – 120) zeigte die Differenz zwischen den Kollektiven BMI 25 und 30 sowie BMI 30 und 35 keine Signifikanz (Tabelle 16). Die Gruppe BMI 25 wies hingegen ein signifikant höheres Ergebnis auf als das Kollektiv BMI 35 ( $\Delta$  0,096 l/min). Der Clearancewert der Gruppe BMI 40 lag signifikant unter denen der übrigen Kollektive (BMI 25 und 40:  $\Delta$  0,167 l/min, BMI 30 und 40:  $\Delta$  0,159 l/min, BMI 35 und 40:  $\Delta$  0,071 l/min).

Einen zusammenfassenden Überblick über die postprandialen AUC-Werte der ND-Gruppe bietet Abbildung 3.

Untersucht man die Insulinkonzentration der adipösen Nichtdiabetiker in Abhängigkeit des BMIs, bleibt festzuhalten, dass der Basalwert mit jeder höhergradigen BMI-Stufe anstieg. Nach 60 und nach 120 Minuten konnte zwischen den BMI-Gruppen 35 und 40 kein relevanter Unterschied mehr festgestellt werden. Gleiches ließ sich für die AUC-Werte der Insulinkonzentration nachweisen.

Bezüglich der basalen Sekretion unterschieden sich ebenfalls die BMI-Gruppen 35 und 40 nicht signifikant voneinander. Nach 60 und 120 Minuten existierte lediglich eine Abgrenzung des Kollektivs BMI 25 gegenüber den anderen Untergruppen, während die AUC-Werte der Insulinsekretion keine signifikanten Differenzen aufwiesen.

Bezüglich der Insulin-clearance zeigte sich während der zweistündigen Untersuchung (AUC 0 – 120) ein BMI abhängiger Abfall. Während sich die Gruppen BMI 25 und 30 sowie BMI 30 und 35 nicht voneinander unterschieden, konnte für das Kollektiv BMI 40 eine signifikante Differenz gegenüber den übrigen BMI-Gruppen nachgewiesen werden.

### 3.9 Unterteilung der Diabetiker in vier BMI-Untergruppen

Auch das Diabetikerkollektiv wurde zur Untersuchung der Insulinkonzentration, -sekretion sowie des Blutzuckers in vier Gruppen gemäß seinem BMI unterteilt.

Die basale Insulinkonzentration der Diabetiker nahm mit Ausnahme des Kollektivs BMI 30 mit steigendem BMI zu (Tabelle 17). Während sich die Gruppen BMI 25 und 30 nicht signifikant voneinander unterschieden, ließ sich für die Differenzen zwischen den Teilkollektiven BMI 30 und 35 ( $\Delta$  38,0 pmol/l) und BMI 25 und 35 ( $\Delta$  33,0 pmol/l) sowie für die Gruppen BMI 35 und 40 ( $\Delta$  28,0 pmol/l) statistische Signifikanz nachweisen. Nach 60 Minuten ließen sich innerhalb der BMI Kollektive 25, 30 und 35 keine signifikanten Unterschiede verzeichnen. Lediglich die BMI-Gruppe 40 wies gegenüber den Kollektiven BMI 25 und BMI 30 signifikant höhere Werte auf ( $\Delta$  127,1 pmol/l bzw.  $\Delta$  107,0 pmol/l). Auch nach 120 Minuten unterschieden sich die Kollektive BMI 25 und 30, BMI 25 und 35 sowie BMI 25 und 40 nicht signifikant voneinander, wohingegen sich signifikante Differenzen zwischen den Untergruppen BMI 30 und 35 ( $\Delta$  53,8 pmol/l) bzw. BMI 30 und 40 ( $\Delta$  96,9 pmol/l) feststellen ließen.

Bezüglich der basalen Insulinsekretion ließ sich ein stetiger BMI-abhängiger Anstieg verzeichnen, der jedoch nur zwischen den Gruppen BMI 25 und 40 ( $\Delta$  25,0 pmol/min), BMI 30 und 40 ( $\Delta$  23,9 pmol/min) sowie BMI 35 und 40 ( $\Delta$  12,7 pmol/min) statistische Signifikanz zeigte (Tabelle 17). Postprandial ließen sich mit Ausnahme der Kollektive BMI 25 und 40 ( $\Delta$  20,7 pmol/min) sowie BMI 30 und 40 ( $\Delta$  19,3 pmol/min) zum Zeitpunkt der 120'-Messung keine weiteren signifikanten Unterschiede feststellen.

Bei Betrachtung der Glukosespiegel konnten weder basal noch postprandial signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Untergruppen nachgewiesen werden (Tabelle 17).

In der Abbildung 4 wurden die basalen Ergebnisse der vier Diabetikerkollektive zusammengestellt und mit denen der ND-Gruppe (Abb. 2) verglichen.

**Tabelle 17:** Unterteilung der Diabetiker (DM2) in vier BMI-Untergruppen

Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion und der Blutzuckerkonzentration vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

Basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit

60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

Insulin 25 (30,35,40)=Insulinkonzentration (pmol/l) von Patienten mit BMI $\geq$ 25 (30,35,40)

Sekretion 25 (30,35,40)=Insulinsekretion (pmol/min) von Patienten mit BMI $\geq$ 25(30,35,40)

Blutzucker 25 (30,35,40)=Blutzuckerkonzentration (mg/dl) von Patienten mit BMI $\geq$ 25 (30,35,40)

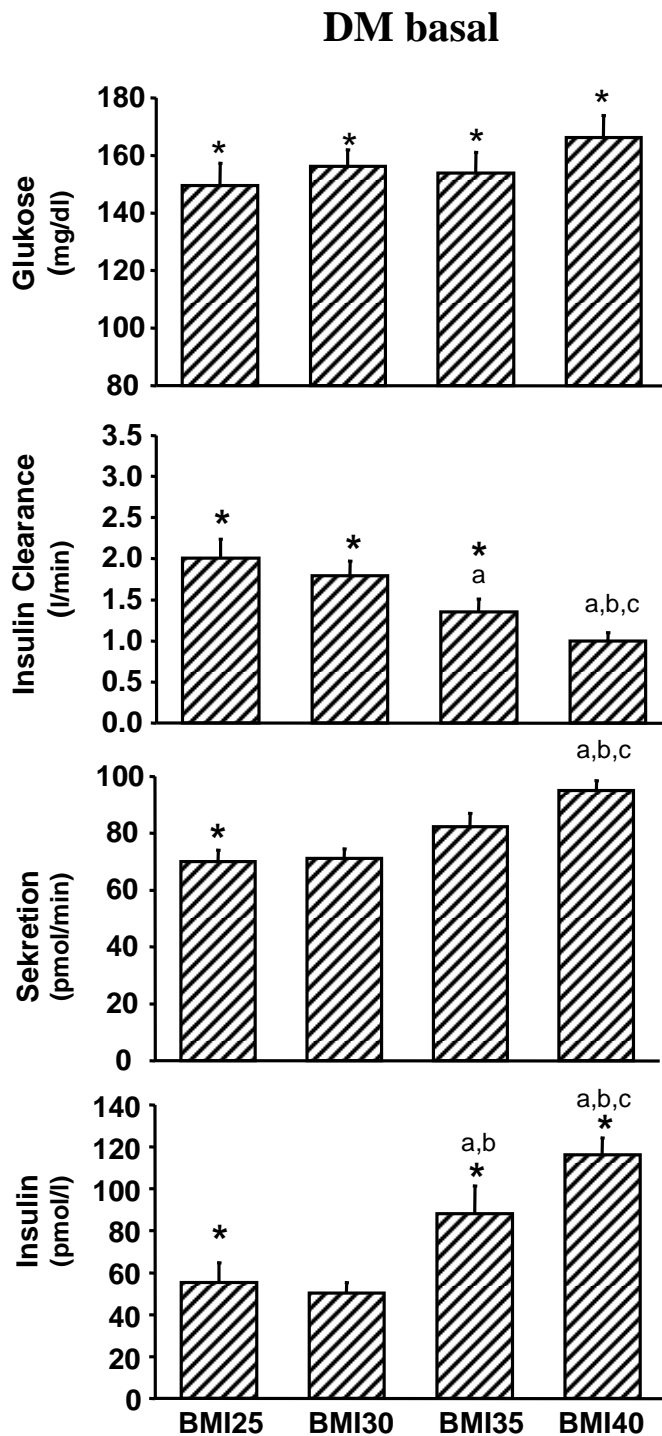
<sup>a</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 30

<sup>c</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 35

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

	basal	60'	120'
<b>Insulin 25</b>	55,3 $\pm$ 9,3	215,4 $\pm$ 20,8	211,1 $\pm$ 26,6
<b>Insulin 30</b>	50,3 $\pm$ 5,0	235,5 $\pm$ 20,1	167,3 $\pm$ 12,9
<b>Insulin 35</b>	88,3 $\pm$ 12,9 <sup>a,b</sup>	272,1 $\pm$ 25,8	221,1 $\pm$ 19,3 <sup>b</sup>
<b>Insulin 40</b>	116,3 $\pm$ 7,9 <sup>a,b,c</sup>	342,5 $\pm$ 25,1 <sup>a,b</sup>	264,2 $\pm$ 21,5 <sup>b</sup>
<b>Sekretion 25</b>	70,0 $\pm$ 4,1	153,9 $\pm$ 10,7	107,0 $\pm$ 17,4
<b>Sekretion 30</b>	71,1 $\pm$ 3,5	141,0 $\pm$ 8,0	108,4 $\pm$ 6,0
<b>Sekretion 35</b>	82,3 $\pm$ 4,8	150,5 $\pm$ 8,9	125,3 $\pm$ 7,1
<b>Sekretion 40</b>	95,0 $\pm$ 3,5 <sup>a,b,c</sup>	158,1 $\pm$ 6,6	127,7 $\pm$ 6,1 <sup>a,b</sup>
<b>Blutzucker 25</b>	149,5 $\pm$ 7,8	211,4 $\pm$ 9,6	196,5 $\pm$ 12,2
<b>Blutzucker 30</b>	156,1 $\pm$ 5,8	228,4 $\pm$ 5,9	213,6 $\pm$ 7,9
<b>Blutzucker 35</b>	153,8 $\pm$ 7,3	217,8 $\pm$ 8,3	202,7 $\pm$ 9,2
<b>Blutzucker 40</b>	166,2 $\pm$ 7,7	221,7 $\pm$ 5,9	209,1 $\pm$ 6,2



**Abb. 4:** Basale Insulinkonzentration und -sekretion, Insulin-clearance sowie Glukosespiegel in Abhängigkeit vom BMI bei Diabetikern (DM2)

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

<sup>a</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 30

<sup>c</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 35

\*= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen DM2 und ND (Abb. 2)



Untersucht man die Insulinkonzentration während des gesamten Testablaufs (AUC 0 – 120), so fand sich der höchste Konzentrationswert in der Gruppe BMI 40 ( $15290 \pm 1662,5$  pmol/l\*120min), der niedrigste im Kollektiv BMI 30 ( $14642 \pm 1347,8$  pmol/l\*120min) (Tabelle 18). Dennoch ließ sich für keine Differenz zwischen den einzelnen Untergruppen statistische Signifikanz feststellen.

Bezüglich der zweistündigen Insulinsekretion ließen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen BMI-Gruppen nachweisen (Tabelle 18).

Auch die Blutzuckerspiegel der BMI-Kollektive unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 18).

Bei Betrachtung der zweistündigen Insulinclearance erwies sich keine der untersuchten Differenzen zwischen den einzelnen Untergruppen als statistisch signifikant (Tabelle 18).

Die AUC-Werte der vier Diabetikergruppen wurden in Abbildung 5 graphisch veranschaulicht und mit den Ergebnissen des ND-Kollektivs (Abb. 3) verglichen.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die basale Insulinkonzentration der Diabetiker BMI-abhängig anstieg, wobei sich die Gruppen BMI 25 und 30 nicht voneinander unterschieden. Postprandial grenzte sich nur der Wert des Kollektivs BMI 40 von den übrigen Untergruppen ab, wohingegen die AUCs der Insulinkonzentration keine signifikanten Differenzen zeigten.

Bezüglich der Insulinsekretion wies lediglich die Gruppe BMI 40 signifikant höhere Werte als die Vergleichskollektive basal sowie nach 120 Minuten auf; bezüglich der AUC der Insulinsekretion konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Zudem ließen sich basal, postprandial und bezüglich der AUC-Werte für alle Untergruppen vergleichbare Glukosespiegel verzeichnen.

Die AUC-Werte der Insulinclearance zeigten ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven.

**Tabelle 18:** Unterteilung der Diabetiker (DM2) in vier BMI-Untergruppen, AUC 0 - 120  
 Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion, -clearance und der  
 Blutzuckerkonzentration nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen  
 Testmahlzeit

AUC = Area under the curve

BMI 25 (30,35,40) = Patienten mit BMI $\geq$ 25 (30,35,40)

<sup>a</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 30

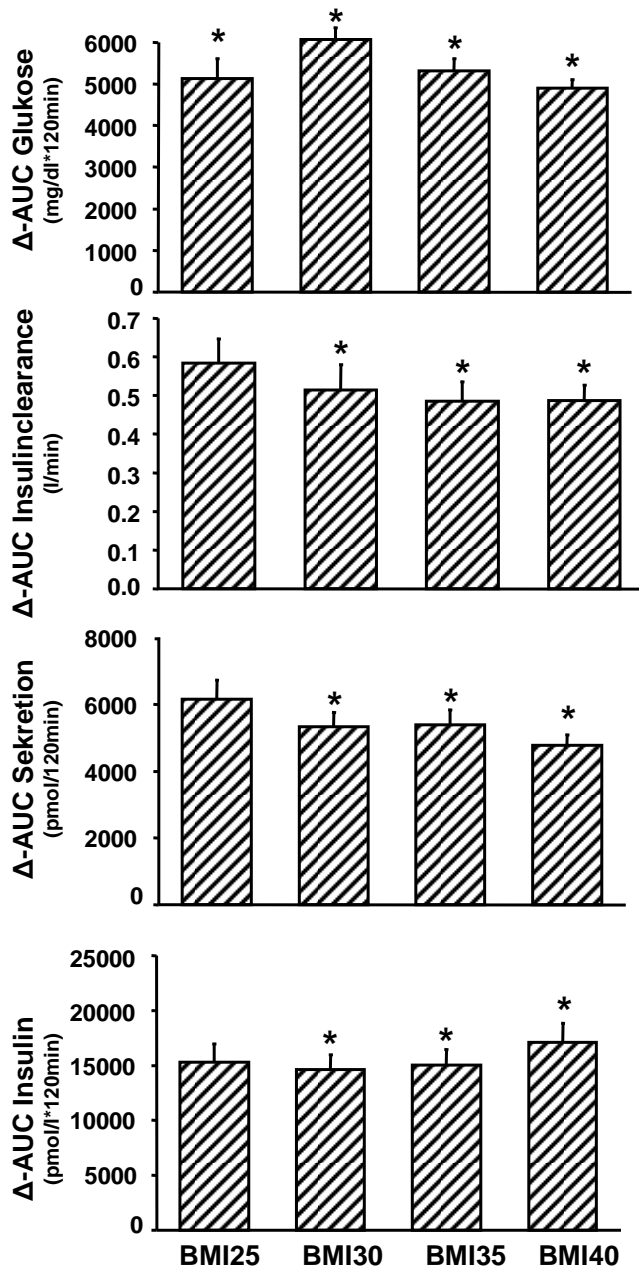
<sup>c</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI 35

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

### AUC 0 – 120

	<b>Insulin</b> (pmol/l*120min)	<b>Sekretion</b> (pmol/120min)	<b>Blutzucker</b> (mg/dl*120min)	<b>Clearance</b> (l/min)
<b>BMI 25</b>	15290 $\pm$ 1662,5	6150 $\pm$ 576,2	5127 $\pm$ 485,2	0,584 $\pm$ 0,063
<b>BMI 30</b>	14642 $\pm$ 1347,8	5318 $\pm$ 445,1	6066 $\pm$ 276,4	0,514 $\pm$ 0,066
<b>BMI 35</b>	15025 $\pm$ 1458,4	5379 $\pm$ 463,4	5311 $\pm$ 302,3	0,485 $\pm$ 0,051
<b>BMI 40</b>	17942 $\pm$ 1669,3	4769 $\pm$ 317,9	4896 $\pm$ 210,9	0,486 $\pm$ 0,041

## DM2 postprandial



**Abb 5:** Integrierte postprandiale Insulinkonzentration und -sekretion, Insulinclearance sowie Glukosespiegel in Abhängigkeit vom BMI bei den Diabetikern (DM2) nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

<sup>a</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 25

<sup>b</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 30

<sup>c</sup>= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu BMI 35

\*= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen DM2 und ND (Abb. 3)

### **3.10 Vergleich der vier adipösen Kollektive mit den entsprechenden Diabetikerkollektiven**

Im Folgenden werden nun die Diabetiker dem ND-Kollektiv bezüglich der Insulinkonzentration, -sekretion, -clearance sowie bezüglich des Blutzuckers gegenüber gestellt (vgl. Abb. 2,3,4,5). Bei vergleichbarem BMI wiesen die Diabetiker abgesehen von der BMI-Gruppe 30 eine signifikant höhere basale Insulinkonzentration auf als die adipösen Patienten (BMI 25:  $\Delta$  33,0 pmol/l; BMI 35:  $\Delta$  28,0 pmol/l; BMI 40:  $\Delta$  30,9 pmol/l) (Abb.2,4). Darüber hinaus sezernierte das Diabetikerkollektiv innerhalb der BMI-Gruppe 25 14,9 pmol/min mehr Insulin als seine adipöse Vergleichsgruppe. Bezüglich der basalen Insulin-clearance konnten bei den Nichtdiabetikern in den Kollektiven BMI 25, 30 und 35 signifikant höhere Werte als bei den Diabetikern festgestellt werden ( $\Delta$  0,807 pmol/l;  $\Delta$  0,924 pmol/l;  $\Delta$  0,567 pmol/l). Gemäß den Erwartungen überstiegen die Glukosewerte der DM2-Gruppe in allen BMI-Stufen die der adipösen Nichtdiabetiker.

Während des zweistündigen Untersuchungszeitraums zeigten die Diabetiker in den BMI-Gruppen 30, 35 und 40 signifikant niedrigere Insulinkonzentrationen als die Nichtdiabetiker ( $\Delta$  3905 pmol/l\*120min;  $\Delta$  6724 pmol/l\*120min;  $\Delta$  5972 pmol/l\*120min) (Abb. 3,5). Auch die zweistündige Insulinsekretion der Diabetiker fiel in denselben BMI-Kollektiven (30, 35 und 40) signifikant geringer aus als die ihrer Vergleichsgruppe ( $\Delta$  1543 pmol/120min;  $\Delta$  1707 pmol/120min;  $\Delta$  1258 pmol/120min). Bezüglich der AUCs der Insulin-clearance wiesen die Diabetiker in den BMI-Gruppen 30, 35 und 40 signifikant höhere Werte auf als die Adipösen ( $\Delta$  0,067 l/min,  $\Delta$  0,126 l/min;  $\Delta$  0,198 l/min). Die AUC-Glukosespiegel der DM2-Gruppe lagen erwartungsgemäß signifikant über denen ihres Vergleichskollektivs.

### **3.11 Vergleich des 3-Stunden-Tests zwischen Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern**

Um eine exaktere Analyse der frühen und der verzögerten Insulinantwort durchzuführen, wurden 161 Diabetiker, 47 Normalgewichtige und 175 Adipöse einem dreistündigen Test unterzogen, dessen Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0', 15', 30', 60', 90', 120', 150' sowie 180' erfolgten.

**Tabelle 19:** Demographische Daten des 3-Stundenkollektivs

NW = Normalgewichtige (n = 47), ND = Adipöse (n = 175), DM2 = Typ 2 Diabetiker (n = 161)

m = männlich, w = weiblich

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu den Normalgewichtigen

<sup>a</sup> = p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen den Diabetikern und den Adipösen

Daten: Mittelwert ± SEM

	NW		ND		DM2	
Anzahl	47		175		161	
Geschlecht (m/w)	19	28	66	109	67	94
Alter (Jahre)	47,7 ± 13,5		53,3 ± 9,9		55,2 ± 13,0	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,8 ± 2,3		37,0 ± 7,8*		38,5 ± 9,6*	
Gewicht (kg)	64,4 ± 9,5		108,1 ± 26,6*		111,8 ± 31,0*	
HbA1c (%)	5,07 ± 0,52		5,52 ± 0,46*		7,32 ± 1,69 <sup>*a</sup>	
HOMA-IR	0,23 ± 0,31		1,98 ± 2,03*		4,93 ± 5,25 <sup>*a</sup>	

Während sich die drei Untergruppen bezüglich des Geschlechterverhältnisses und des Alters statistisch nicht signifikant voneinander unterschieden, wiesen sowohl die Diabetiker als auch die Adipösen gegenüber den Normalgewichtigen einen signifikant höheren BMI sowie ein signifikant höheres Gewicht auf (NW – DM2:  $\Delta$  16,7 kg/m<sup>2</sup> bzw.  $\Delta$  47,4 kg; NW – ND:  $\Delta$  15,2 kg/m<sup>2</sup> bzw.  $\Delta$  43,7 kg) (Tabelle 19). Bezüglich des HbA1c und des HOMA-IR unterschieden sich alle drei Kollektive statistisch signifikant voneinander (NW – ND:  $\Delta$  0,45% bzw.  $\Delta$  1,75; NW – DM2:  $\Delta$  2,25% bzw.  $\Delta$  4,70; ND – DM2:  $\Delta$  1,80% bzw.  $\Delta$  2,95).

Beim Vergleich der Insulinkonzentration zwischen Diabetikern und Adipösen ließen sich innerhalb des dreistündigen Tests drei Abschnitte erkennen. Vor der Einnahme der Testmahlzeit wiesen die Diabetiker mit einem Basalwert von 90,5 pmol/l ein um 32,3 pmol/l höheres Ergebnis auf als die Adipösen (Tabelle 20). Auch nach 15 Minuten lag der Messwert der DM2-Gruppe um 17,9 pmol/l über dem ihres adipösen Vergleichskollektivs, wobei der Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz zeigte. Nach 30 Minuten hingegen überstieg der Wert der ND-Gruppe den der Diabetiker um 58,9 pmol/l; und auch nach einer Stunde wiesen die Adipösen ein um 61,8 pmol/l höheres Ergebnis auf. Nach 90 Minuten begann der letzte Abschnitt, der durch höhere Messwerte seitens des Diabetikerkollektivs charakterisiert war. Dabei betrug die Differenzen zwischen der DM2-Gruppe und den adipösen Patienten 25,2 pmol/l (90'), 68,3 pmol/l (120'), 70,4 pmol/l (150') sowie 74,7 pmol/l (180'). Mit Ausnahme des 15'- Werts unterschieden sich die beiden Teilkol-

lektive statistisch signifikant. Darüber hinaus wiesen die Normalgewichtigen durchgehend signifikant niedrigere Werte auf als die anderen beiden Untergruppen. Dabei betragen die Differenzen zwischen den Normalgewichtigen und den Adipösen 51,0 pmol/l (basal), 62,5 pmol/l (15'), 154,4 pmol/l (30'), 241,3 pmol/l (60'), 189,5 pmol/l (90'), 124,9 pmol/l (120'), 94,0 pmol/l (150') sowie 61,0 pmol/l (180'). Die Diabetiker unterschieden sich von den normalgewichtigen Patienten um 83,3 pmol/l (basal), 80,4 pmol/l (15'), 95,5 pmol/l (30'), 179,5 pmol/l (60'), 214,7 pmol/l (90'), 193,2 pmol/l (120'), 164,4 pmol/l (150') sowie 135,7 pmol/l (180').

Der Verlauf der C-Peptidkonzentration entsprach weitgehend dem des Insulins. Zu Beginn der Untersuchung wiesen die Diabetiker einen um 0,2 nmol/l höheren Basalwert auf als die ND-Gruppe (Tabelle 20). Während der Wert des DM2-Kollektivs nach 15 Minuten noch 0,1 nmol/l über dem seiner adipösen Vergleichsgruppe lag, zeigte diese nach 30 sowie nach 60 Minuten die höheren Ergebnisse ( $\Delta$  0,2 nmol/l;  $\Delta$  0,4 nmol/l). Nach 90 Minuten fand sich bei beiden Teilkollektiven der Messwert 2,4 nmol/l, woraufhin sich gegen Ende der Untersuchung mit Differenzen von 0,2 nmol/l (120'), 0,3 nmol/l (150') und 0,5 nmol/l (180') höhere C-Peptidwerte bei der DM2-Gruppe feststellen ließen. Mit Ausnahme der 15'-, 90'- und 120'-Werte zeigten die Unterschiede zwischen den übrigen Ergebnispaaren statistische Signifikanz. Auch bezüglich des C-Peptids wiesen die Normalgewichtigen stets signifikant niedrigere Werte auf als die anderen beiden Teilkollektive. Dabei betragen die Differenzen zwischen den Normalgewichtigen und den Adipösen 0,59 nmol/l (basal), 0,53 nmol/l (15'), 0,67 nmol/l (30'), 1,06 nmol/l (60'), 1,19 nmol/l (90'), 1,08 nmol/l (120'), 1,01 nmol/l (150') und 0,74 nmol/l (180'). Die Diabetiker unterschieden sich von der NW-Gruppe um 0,79 nmol/l (basal), 0,63 nmol/l (15'), 0,47 nmol/l (30'), 0,66 nmol/l (60'), 1,19 nmol/l (90'), 1,28 nmol/l (120'), 1,31 nmol/l (150') sowie 1,24 nmol/l (180').

**Tabelle 20:** Vergleich von Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern im 3-Stunden-Test

Charakterisierung der Insulin-, C-Peptid-, Glukosekonzentration und der Insulinsekretion vor und nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit; NW = Normalgewichtige (n = 50), ND = Adipöse (n = 323), DM2 = Typ 2 Diabetiker (n = 348)

basal = Blutentnahme vor Verzehr der Testmahlzeit; 60', 120' = Blutentnahme 60 bzw. 120 Minuten nach der basalen Blutentnahme

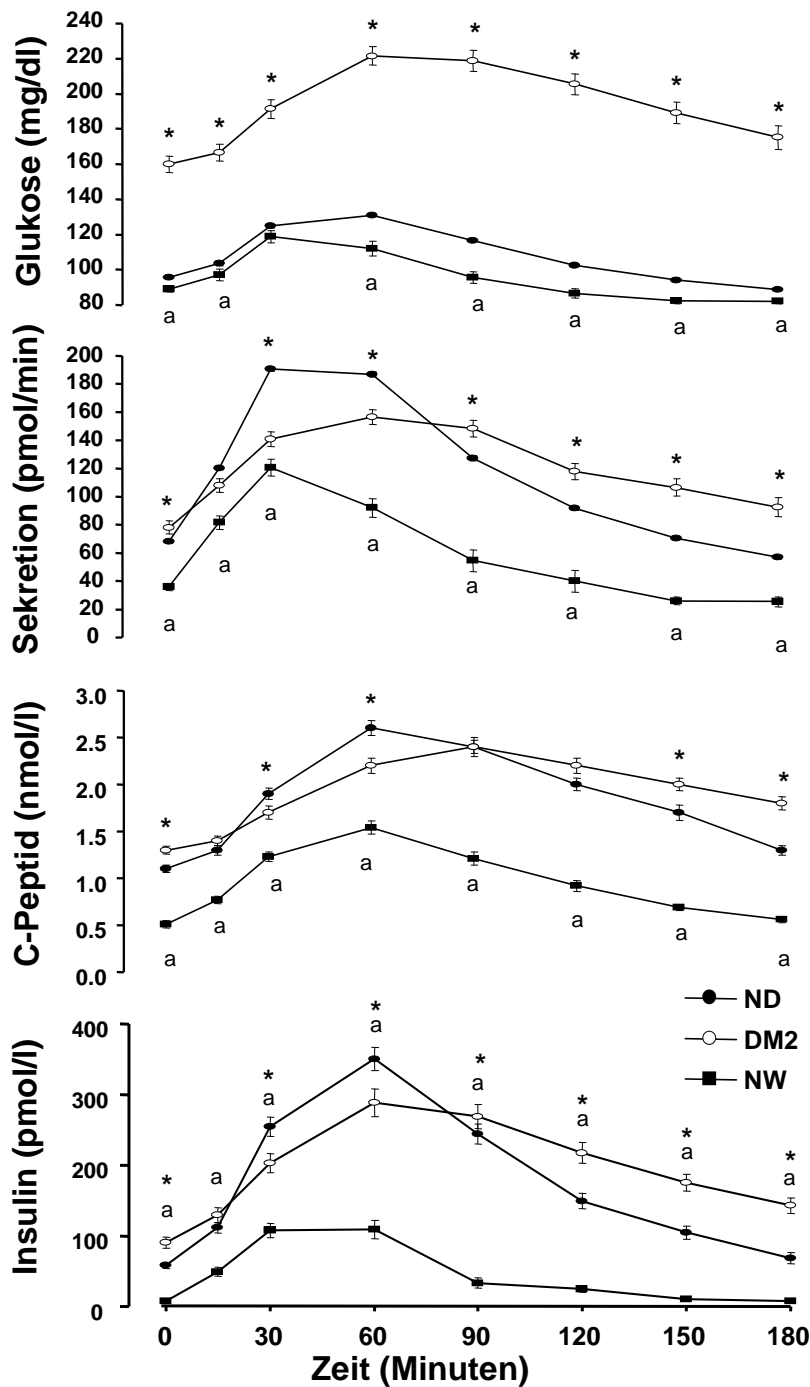
\* = p<0,05 zwischen ND und DM2; <sup>a</sup> = p<0,05 zwischen NW und DM2; <sup>b</sup> = p<0,05 zwischen NW und ND

3-Stunden-Test	Insulin (pmol/l)			C-Peptid (nmol/l)			Sekretion (pmol/min)			Blutzucker (mg/dl)		
	NW	ND	DM 2	NW	ND	DM 2	NW	ND	DM 2	NW	ND	DM 2
<b>basal</b>	7,18 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 0,2	58,2 ± 0,6	90,5* ± 1,1	0,51 <sub>a,b</sub> ± 0,04	1,1 ± 0,0 4	1,3* ± 0,04	35,8 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 2,52	68,1 ± 2,75	78,0* ± 3,07	88,9 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 1,4	95,5 ± 0,9	159,9 * ± 4,6
<b>15'</b>	48,8 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 0,9	111, 3 ± 1,0	129,2 ± 1,5	0,77 <sub>a,b</sub> ± 0,04	1,3 ± 0,0 5	1,4 ± 0,05	81,5 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 4,79	120, 3 ± 4,96	107,9 ± 5,26	97,1 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 3,4	103, 6 ± 1,3	166,6 * ± 4,7
<b>30'</b>	107,7 <sub>a,b</sub> ± 1,4	262, 1 ± 1,8	203,2 * ± 1,9	1,23 <sub>a,b</sub> ± 0,05	1,9 ± 0,0 6	1,7* ± 0,07	120,7 <sub>a,b</sub> ± 6,00	190, 5 ± 6,88	140,8 * ± 6,69	118,9 <sub>a</sub> ± 3,4	124, 8 ± 1,5	191,4 * ± 5,2
<b>60'</b>	109,1 <sub>a,b</sub> ± 1,8	350, 4 ± 2,4	288,6 * ± 2,7	1,54 <sub>a,b</sub> ± 0,07	2,6 ± 0,0 8	2,2* ± 0,08	92,0 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 6,58	186, 9 ± 6,50	156,6 * ± 6,41	112,1 <sub>a,b</sub> ± 4,1	130, 9 ± 1,8	221,5 * ± 5,2
<b>90'</b>	54,6 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 1,0	244, 1 ± 1,9	269,3 ± 2,4	1,21 <sub>a,b</sub> ± 0,07	2,4 ± 0,0 7	2,4 ± 0,1	54,5 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 7,77	127, 2 ± 5,34	148,4 * ± 7,53	95,6 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 3,4	116, 7 ± 1,9	218,7 * ± 6,0
<b>120'</b>	24,4 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 0,6	149, 3 ± 1,4	217,6 * ± 2,0	0,92 <sub>a,b</sub> ± 0,06	2,0 ± 0,0 7	2,2 ± 0,08	39,9 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 7,59	91,9 ± 4,72	117,8 * ± 6,46	86,5 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 2,7	102, 2 ± 1,5	205,4 * ± 5,9
<b>150'</b>	10,8 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 0,3	104, 8 ± 1,2	175,2 * ± 1,7	0,69 <sub>a,b</sub> ± 0,03	1,7 ± 0,0 8	2,0* ± 0,07	26,0 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 2,72	70,5 ± 3,98	106,5 * ± 4,50	82,4 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 1,7	94,0 ± 1,2	189,2 * ± 6,2
<b>180'</b>	7,18 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 0,2	68,2 ± 0,8	142,9 * ± 1,5	0,56 <sub>a,b</sub> ± 0,03	1,3 ± 0,0 5	1,8* ± 0,07	25,3 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 3,44	56,8 ± 3,40	92,4* ± 4,98	82,1 <sup>a</sup> . <sub>b</sub> ± 1,4	88,7 ± 1,0	175,2 * ± 6,7

Auch bezüglich der Insulinsekretion ließ sich die dreistündige Untersuchung beim Vergleich des ND-Kollektivs mit den Diabetikern in drei Phasen einteilen (Tabelle 20). Zu Beginn des Tests zeigte die DM2-Gruppe einen signifikant höheren Basalwert ( $\Delta$  9,9 pmol/min), wohingegen die Nichtdiabetiker innerhalb der ersten Untersuchungsstunde die größere Menge an Insulin sezernierten. Dabei beliefen sich die Unterschiede, die abgesehen von der 15'-Messung statistische Signifikanz aufwiesen, auf 12,4 pmol/min nach 15 Minuten, 49,7 pmol/min nach 30 Minuten sowie 30,3 pmol/min nach einer Stunde. Die dritte Untersuchungsphase war durch die signifikant höheren Werte des Diabetikerkollektivs gekennzeichnet, wobei die Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen 21,2 pmol/min (90'), 25,9 pmol/min (120'), 36,0 pmol/min (150') sowie 35,6 pmol/min (180') betragen. Darüber hinaus zeigten die Normalgewichtigen auch bezüglich der Insulinsekretion durchgehend signifikant niedrigere Ergebnisse als die Diabetiker, indem sie sich mit Differenzen von 42,2 pmol/min (basal), 26,4 pmol/min (15'), 20,1 pmol/min (30'), 64,6 pmol/min (60'), 93,9 pmol/min (90'), 77,9 pmol/min (120'), 80,5 pmol/min (150') und 67,1 pmol/min (180') von ihrem Vergleichskollektiv unterschieden. Auch im Vergleich mit der adipösen Gruppe fielen die Werte der Normalgewichtigen signifikant niedriger aus, wobei die Differenzen 32,3 pmol/min (basal), 38,8 pmol/min (15'), 69,8 pmol/min (30'), 94,9 pmol/min (60'), 72,7 pmol/min (90'), 52,0 pmol/min (120'), 44,5 pmol/min (150') sowie 31,5 pmol/min (180') betragen.

Bezüglich der Blutzuckerkonzentration zeigten die Diabetiker mit Differenzen von 64,4 mg/dl (basal), 63,0 mg/dl (15'), 66,6 mg/dl (30'), 90,6 mg/dl (60'), 102,0 mg/dl (90'), 103,2 mg/dl (120'), 95,2 mg/dl (150') sowie 86,5 mg/dl (180') erwartungsgemäß höhere Werte als die ND-Gruppe (Tabelle 20). Diese wiederum überstieg die Ergebnisse der Normalgewichtigen mit Ausnahme der 30'-Messung statistisch signifikant. Dabei betragen die Unterschiede zwischen diesen beiden Vergleichsgruppen 6,6 mg/dl (basal), 6,5 mg/dl (15'), 5,9 mg/dl (30'), 18,8 (60'), 21,1 mg/dl (90'), 15,7 mg/dl (120'), 11,6 mg/dl (150') sowie 6,6 mg/dl (180'). Alle Ergebnisse der Diabetiker überstiegen signifikant die der normalgewichtigen Patienten.





**Abb 6:** Plasmainsulin-, C-Peptidkonzentration, Insulinsekretion und Glukosespiegel vor und nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit bei Diabetikern (DM2), adipösen (ND) und normalgewichtigen Nichtdiabetikern (NW) im 3-Stunden-Test

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

\*= $p < 0,05$  zwischen DM2 und ND; <sup>a</sup>= $p < 0,05$  zwischen NW und ND oder DM2

Der 3-Stunden-Test, der in Abbildung 6 graphisch dargestellt ist, zeigt, dass die Diabetiker bezüglich der Insulinkonzentration und -sekretion sowie bezüglich der C-Peptidkonzentration höhere Basalwerte aufwiesen als das ND-Kollektiv. Danach schloss sich innerhalb der ersten Untersuchungsstunde eine Phase an, in der die adipöse Vergleichsgruppe höhere Werte erzielte. Nach der Hälfte der Untersuchungszeit zeigten wiederum die Diabetiker die höhere Insulinkonzentration, -sekretion und C-Peptidkonzentration. Die Normalgewichtigen wiesen durchgehend niedrigere Werte auf als ihre beiden Vergleichsgruppen.

### 3.12 Unterteilung der Adipösen und der Diabetiker des 3-Stunden-Kollektivs in je zwei BMI-Untergruppen

Auch das Kollektiv des 3-Stunden-Tests wurde BMI-abhängig weiter untergliedert, wobei sich aufgrund der geringeren Probandenzahl nur zwei sinnvolle BMI-Untergruppen bilden ließen (BMI < 35 und  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>). Aus den Ergebnissen der Diabetiker ergaben sich keine weiteren Informationen, die über die Erkenntnisse des 2-Stunden-Tests hinausgingen. Bei dem ND-Kollektiv ließ sich in beiden BMI-Gruppen kein relevanter Anstieg der postprandialen Insulinkonzentration während der ersten 30 Minuten verzeichnen (Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Unterteilung der Adipösen (ND) in zwei BMI-Untergruppen (BMI < bzw.  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>)  
Charakterisierung der Veränderungen der Insulinkonzentration (pmol/l\*30min, 90min bzw. 180min), -sekretion (pmol/30min, 90min bzw. 180 min), und -clearance (l/min) nach dem Verzehr einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit

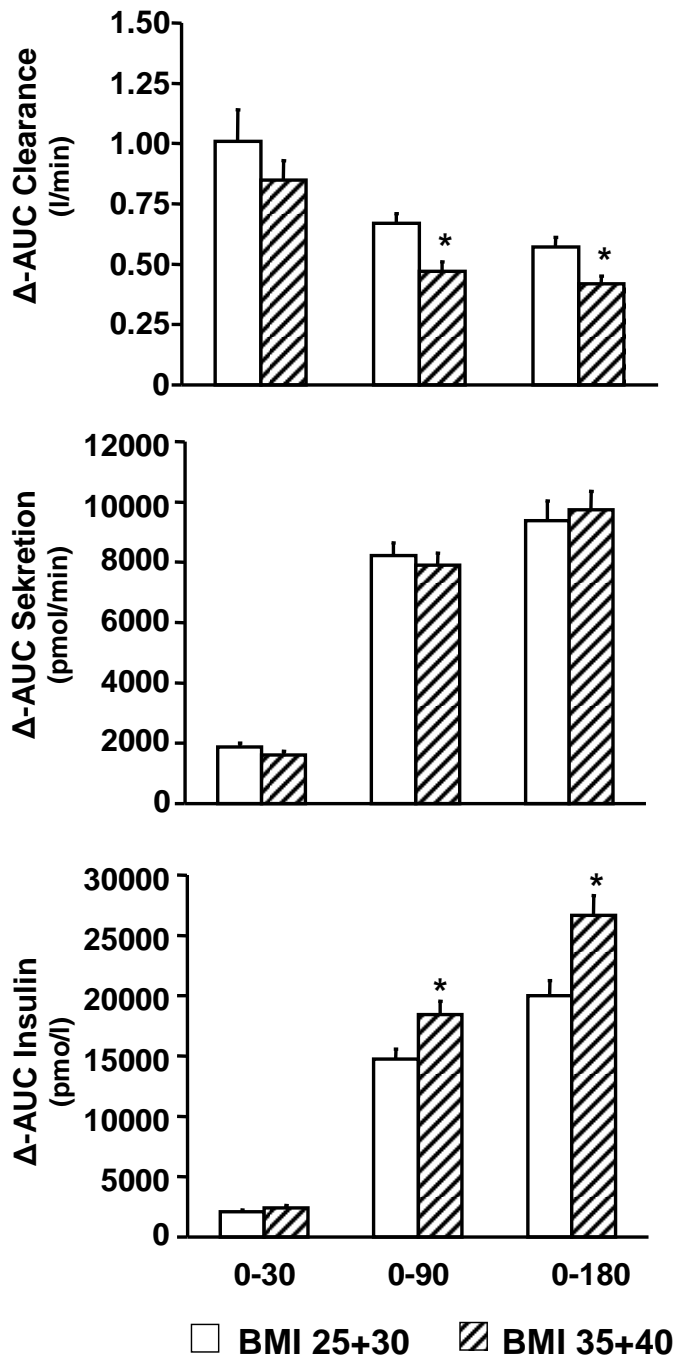
AUC = Area under the curve

\* = p<0,05, signifikanter Unterschied zu BMI < 35

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

	<b>BMI</b>	<b><math>\Delta</math> - AUC 0 - 30</b>	<b><math>\Delta</math> - AUC 0 - 90</b>	<b><math>\Delta</math> - AUC 0 - 180</b>
<b>Insulinkonzentration</b> (pmol/l*30min)	<b>&lt;35</b>	2098 $\pm$ 145,0	14734 $\pm$ 838,0	20040 $\pm$ 1225,2
	<b><math>\geq 35</math></b>	2405 $\pm$ 216,7	18399 $\pm$ 1125,7*	26627 $\pm$ 1669,6*
<b>Insulinsekretion</b> (pmol/30min)	<b>&lt;35</b>	1882 $\pm$ 128,1	8217 $\pm$ 420,7	9368 $\pm$ 661,6
	<b><math>\geq 35</math></b>	1602 $\pm$ 120,0	7911 $\pm$ 394,6	9730 $\pm$ 625,0
<b>Insulinclearance</b> (l/min)	<b>&lt;35</b>	1,01 $\pm$ 0,13	0,67 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,04
	<b><math>\geq 35</math></b>	0,85 $\pm$ 0,08	0,47 $\pm$ 0,04*	0,42 $\pm$ 0,03*

## ND postprandial



**Abb. 7:** Integrierte postprandiale Insulinkonzentration, -sekretion und -clearance bei adipösen Nichtdiabetikern unterteilt in zwei Gruppen mit BMI 25 + 30 und BMI 35 + 40. Vergleich der ersten 30 bzw 90 min nach Nahrungsaufnahme sowie der gesamten Untersuchungszeit von 180 min

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

\*= $p < 0,05$ ; signifikanter Unterschied zwischen BMI 25 + 30 und BMI 35 + 40

Innerhalb der ersten 90 Minuten sowie während der gesamten 180 Minuten wies die BMI-Gruppe  $\geq 35$  signifikant höhere Konzentrationswerte auf als ihr Vergleichskollektiv ( $\Delta 3665 \text{ pmol/l} \cdot 90\text{min}$ ;  $\Delta 6587 \text{ pmol/l} \cdot 180\text{min}$ ). Bezüglich der Insulinsekretion unterschieden sich die beiden Untergruppen nicht (Tabelle 21). Während die Insulinclearance innerhalb der ersten 30 Minuten keine signifikante Differenz zwischen den beiden BMI-Gruppen zeigte, wies das Kollektiv BMI  $< 35$  während der ersten 90 Minuten sowie während des gesamten Untersuchungszeitraums signifikant höhere Werte auf als ihre Vergleichsgruppe ( $\Delta 0,20 \text{ pmol/l}$ ;  $\Delta 0,15 \text{ pmol/l}$ ) (Tabelle 21). Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse bietet zudem die Abbildung 7.

### **3.13 Unterschiede zwischen den Diabetikern gemäß ihrer Diabetesdauer**

Für die folgenden Beobachtungen wurde das Diabetikerkollektiv in drei Gruppen gemäß seiner Diabetesdauer unterteilt, wobei die Zeitspannen der Krankheitsdauer 0 Jahre (DM2 0), 1-5 Jahre (DM2 1-5) sowie 6-30 Jahre (DM2 6-30) betragen. Zu jedem der drei Teilkollektive wurde je eine Gruppe an adipösen Nichtdiabetikern, deren Alter, Geschlecht und BMI vergleichbar waren, ausgewählt. Die Demographiekriterien der drei Diabetikergruppen sowie ihrer entsprechenden Vergleichskollektive sind in der Tabelle 22 zusammengefasst.

Erwartungsgemäß zeigten die HbA1c-Level der Diabetiker signifikant höhere Werte als die der Nichtdiabetiker (DM2 0:  $\Delta 0,94\%$ ; DM2 1-5:  $\Delta 1,9\%$ ; DM2 6-30:  $\Delta 2,63\%$ ), doch auch innerhalb der Diabetikergruppe konnten mit ansteigender Diabetesdauer höhere HbA1c-Level festgestellt werden (Differenz DM2 0 und DM2 1-5:  $\Delta 0,98\%$ ; Differenz DM2 1-5 und DM2 6-30:  $\Delta 0,70\%$ ). Bezüglich des Insulinsensitivitätsparameters HOMA-IR unterschieden sich die DM2-Kollektive zwar von ihren Vergleichsgruppen (DM2 0:  $\Delta 2,19$ ; DM2 1-5:  $\Delta 3,48$ ; DM2 6-30:  $\Delta 2,52$ ), ein längerer Krankheitsverlauf beeinflusste den HOMA-IR-Index jedoch nicht. Auch die basale Insulinkonzentration zeigte zwischen den einzelnen Diabetesgruppen keine signifikanten Differenzen, wohingegen die Gruppen DM2 1-5 und DM2 6-30 signifikant höhere Werte als ihre jeweilige Vergleichsgruppe aufwiesen (DM2 1-5:  $\Delta 31,8 \text{ pmol/l}$ ; DM2 6-30:  $\Delta 22,3 \text{ pmol/l}$ ). Bezüglich der basalen Insulinsekretion ließen sich weder innerhalb des Diabetikerkollektivs noch zwischen den Adipösen und den entsprechenden DM2-Gruppen signifikante Unterschiede verzeichnen.

**Tabelle 22:** Demographische Daten des Diabetikerkollektivs unterteilt nach Diabetesdauer sowie drei korrespondierende adipöse Gruppen (gematched nach BMI, Alter und Geschlecht)

ND = Adipöse, DM2 = Typ 2 Diabetiker

m = männlich, w = weiblich,

\* =  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied zu den Adipösen

<sup>a</sup> =  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied zu DM2 0

<sup>b</sup> =  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied zu DM2 1-5

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

Diabetesdauer (Jahre)	0		1-5		6-30	
	DM2	ND	DM2	ND	DM2	ND
Anzahl (m/w)	56 (21/35)	133 (48/85)	55 (23/22)	96 (51/45)	48 (21/27)	98 (42/56)
Alter (Jahre)	50,8 $\pm$ 1,9	51,4 $\pm$ 0,8	55,9 $\pm$ 1,5	54,7 $\pm$ 1,0	58,5 $\pm$ 1,8	57,4 $\pm$ 0,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	40,1 $\pm$ 1,4	39,3 $\pm$ 0,6	40,3 $\pm$ 1,3	40,2 $\pm$ 0,8	35,3 $\pm$ 1,1	34,9 $\pm$ 0,5
HbA1c (%)	6,45 $\pm$ 0,19*	5,51 $\pm$ 0,04	7,43 $\pm$ 0,20* <sup>a</sup>	5,53 $\pm$ 0,05	8,13 $\pm$ 0,29* <sup>a,b</sup>	5,50 $\pm$ 0,05
HOMA-IR	4,46 $\pm$ 0,51*	2,27 $\pm$ 0,19	5,99 $\pm$ 0,95*	2,51 $\pm$ 0,24	4,24 $\pm$ 0,59*	1,72 $\pm$ 0,18
Basale Insulinkonzentration (pmol/l)	93,1 $\pm$ 9,7	66,4 $\pm$ 5,1	104,8 $\pm$ 18,4*	73,0 $\pm$ 6,3	73,0 $\pm$ 8,7*	50,7 $\pm$ 4,9
Basale Insulinsekretion (pmol/min)	84,5 $\pm$ 6,4	73,6 $\pm$ 3,3	78,0 $\pm$ 4,5	77,8 $\pm$ 4,3	71,1 $\pm$ 5,0	66,5 $\pm$ 3,9
Basale Glukosekonzentration (mg/dl)	142,1 $\pm$ 6,8*	96,1 $\pm$ 1,0	174,9 $\pm$ 8,7* <sup>a</sup>	96,7 $\pm$ 1,1	162,1 $\pm$ 7,4* <sup>a</sup>	96,1 $\pm$ 1,0

Die basalen Glukoselevel fielen im DM2 0-Kollektiv signifikant niedriger aus als in den anderen beiden Diabetesgruppen (Differenz DM2 0 und DM2 1-5: 32,8 mg/dl; Differenz DM2 0 und DM2 6-30: 20,0 mg/dl), während die Diabetiker verglichen mit dem entsprechenden adipösen Kollektiv stets signifikant höhere Glukosewerte aufwiesen (DM2 0: 46,0 mg/dl; DM2 1-5: 78,2 mg/dl; DM2 6-30: 66,0 mg/dl).

### 3.13.1 AUC 0 – 30

Im Folgenden galt es die Insulinkonzentration, -sekretion und -clearance während der ersten 30 Minuten des Testablaufs in Abhängigkeit von der Diabetesdauer näher zu untersuchen, wobei die drei Diabeteskollektive DM2 0, DM2 1-5 und DM2 6-30 drei vergleichbaren ND-Gruppen gegenübergestellt wurden. Während sich das DM2 0-Kollektiv bezüglich der Insulinkonzentration nicht signifikant von seiner Vergleichsgruppe unterschied, wiesen die Patienten der Untergruppen DM2 1-5 sowie DM2 6-30 über 50% niedrigere Konzentrationsergebnisse auf als ihr entsprechendes nichtdiabetisches Kollektiv ( $\Delta$  1605 pmol/l\*30min bzw.  $\Delta$  1241 pmol/l\*30min) (Tabelle 23).

**Tabelle 23:** Unterteilung des Diabetikerkollektivs nach Diabetesdauer im Vergleich mit drei korrespondierenden adipösen Vergleichsgruppen (gematched nach BMI, Alter und Geschlecht)  
Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion und -clearance während der ersten 30 Minuten des Untersuchungszeitraums

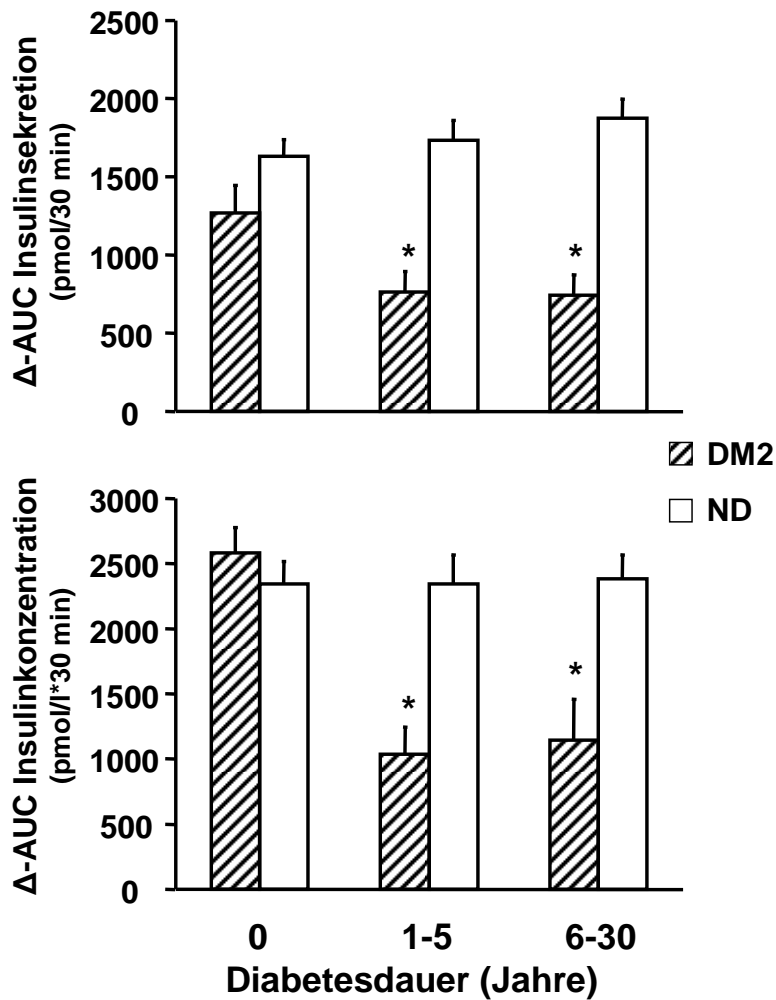
AUC = Area under the curve

\* =  $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu ND

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

		$\Delta$ -AUC 0-30 min		
		0	1 – 5	6 – 30
<b>Insulinkonzentration</b> (pmol/l*30min)	DM2	2582 $\pm$ 196	1037 $\pm$ 208*	1143 $\pm$ 314*
	ND	2343 $\pm$ 174	2642 $\pm$ 225	2384 $\pm$ 183
<b>Insulinsekretion</b> (pmol/30min)	DM2	1269 $\pm$ 176	762 $\pm$ 134*	742 $\pm$ 129*
	ND	1632 $\pm$ 107	1731 $\pm$ 131	1872 $\pm$ 123
<b>Insulinclearance</b> (l/min)	DM2	0,90 $\pm$ 0,15	0,78 $\pm$ 0,15	1,28 $\pm$ 0,23
	ND	0,86 $\pm$ 0,07	0,86 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 0,08

## Postprandiale AUC 30



**Abb. 8:** Integrierte postprandiale Insulinkonzentration und -sekretion während der ersten 30 min nach Verzehr einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. Vergleich von Diabetikern (DM2), die gemäß ihrer Krankheitsdauer unterteilt sind, mit vergleichbaren adipösen Nichtdiabetikern (ND)

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

\*= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen DM2 und ND

Ähnlich verhielt es sich mit der Insulinsekretion: Während sich die neu diagnostizierten Diabetiker nicht signifikant von den Adipösen unterscheiden, betragen die statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Patienten mit längerer Diabetesdauer und ihren Vergleichskollektiven 969 pmol/l\*30min (DM2 1-5) bzw. 1130 pmol/l\*30min (DM2 6-30), wobei die Adipösen die höheren Sekretionswerte zeigten (Tabelle 23). Bezüglich der Insulin-clearance bestand zwischen den Diabetikerkollektiven und den entsprechenden ND-Gruppen kein signifikanter Unterschied. Verglichen mit den normalgewichtigen Patienten (Insulinkonzentration:  $1371 \pm 151,3$  pmol/l\*30min) wiesen die neu entdeckten Diabetiker bezüglich der Insulinkonzentration ein signifikant höheres Ergebnis auf ( $\Delta$  1211 pmol/l\*30min), wohingegen die Konzentrationswerte der Kollektive DM2 1-5 und DM2 6-30 signifikant unter denen der Normalgewichtigen lagen (DM2 1-5:  $\Delta$  334 pmol/l\*30min; DM2 6-30:  $\Delta$  228 pmol/l\*30min). Bezüglich der Insulinsekretion betragen die signifikanten Unterschiede zwischen den normalgewichtigen Patienten (Insulinsekretion:  $1322 \pm 93,2$  pmol/30min) und den Kollektiven DM2 1-5 bzw. DM2 6-30 560 pmol/30min bzw. 580 pmol/30min, wobei die Normalgewichtigen die höheren Werte aufwiesen. Zwischen den neu entdeckten Diabetikern und den normalgewichtigen Patienten bestand kein signifikanter Sekretionsunterschied. Die Unterschiede zwischen den Diabetikern und den Adipösen sind zudem in Abbildung 8 zusammengefasst.

### **3.13.2 AUC 0 – 180**

Betrachtet man die gesamte Zeitspanne des dreistündigen Tests (AUC 0 – 180), so unterschieden sich die neu diagnostizierten Diabetiker bezüglich der Insulinkonzentration nicht signifikant von ihrem adipösen Vergleichskollektiv (Tabelle 24). Die beiden Gruppen mit längerer Diabetesdauer hingegen zeigten eine signifikant niedrigere Insulinkonzentration als die entsprechenden ND-Kollektive (DM2 1-5:  $\Delta$  7423 pmol/l\*180min; DM2 6-30:  $\Delta$  5375 pmol/l\*180min). Bezüglich der Insulinsekretion ließ sich in allen drei Diabetikergruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Adipösen feststellen. Sowohl die Insulinkonzentration als auch die -sekretion aller Diabetikerkollektive überstiegen signifikant die der Normalgewichtigen (DM2 0:  $\Delta$  20298 pmol/l\*180min bzw.  $\Delta$  5176 pmol/180min; DM2 1-5:  $\Delta$  10780 pmol/l\*180min bzw.  $\Delta$  4008 pmol/180min;  $\Delta$  9564 pmol/l\*180min bzw.  $\Delta$  4059 pmol/180min). Zudem ließen sich in den beiden Gruppen mit längerer Diabetesdauer signifikant höhere Clearancewerte verzeichnen als in den entspre-



chenden Vergleichskollektiven (DM2 1-5:  $\Delta$  0,18 l/180min; DM2 6-30:  $\Delta$  0,16 l/180min). Für die neuentdeckten Diabetiker galt dies nicht.

**Tabelle 24:** Unterteilung des Diabetikerkollektivs nach Diabetesdauer im Vergleich mit drei korrespondierenden adipösen Gruppen (gematched nach BMI, Alter und Geschlecht)  
Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion und -clearance während des dreistündigen Untersuchungszeitraums

AUC = Area under the curve

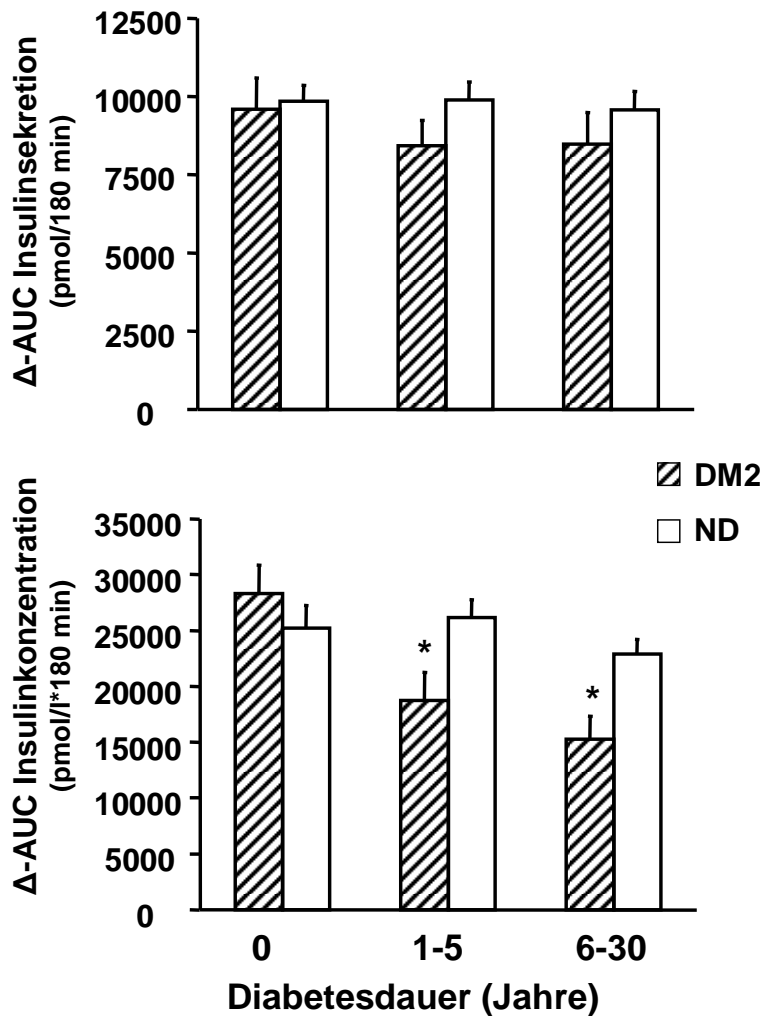
\* =  $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu ND

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

		$\Delta$ -AUC 0-180 min		
		0	1 - 5	6 - 30
<b>Insulinkonzentration</b> (pmol/l*180min)	DM2	28267 $\pm$ 2560	18749 $\pm$ 2512*	17533 $\pm$ 3067*
	ND	25231 $\pm$ 1372	26172 $\pm$ 1614	22908 $\pm$ 1320
<b>Insulinsekretion</b> (pmol/180min)	DM2	9594 $\pm$ 994	8426 $\pm$ 805	8477 $\pm$ 1007
	ND	9852 $\pm$ 499	9894 $\pm$ 569	9573 $\pm$ 607
<b>Insulinclearance</b> (l/min)	DM2	0,47 $\pm$ 0,05	0,63 $\pm$ 0,08*	0,68 $\pm$ 0,07*
	ND	0,45 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,03	0,52 $\pm$ 0,04

Die Differenzen zwischen den Diabetikern und den Adipösen wurden in der Abbildung 9 graphisch veranschaulicht.

## Postprandiale AUC 180



**Abb. 9:** Integrierte postprandiale Insulinkonzentration und -sekretion während der gesamten 180 min nach Verzehr einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. Vergleich von Diabetikern (DM2), die gemäß ihrer Krankheitsdauer unterteilt sind, mit vergleichbaren adipösen Nichtdiabetikern (ND)

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

\*= $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen DM2 und ND

### 3.13.3 AUC 90 – 180

Ein besonderes Augenmerk soll schließlich auf die zweite Hälfte der dreistündigen Untersuchung (AUC 90 – 180) gelegt werden. Die neu entdeckten Diabetiker wiesen verglichen mit der entsprechenden adipösen Gruppe eine signifikant höhere Insulinkonzentration und -sekretion (DM2 0:  $\Delta$  3719 pmol/l\*90min;  $\Delta$  1651 pmol/90min) bei vergleichbarer Insulinclearance auf. In den beiden Gruppen mit längerer Diabetesdauer DM2 1-5 und DM2 6-30 fiel eine fast dreimal so hohe Insulinsekretion verglichen mit den adipösen Kollektiven (DM2 1-5:  $\Delta$  2459 pmol/90min; DM2 6-30:  $\Delta$  2306 pmol/90min) bei nahezu gleicher Insulinkonzentration auf (Tabelle 25). Diese Diskrepanz lag in der wesentlich höheren Insulinclearance seitens der Diabetiker begründet (DM2 1-5:  $\Delta$  0,36 l/min; DM2 6-30:  $\Delta$  0,34 l/min).

**Tabelle 25:** Unterteilung des Diabetikerkollektivs nach Diabetesdauer im Vergleich mit drei korrespondierenden adipösen Gruppen (gematched nach BMI, Alter und Geschlecht)  
Charakterisierung der Insulinkonzentration, -sekretion und -clearance während der letzten 90 Minuten des Untersuchungszeitraums

AUC = Area under the curve

\* =  $p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zu ND

Daten: Mittelwert  $\pm$  SEM

		$\Delta$ -AUC 90-180 min		
		0	1 - 5	6 – 30
<b>Insulinkonzentration</b> (pmol/l*90min)	DM2	11285 $\pm$ 1183,9*	9111 $\pm$ 1228,2	7515 $\pm$ 1086,1
	ND	7566 $\pm$ 718,4	7309 $\pm$ 803,5	6219 $\pm$ 648,0
<b>Insulinsekretion</b> (pmol/90min)	DM2	3159 $\pm$ 545,6*	3745 $\pm$ 410,2*	3627 $\pm$ 479,3*
	ND	1508 $\pm$ 348,5	1286 $\pm$ 418,2	1321 $\pm$ 375,5
<b>Insulinclearance</b> (l/min)	DM2	0,30 $\pm$ 0,09	0,57 $\pm$ 0,08*	0,59 $\pm$ 0,07*
	ND	0,20 $\pm$ 0,06	0,21 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,12

Bei Betrachtung der drei Diabetikerkollektive fiel auf, dass die beiden Gruppen mit längerer Krankheitsdauer während der ersten 30 Untersuchungsminuten signifikant niedrigere Insulinkonzentrations- und -sekretionswerte aufwiesen als ihre adipösen Vergleichsgruppen, wohingegen die neu diagnostizierten Diabetiker keine signifikanten Differenzen zeigten. Die Insulin-clearance ergab während der ersten 30 Minuten in keinem Kollektiv signifikante Unterschiede. Während des gesamten Testablaufs (AUC 0 – 180) ließen sich seitens der Kollektive DM2 1-5 und DM2 6-30 signifikant niedrigere Konzentrationsergebnisse und höhere Clearancewerte feststellen, während sich die Insulinkonzentration und -clearance der Untergruppe DM2 0 sowie sämtliche Sekretionswerte nicht signifikant von dem entsprechenden Vergleichskollektiv unterschieden. In der zweiten Untersuchungshälfte zeigten die Patienten mit neu entdecktem Diabetes höhere Insulinkonzentrations- und -sekretionswerte als ihre Vergleichsgruppe. Für Patienten mit längerer Diabetesdauer ließen sich eine erhöhte Insulinsekretion und Insulin-clearance bei gleich bleibender Insulinkonzentration verzeichnen.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diagnosekriterien: Manifester Diabetes, gestörte Nüchternglukose, gestörte Glukosetoleranz

1997 legte die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft die Grenzwerte für die Definition des Diabetes mellitus und die Eckpunkte für eine normale Nüchternglukose, gestörte Nüchternglukose und einen gestörten Glukosetoleranztest neu fest. Diese Definitionen wurden am 28.01.2004 von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft übernommen und in den Leitlinien festgeschrieben (49).

In der nachfolgenden Tabelle sind die Grenzwerte für manifesten Diabetes (nüchtern und im OGTT), gestörte Nüchternglukose und gestörte Glukosetoleranz – im Plasma und im Vollblut, venös und kapillär – dargestellt (Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Grenzwerte des Diabetes mellitus, der gestörten Nüchternglukose und der gestörten Glukosetoleranz im Plasma und im Vollblut, venös und kapillär  
OGTT=oraler Glukosetoleranztest (75g Glukose)

	Plasmaglukose		Vollblutglukose	
	venös mg/dl (mmol/l)	kapillär mg/dl (mmol/l)	venös mg/dl (mmol/l)	kapillär mg/dl (mmol/l)
<b>Manifester Diabetes</b>				
Nüchternglukose	≥ 126 (≥ 7,0)	≥ 126 (≥ 7,0)	≥ 110 (≥ 6,1)	≥ 110 (≥ 6,1)
2h-Wert im OGTT, wenn Nüchternglukose normal	≥ 200 (≥ 11,1)	≥ 220 (≥ 12,2)	≥ 180 (≥10,0)	≥ 200 (≥ 11,1)
<b>Gestörte Nüchternglukose</b>	≥ 100 (≥ 5,6)	≥ 100 (≥ 5,6)	≥ 91 (≥ 5,0)	≥ 91 (≥ 5,0)
<b>Gestörte Glukosetoleranz: 2h-Wert im OGTT, wenn Nüchternglukose normal</b>	≥ 140 und <200 (≥ 7,8 und < 11,1)	≥ 160 und < 220 (≥ 8,9 und < 12,2)	≥ 120 und < 180 (≥ 6,7 und < 10,0)	≥ 140 und < 200 (≥ 7,8 und < 11,1)

Dem HbA1c kommt aufgrund unzureichender Standardisierung und mangelnder Sensitivität bei einer beginnenden Stoffwechselstörung derzeit als Diagnosekriterium keine Bedeutung zu.

## **4.2 Physiologie der Insulinsekretion und -wirkung**

Bevor die Pathologie der Insulinsekretion und -wirkung im Rahmen der Diabeteserkrankung diskutiert wird, soll das Augenmerk zunächst auf die physiologische Insulinfreisetzung und -wirkung sowie auf die Biosynthese und auf Stimulatoren und Antagonisten des Insulins gelenkt werden.

### **4.2.1 Biosynthese des Insulins**

Insulin – ein Peptidhormon, das in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet wird – setzt sich aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch zwei Disulfidbrücken verknüpft sind, zusammen. Nach der Bildung von Präproinsulin im rauen endoplasmatischen Retikulum entsteht durch Abspaltung des Signalpeptids das Proinsulin, welches daraufhin den Golgi-Apparat durchläuft und in sekretorischen Vesikeln gespeichert wird. Innerhalb dieser Granula wird die Vorstufe durch Abspaltung des C-Peptids proteolytisch prozessiert, sodass das reife Hormon Insulin entsteht. Die Vesikel, in denen Insulin zusammen mit dem abgespaltenen C-Peptid in Form von zinkbindenden Hexameren vorliegt, wandern zur Zellmembran und werden dort nach einem sekretorischen Reiz in den Extrazellulärraum entleert (22).

### **4.2.2 Stimulatoren und Antagonisten der Insulinfreisetzung**

Nach einem Nahrungsstimulus führt die vom oberen Dünndarm absorbierte Glukose zunächst in der Pfortader zu einem dosisabhängigen Anstieg der Blutglukose – ein Signal für die  $\beta$ -Zelle eine äquimolare Dosis Insulin und C-Peptid auszuschütten (79). Neben der Glukose haben auch weitere Nahrungsbestandteile wie Mannose und Aminosäuren sowie eine Reizung des N. vagus die Freisetzung von Insulin zur Folge. Dabei stimuliert der Parasympathikus über seinen pankreatischen Ast die Insulinfreisetzung um ein vielfaches stärker als die Glukagonausschüttung. Eine Verstärkung des Glukoseeffekts auf die Insulinsekretion kann durch Acetylcholin und Betamimetika, durch die Aminosäuren Arginin

und Lysin, durch Fettsäuren und Ketonkörper sowie durch Inkretine erzielt werden (87). Seit der Entdeckung, dass der Konzentrationsanstieg von Insulin im Blut deutlich ausgeprägter ausfällt, wenn Glukose oral verabreicht wird im Vergleich zu einer intravenösen Glukoseinfusion, wurden die Inkretine – v.a. GIP und GLP-1 – als Teil der enteroinsulären Achse genauer erforscht. Sie werden nach oraler Aufnahme von Glukose und anderen Mono- und Disacchariden sowie Triglyzeriden sezerniert und weisen dabei eine glukoseabhängige Wirkung auf, so dass ihre insulinotrope Wirkung bei basalen oder hypoglykämischen Blutzuckerwerten kaum nachweisbar ist im Gegensatz zur deutlichen Steigerung der Insulinsekretion bei postprandialen Plasmaglukosekonzentrationen  $>110$  mg/dl (34).

Gastric inhibitory polypeptide (GIP) wird ca. 15 Minuten nach einem Nahrungsreiz aus den K-Zellen im Duodenum und oberen Jejunum freigesetzt und ist für etwa 20% des Inkretineffekts verantwortlich. Bei Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) hingegen erfolgt die Ausschüttung bereits nach fünf Minuten, obwohl dieses aus dem unteren Dünndarm und aus dem Dickdarm sezerniert wird. Die frühe Freisetzung lässt sich durch Hormone aus dem oberen Gastrointestinaltrakt bzw. Neuropeptide aus dem enteralen Nervensystem, die als Vermittler zwischen höher und tiefer gelegenen Darmabschnitten fungieren, erklären (34).

Auch die wesentlichen Wirkungen des GLP-1 werden wohl durch das autonome Nervensystem vermittelt, da nur geringe Anteile des Hormons in die systemische Zirkulation gelangen. Die Verzögerung der Magenentleerung – ein zusätzlicher Effekt der GLP-1-Freisetzung – führt zwar durch verspäteten Nahrungsübertritt ins Duodenum zu einem geringeren Plasmaglukosekonzentrationsanstieg, verhindert dadurch jedoch auch die Sekretion anderer Inkretinhormone wie zum Beispiel dem GIP, was wiederum eine verminderte Insulinantwort bewirkt. Darüber hinaus hemmt GLP-1 zusätzlich die Glukagonsekretion, inhibiert das Sättigungsgefühl und fördert die Neogenese von  $\beta$ -Zellen im Pankreas (34).

Neben den Aktivierenden konnten auch hemmende Faktoren der Insulinsekretion nachgewiesen werden. Zu diesen gehören adrenerge Substanzen wie Adrenalin, Galanin und Noradrenalin, Somatostatin sowie die Pharmaka Diazoxid, Phenytoin, Thiazide, Colchicin und Vinblastin. Obwohl der Sympathikus über  $\beta$ -Rezeptoren eine Steigerung der Insulinfreisetzung erzielt, überwiegt seine hemmende Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse, die über die überwiegend im Pankreas vorkommenden  $\alpha$ -Rezeptoren vermittelt wird. Darüber hinaus antagonisieren Glukokortikoide und das Wachstumshormon die Insulinwirkung in der Peripherie (87).

### 4.2.3 Physiologische Sekretionsmechanismen

Erreicht die Glukose über die Blutbahn schließlich das Pankreas, wird sie über den GLUT2-Transporter in die  $\beta$ -Zelle aufgenommen und durch die Glukokinase phosphoryliert. Der Transporter und das Enzym besitzen beide hohe  $K_m$ -Werte (Michaelis-Menten-Konstanten) und damit eine geringe Affinität, so dass bei einem erhöhten Glukoseangebot eine Steigerung der Transportaktivität erfolgt und Glukose entsprechend der Blutzuckerkonzentration in der  $\beta$ -Zelle umgesetzt wird. Anschließend wird die Glukose über aerobe Glykolyse unter ATP-Gewinnung vollständig abgebaut, wobei die ATP-Bildung zum Glukosespiegel proportional ist. In der Membran der  $\beta$ -Zelle befindet sich darüber hinaus ein ATP-abhängiger  $K^+$ -Kanal, der durch ATP gehemmt wird. Dies führt zur Depolarisation der Zellmembran, wodurch  $Ca^{2+}$ -Kanäle geöffnet werden, sodass  $Ca^{2+}$  einströmen und die Exozytose der gespeicherten Granula auslösen kann. Bei niedrigem ATP-Spiegel bewirkt der geöffnete  $K^+$ -Kanal die Hyperpolarisation der Zelle und dadurch die Hemmung der Exozytose (22).

Die Freisetzung des Insulins aus der  $\beta$ -Zelle erfolgt jedoch nicht kontinuierlich, da gleiche Mengen an Insulin eine höhere Wirkung erzielen, wenn sie pulsatil freigesetzt werden (84). Dabei überlagern schnelle Pulse, die ca. alle 8-15 Minuten erfolgen, die langsameren ultradianen Oszillationen, die in Perioden von 80-150 Minuten ablaufen. Während die schnellen Pulse wahrscheinlich unabhängig von neuronalen Faktoren entstehen, modulieren diese jedoch die Aktivität des Schrittmachers für die langsamen Oszillationen (79).

Des Weiteren kann die Insulinfreisetzung in zwei Phasen – in eine erste schnelle Phase und in eine zweite langsame – unterteilt werden. Durch den Anstieg des Blutzuckerspiegels wird ein schnell verfügbares Kompartiment von Insulin ca. 1-3 min nach Glukoseerhöhung bis zu etwa 10 min lang ausgeschüttet, wonach die Insulinsekretion auf das Ausgangsniveau zurückfällt. Darauf folgt die langsam ansteigende, dosisabhängige zweite Phase, die etwa 2 min nach dem Glukoseanstieg beginnt und meist 60-120 min bzw. solange der Kohlenhydratstimulus vorliegt, anhält (70). Für die erste Phase der Insulinsekretion sind somit die Freisetzung eines bereits gespeicherten Insulinvorrats und ein rascher starker Anstieg der Insulinausschüttung, der unabhängig vom endogenen Glukoselevel erfolgt, charakteristisch. Bei der zweiten Phase hingegen setzt sich das sezernierte Insulin zum einen aus gespeicherten Hormonvorräten und zum anderen aus neu synthetisiertem Insulin zusammen. Der langsame und persistierende Anstieg der Insulinausschüttung erfolgt dabei proportional zum endogenen Glukosespiegel (66).



Etwa 50-70% des während einer Mahlzeit abgegebenen Insulins wird bereits bei der ersten Passage in der Leber extrahiert, so dass nur die übrigen 30-50% im peripheren Blut erscheinen. Praktisch gesehen hat dies zur Folge, dass die Messung des peripheren Insulinspiegels die physiologische Insulinsekretion nur unvollständig widerspiegelt. Um auf die Kapazität der Insulinfreisetzung rückschließen zu können, ist eine Bestimmung des C-Peptid-Spiegels indiziert, welches zusammen mit Insulin in äquimolaren Konzentrationen in den Kreislauf abgegeben wird. Zwar ist das C-Peptid metabolisch nicht aktiv, jedoch wird es kaum hepatisch extrahiert und kann somit als relativ genauer Parameter für die Insulinsekretion herangezogen werden (79).

Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit des Insulins von 4-6 Minuten kann die endogene Sekretion rasch bedarfsgerecht angepasst werden. Dabei erfolgt die Insulin-clearance zu 50-70% in der Leber, zu 20-30% in Muskel- und Fettgewebe und zu 10-20% über die Niere (79).

#### **4.2.4 Insulinwirkung**

Insulin vermittelt seine Wirkung durch Andocken an den Insulinrezeptor, der zur Familie der Rezeptortyrosinkinase gehört und aus vier Untereinheiten besteht. Die zwei  $\alpha$ -Domänen, die an der Außenseite der Plasmamembran lokalisiert sind, sind über Disulfidbrücken mit den beiden  $\beta$ -Untereinheiten verbunden (22). Diese wiederum bestehen aus einem extrazellulären Anteil, einer transmembranären Region und einem intrazellulären Anteil, wobei letzterer eine tyrosinspezifische Kinaseaktivität besitzt (79). Die Bindung von Insulin an den Rezeptor führt zur Aktivierung der Kinasedomänen durch Autophosphorylierung und zur Phosphorylierung von Tyrosinresten außerhalb der Kinasedomänen, die als Andockstellen für Phosphotyrosin bindende Proteine dienen. Für die metabolischen Funktionen des Insulins ist die Bindung des Insulinrezeptorsubstrats (IRS) an ein Phosphotyrosin essentiell. Nach Phosphorylierung der Tyrosinreste des IRS durch den Rezeptor werden weitere Signaltransduktionsmoleküle durch Bindung an das IRS aktiviert, welche die wesentlichen zellulären Wirkungen des Insulins vermitteln (22).

Dabei beeinflusst das Hormon den Stoffwechsel fast aller Gewebe und insbesondere den von Leber, Muskel und Fettgewebe. Seine wesentliche Aufgabe – die Senkung des Blutglukosespiegels – wird durch den Einbau von GLUT4-Transportern in die Plasmamembran bewerkstelligt. Dabei bewirkt das Insulin die Translokation der Glukosetransporter, die bei niedrigen Insulinspiegeln in zytoplasmatischen Vesikeln gespeichert werden, durch eine

Fusion dieser Vesikel mit der Plasmamembran. Mithilfe der GLUT4-Transporter, die eine hohe Affinität zu Glukose aufweisen, kann der Blutzuckerspiegel innerhalb von wenigen Minuten gesenkt werden (22).

Des Weiteren zeichnet sich Insulin als anaboles Stoffwechselhormon aus, indem es durch Aktivitätsveränderung entsprechender Schlüsselenzyme die Glykolyse und die Glykogensynthese fördert und die Glykogenolyse sowie die Glukoneogenese hemmt (22).

Neben seinem Einfluss auf den Glukosehaushalt bewirkt Insulin bzgl. des Fettstoffwechsels eine Hemmung der Lipolyse und der  $\beta$ -Oxidation sowie eine Aktivierung der Lipoproteinlipase (22).

Darüber hinaus fördert das Hormon die Aufnahme von Aminosäuren in den Skelettmuskel und stimuliert die  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase, so dass vermehrt Kalium in die Zelle aufgenommen wird (22).

Langsame Stoffwechselwirkungen von Insulin werden auf Transkriptionsebene vermittelt und verstärken in Übereinstimmung mit der Rolle des Insulins als anaboles Hormon die Expression von Enzymen für die Anlage von Energiespeichern; die Expression von Enzymen für den Abbau von Energiespeichern hingegen wird gehemmt (22).

### **4.3 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II: Störungen der Insulinsekretion und -wirkung**

Als Ursache des Diabetes mellitus Typ II wird eine Störung der Insulinsekretion sowie der Insulinresistenz diskutiert, wobei sowohl genetische Aspekte als auch Umwelteinflüsse für die Krankheitsentstehung eine Rolle spielen. Bei genetischen Untersuchungen, die an Pima Indianern und Nauruanern – zwei Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Prävalenz für Diabetes mellitus Typ II – durchgeführt wurden, erwies sich die kodierende Sequenz auf dem Insulingen als normal (69). Ob ein Defekt in der Promotorregion des Insulingens oder auf Genen, die dessen Transkription steuern, vorliegt, bleibt zu überprüfen (13). Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass es ein einzelnes oder ein Hauptgen gibt, das alleine für die Erkrankung verantwortlich ist. Unter der Annahme, dass es sich bei Diabetes mellitus Typ II um eine multifaktorielle Krankheit handelt, geht man davon aus, dass genetische Abnormalitäten erst durch bestimmte Umweltfaktoren wie zum Beispiel Adipositas oder Bewegungsmangel demaskiert werden (3).

### **4.3.1 Pathologische Veränderungen der Insulinsekretion**

Im Folgenden werden nun die pathologischen Veränderungen der Insulinsekretion diskutiert.

#### **Basale Insulinkonzentration**

Die Feststellung, dass übergewichtige und adipöse Diabetiker höhere basale Plasmainsulinspiegel als normalgewichtige Probanden aufweisen, wurde bereits vor 40 Jahren festgehalten (2,12,48,65,88).

Zudem lässt sich ein Zusammenhang zwischen basaler Glukosekonzentration und dem entsprechenden Insulinspiegel, welcher in graphischer Darstellung an ein umgedrehtes „U“ erinnert, feststellen. Erhöht sich folglich der basale Glukosespiegel von 80 auf 140 mg/dl, so lässt sich ein stetiger Anstieg des Plasmainsulins als kompensatorische Antwort auf die Veränderung im Glukosehaushalt verzeichnen. Übersteigt die Nüchternglukose den kritischen Wert von 140 mg/dl, so fallen die Plasmainsulinspiegel aufgrund der Unfähigkeit des Pankreas, die Insulinsekretion auf diesem hohen Niveau aufrecht zu erhalten, allmählich ab. Zu diesem Zeitpunkt steigt auch die hepatische Glukoseproduktion stark an, die zusätzlich zur Erhöhung des Glukosespiegels beiträgt. Charakteristisch für das Anfangsstadium des Diabetes mellitus Typ 2 erscheint besonders das Nebeneinander von Hyperinsulinämie und Hyperglykämie, das bereits zu Erkrankungsbeginn auf das Vorliegen einer relevanten Insulinresistenz schließen lässt (13).

Diese Erkenntnisse stimmen auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein: Sowohl im 2-Stunden- als auch im 3-Stunden-Test zeigten die Diabetiker eine deutlich höhere basale Insulinkonzentrations- und -sekretionsrate sowie einen höheren C-Peptidspiegel im Vergleich zu den adipösen und den normalgewichtigen Nichtdiabetikern. Nach den ersten Studien über diese Thematik vor 40 Jahren (2,12,48,65,88), folgten weitere, die die oben genannten Erkenntnisse untermauerten (8,37,44,45,55), während andere Veröffentlichungen eine allgemeine Verringerung der Plasmainsulinkonzentration postulierten (1,8,28,36,42,44,45,51,77). Diese Divergenz zwischen den einzelnen Studien kann weitgehend dadurch erklärt werden, dass die untersuchten Diabetikerkollektive und ihre Kontrollgruppen nicht in allen Veröffentlichungen bezüglich ihres BMIs vergleichbar waren (36,44).

Insgesamt findet sich eine größere Zahl an Studien, die eine verminderte Insulinantwort bei adipösen Diabetikern festgestellt haben. In der vorliegenden Arbeit, in der alle Diabetespa-

tienten eine höhere Plasmainsulinkonzentration und -sekretion aufwiesen als das normalgewichtige Vergleichskollektiv, zeichneten sich die zufällig ausgewählten Studienteilnehmer durch einen hohen Anteil an extrem adipösen Patienten aus. Da die erhöhte Insulinkonzentration und -sekretion der Diabetiker im Vergleich zu den Normalgewichtigen jedoch in allen BMI-Gruppen vorkommt, erklärt dies nicht das Zustandekommen der vorliegenden Ergebnisse. Möglicherweise sind die erhöhten Hormonkonzentrationen ein spezifisches Phänomen der deutschen übergewichtigen und adipösen Diabetespatienten. Um dies herauszufinden, bedarf es weiterer Evaluationen anhand von populationsbasierten Analysen.

Nun stellt sich die Frage, woraus die erhöhte basale Insulinkonzentration des Diabetikerkollektivs, die BMI-abhängig ansteigt, in der vorliegenden Arbeit resultiert. Verglichen mit dem ND-Kollektiv zeigte nur die BMI-Gruppe 25 der Diabetiker eine gesteigerte Insulinsekretion. Auch bei Betrachtung der einzelnen BMI-Gruppen innerhalb des Diabetikerkollektivs ließ sich ausschließlich für die BMI-Gruppe 40 ein signifikanter Anstieg der Insulinsekretion verzeichnen. Bezüglich der Insulinclearance hingegen unterschieden sich die Diabetiker in drei BMI-Gruppen (BMI 25, 30, 35) signifikant von ihrem adipösen Vergleichskollektiv. Folglich lässt sich die erhöhte basale Insulinkonzentration der Diabetiker vornehmlich auf ihre erniedrigte basale Clearancerate, die mit steigendem BMI abfällt, zurückführen. Dies lässt sich auch mit der Tatsache, dass Diabetiker eine reduzierte Clearancerate bei exogen zugeführtem Insulin aufweisen, vereinbaren (53). Darüber hinaus zeigten Henry et al., dass eine Gewichtsreduktion bei Diabetespatienten mit einem Anstieg der hepatischen Insulinclearance assoziiert ist (42). Dies würde mit der inversen Beziehung zwischen BMI und basaler Insulinclearance in der vorliegenden Studie übereinstimmen.

Sucht man nach möglichen Gründen einer verminderten Insulinclearance, können mehrere Faktoren erwogen werden: Zwar weisen Diabetespatienten höhere Glukosespiegel auf, Ferranini et al. zeigten jedoch, dass akute Hyperglykämie die Insulinclearance nicht beeinflusst (31). Des Weiteren ließ sich bei Diabetikern ein erhöhter Fettanteil der Leber nachweisen, der die Insulinclearance verschlechtern könnte (40,53,54). Während diese Erkenntnisse zumindest teilweise eine Interpretation für die beobachteten Verhältnisse im basalen Zustand bieten, erklären sie dennoch nicht die erhöhte postprandiale Clearancerate der adipösen Diabetespatienten. In Zukunft gilt es die unbekanntenen Regulationsfaktoren der Insulinclearance, die durch den BMI der Patienten beeinflusst werden, näher zu erforschen.

Auch bei den Adipösen tritt basal ein BMI-abhängiger Anstieg der Insulinkonzentration begleitet von einem Abfall der Insulin-clearance auf; beide Veränderungen fallen jedoch geringer aus als bei ihrem diabetischen Vergleichskollektiv.

### **Glukosestimulierte Insulinsekretion**

Die Insulinsekretion nach Glukosestimulation wurde ebenfalls in verschiedenen Studien kontrovers – als vermindert, normal oder erhöht – beschrieben (1,2,8,12,28,36,37,42,44,45, 48,51,55,65,77,88). Dabei muss jedoch betont werden, dass auch eine scheinbar normale oder erhöhte Insulinantwort gegebenenfalls als gestört zu bezeichnen ist, wenn sie relativ zum Grad der Hyperglykämie betrachtet wird. Nach bisherigem Kenntnisstand erinnert der Zusammenhang zwischen der Insulinsekretion und der Glukosekonzentration während eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) an die Kurve im basalen Zustand. Während eines 2h-OGTT besitzt ein Gesunder eine mittlere Insulinkonzentration von etwa 323 pmol/l (13). Laut DeFronzo et al. erkennt die  $\beta$ -Zelle mit der Manifestation der basalen Hyperglykämie die Störung der Glukosehomöostase und erhöht ihre sekretorische Insulinkapazität. Somit sezerniert ein Patient mit einer Nüchternglukose von 120 mg/dl im OGTT ungefähr zweimal soviel Insulin im Gegensatz zu einer Person mit normaler Glukosetoleranz. Übersteigt der basale Glukosespiegel 120 mg/dl, folgt der allmähliche Abfall der Insulinsekretion, so dass ein Patient mit einem Nüchternglukosespiegel von 150-160 mg/dl während des Glukosetoleranztests ungefähr dieselbe Menge an Insulin freisetzt wie ein gesunder Nichtdiabetiker, was vor dem Hintergrund der Hyperglykämie immer als eine relativ verminderte Insulinantwort eingestuft wurde. Bei kontinuierlicher Glukoseerhöhung fällt die Insulinsekretion im OGTT dann weiter ab bis sie beim Erreichen eines basalen Glukosespiegels von 200-220 mg/dl vollständig versiegt, wohingegen im nüchternen Zustand weiterhin eine Hyperinsulinämie besteht (13).

Dabei gilt es jedoch zu erwähnen, dass die oben beschriebenen Erkenntnisse zum einen anhand eines normalgewichtigen Diabetikerkollektivs gewonnen wurden; zum anderen wurde die Bedeutung der Insulin-clearance noch nicht bedacht. In einer aktuellen Studie konnte die Initiierung der Insulinresistenz bereits bei einer Gewichtszunahme innerhalb der normalen BMI-Grenzen ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) nachgewiesen werden (25). Dass die insulinabhängigen Stoffwechselforgänge zunächst ohne klinisch bemerkte Veränderungen ablaufen, wurde in früheren Studien ausschließlich durch den kompensatorischen Anstieg der Insulinsekretion begründet. Bei einer Gewichtszunahme innerhalb der normalen BMI-Grenzen ist die Erhöhung der peripheren Plasmainsulinkonzentration jedoch vor allem das Ergebnis

der reduzierten hepatischen Insulinclearance (26). Erst bei weiterem BMI-Anstieg erfolgt die Zunahme der pankreatischen Insulinsekretion, um den normalen Glukosespiegel aufrecht zu erhalten. Nach einem Nahrungsstimulus erreicht die Insulinsekretion jedoch ihre maximale Kapazität bereits an der Schwelle zwischen Übergewicht und Adipositas. Dementsprechend ist eine weitere Erhöhung der peripheren Plasmainsulinkonzentration mit steigendem Körpergewicht auf die fortschreitende Reduktion der hepatischen Insulinclearance zurückzuführen (26). Das bedeutet, dass die Fähigkeit des Pankreas seine Insulinsekretion ausreichend zu erhöhen, um die aus der Gewichtszunahme resultierende Insulinresistenz zu kompensieren, bereits im nichtdiabetischen Stadium limitiert ist.

In der vorliegenden Arbeit wies die ND-Gruppe im 2-Stunden-Test nach 60 Minuten ein höheres Ergebnis bezüglich Insulinkonzentration, -sekretion und C-Peptidkonzentration auf als die Diabetiker. Nach 120 Minuten kehrte sich dieses Verhältnis um. Im präziseren 3-Stunden-Versuch stellte sich heraus, dass das DM2-Kollektiv nach etwa 90 Minuten die höheren Konzentrations- und Sekretionsmengen zeigte. Vergleicht man die gesamte Insulinkonzentration des 2-Stunden-Tests zwischen den Adipösen und den Diabetikern ergeben sich v.a. in den höheren BMI-Gruppen größere Konzentrationswerte seitens der Nichtdiabetiker. Die vorliegenden Daten zeigen, dass das Diabetikerkollektiv – ähnlich der ND-Gruppe – keinen BMI-abhängigen Anstieg der postprandialen Insulinsekretion aufwies. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass bei den Diabetikern die BMI-abhängige Reduktion der postprandialen Insulinclearance fehlt. Zudem weisen die meisten Diabetikergruppen (BMI 30, 35, 40) eine signifikant höhere Clearancerate als die entsprechenden BMI-Kollektive der nichtdiabetischen Patienten auf. Somit ist die höhere postprandiale Insulinkonzentration der Nichtdiabetiker zum einen durch eine größere Insulinsekretion dieses Kollektivs vor allem in den hohen BMI-Gruppen (BMI 30, 35, 40) und zum anderen durch eine gesteigerte Clearancerate seitens der Diabetiker in denselben BMI-Gruppen 30-40 zu erklären.

### **Phasen der Insulinsekretion**

Im Folgenden gilt es nun die Insulinkonzentration und -sekretion während der Anfangs- und Schlussphase der Untersuchung näher zu betrachten.

Die Störung der frühen Phase der Insulinantwort wird als eine der ersten erkennbaren Veränderungen des Diabetes mellitus Typ 2 postuliert und zeichnet sich durch die Abflachung und schließlich den Verlust der Insulinsekretion innerhalb der ersten 10 min nach Glukosestimulus aus (13). Dennoch tritt dieser Defekt nicht vor dem Anstieg der Nüchternplas-

maglukose auf Werte von 115-120mg/dl auf und lässt sich auch nach anderen insulinstimulierenden Substanzen wie z.B. Aminosäuren nicht nachweisen (66). Der Verlust der ersten Phase der Insulinsekretion hat jedoch möglicherweise pathophysiologische Bedeutung, da der frühe Insulin-Burst eine wichtige Rolle dabei spielt, die Zielgewebe des Insulins und insbesondere die Leber, die für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase zuständig ist, auf die anabole Stoffwechsellage einzustellen. Diese Störung kann auch durch die zunächst erhöhte Insulinsekretion in der zweiten Phase nicht vollständig kompensiert werden (70).

Bereits vor 40 Jahren wiesen Studien auf eine Störung der frühen Plasmainsulinantwort der Diabetiker verglichen mit adipösen Nichtdiabetikern hin (2,65). Die meisten Diabetiker zeigten einen Verlust der ersten Phase der Insulinsekretion während oraler sowie intravenöser  $\beta$ -Zell-Stimulation (2,6,13,44,45,57,65,68). Auch die Ergebnisse des vorliegenden Gesamtkollektivs stimmen mit diesen ausführlich erforschten Erkenntnissen überein.

Unterteilt man die Diabetiker gemäß ihrer Diabetesdauer, lässt sich für die neu entdeckte DM2 0-Gruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch keine relevante Störung der frühen Phase der Insulinantwort nachweisen. Dabei gilt es zu bedenken, dass bei einer Reihe von Patienten die Krankheit bereits länger bestehen kann, da die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund des Mangels an Symptomen häufig verzögert gestellt wird.

Es hat sich gezeigt, dass eine Verschlechterung der frühen Insulinsekretion ab einem Nüchternglukosespiegel von 120 mg/dl mit erhöhten Glukosekonzentrationen einhergeht, welche die  $\beta$ -Zelle schädigen (6). Bei der sog. Glukotoxizität (74) handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine erworbene Störung, da eine Verbesserung der Stoffwechselsituation die erste Phase der Insulinantwort zumindest teilweise wiederherstellt (50,76,77,82). Die Veränderungen, die durch die Glukotoxizität bedingt sind, benötigen folglich keine spezifische medikamentöse Therapie, sondern können ähnlich effektiv auch metabolisch oder chirurgisch behandelt werden (52,76).

Ob erhöhte Glukosespiegel die erste Phase der Insulinantwort akut beeinflussen oder ob eine verzögerte Zeitspanne dazu nötig ist, ist schwer festzulegen. Für eine kurzfristige Wirkung spricht, dass Glukotoxizität bereits nach kurzzeitiger Erhöhung der Plasmaglukoselevel nachgewiesen werden konnte (63). In der vorliegenden Studie lässt sich keine Störung der frühen Insulinantwort (AUC 30) innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung und wahrscheinlich auch darüber hinaus feststellen. Diese Gruppe weist im Vergleich zu den anderen die niedrigsten basalen Glukosespiegel auf und befindet sich damit an der unteren Schwelle der fortschreitenden Stoffwechselstörung (74). Zudem zeigt dieses

Kollektiv auch die niedrigsten HbA1c-Spiegel. Vergleicht man die beiden Untergruppen mit längerer Diabetesdauer miteinander, lassen sich ähnliche basale Glukosespiegel feststellen. Der HbA1c weist jedoch in dem Kollektiv 6-30 Jahre einen signifikant höheren Wert auf, während sich die beiden Untergruppen bezüglich der Störung der frühen Insulinsekretion nicht unterscheiden. Dies kann als Anhaltspunkt dafür gewertet werden, dass der akuten Glukosekontrolle eine höhere Relevanz als den langfristigen Glukoseveränderungen zukommt. Diese These stimmt mit den Daten, die kürzlich von Hovorka et al. veröffentlicht wurden, überein (44). Des Weiteren präsentierten Gastaldelli et al. Beweise dafür, dass Glukotoxizität bereits innerhalb der normalen Bandbreite der Glukosetoleranz zu wirken beginnt (37).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die frühe postprandiale Insulinkonzentration und -sekretion (AUC 30) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch intakt sind, sich jedoch mit fortschreitender Erkrankungsdauer zunehmend verschlechtern. Als Ursache dafür wird die Glukotoxizität postuliert, die nach neuesten Erkenntnissen am wahrscheinlichsten durch akute Glukoseveränderungen verursacht wird.

Die zweite Phase der Insulinsekretion hat sich bei den Diabetespatienten entweder als vergleichbar mit dem adipösen Kontrollkollektiv (2,55) oder sogar als erhöht (44,45,57) herausgestellt, was auch mit den vorliegenden Daten übereinstimmt. Zusätzlich zu diesen lange bekannten Ergebnissen zeigt diese Arbeit zum ersten Mal, dass die Insulinclearance eine wichtige Rolle während der späten postprandialen Phase spielt. Betrachtet man die gesamte postprandiale Insulinsekretion über 180 min hinweg, so lässt sich sowohl bei den neu diagnostizierten Diabetikern als auch bei den Patienten mit längerer Erkrankungsdauer kein signifikanter Unterschied zu der jeweiligen adipösen Vergleichsgruppe feststellen. Nichts desto trotz wiesen die beiden Gruppen mit längerer Diabetesdauer niedrigere postprandiale Insulinkonzentrationen auf. Die detaillierte Analyse der zweiten Hälfte der postprandialen Phase (AUC 90-180) in diesen beiden Gruppen zeigt, dass die Insulinsekretion bei den Diabetikern fast dreimal so hoch ist im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollgruppe. Diese Sekretionswerte sind jedoch aufgrund einer stark erhöhten Clearancerate seitens der Diabetiker nicht mehr an der peripheren Insulinkonzentration zu erkennen.

Die Daten zeigen, dass die Diabetespatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch eine ähnliche Insulinsekretion und Plasmakonzentration wie ihre Vergleichsgruppe aufweisen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung verschlechtert sich die  $\beta$ -Zell-Funktion in der frühen postprandialen Phase, wohingegen das Pankreas in der späten postprandialen Phase



eine weitaus höhere Menge an Insulin sezerniert, was während der interdigestiven Phase aufrecht erhalten wird.

In der frühen postprandialen Phase spielt die Insulinclearance weder bei den Diabetikern noch bei der adipösen Vergleichsgruppe eine entscheidende Rolle. In der späten postprandialen Phase stellt die Clearancerate, die bei den Diabetikern mit steigender Krankheitsdauer erheblich höher ausfällt als bei den Adipösen, jedoch einen wichtigen Faktor, der die Insulinkonzentration erheblich modifiziert, dar. Folglich profitieren die Diabetiker aufgrund der hohen Clearancerate nicht von der dreifach erhöhten Insulinsekretion, was sich an dem fehlenden Anstieg der peripheren Insulinkonzentration erkennen lässt. Die Mechanismen, die der Umstellung von der erniedrigten basalen Clearancerate auf die wesentlich höhere postprandiale Clearancerate bei Diabetespatienten zugrunde liegen, sind Gegenstand weiterer Forschung.

#### **4.3.2 Ätiologie der Insulindefizienz**

Nachfolgend gilt es die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Hypothesen, die sich mit den Veränderungen der  $\beta$ -Zelle und der Insulinfreisetzung befassen, zusammenzustellen.

##### **$\beta$ -Zell-Verlust**

Ein Erklärungsansatz für die Störung der Insulinsekretion vor allem in der ersten Phase wäre ein progredienter Verlust der  $\beta$ -Zellen. Bei den meisten Patienten mit manifestem Diabetes zeigte sich eine moderate Reduktion der  $\beta$ -Zell-Masse von ca. 20-40%. Morphologisch erschienen die  $\beta$ -Zellen der Diabetiker normal, so dass kein Anhalt für eine Entzündung der Inselzellen vorlag (86). Es bleibt zu betonen, dass unbekannt war, ob die Patienten im Frühstadium ihrer Erkrankung bereits eine verringerte  $\beta$ -Zell-Masse aufwiesen. Darüber hinaus führt beim Diabetes mellitus Typ 1 erst ein Verlust von über 80-90% der  $\beta$ -Zell-Masse zur Manifestation der Erkrankung (24). Setzt man die  $\beta$ -Zell-Masse der Insulinsekretion gleich, sprechen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eher gegen die Hypothese des  $\beta$ -Zell-Verlusts. Zwar zeigten die Patienten mit längerer Diabetesdauer einen Sekretionsabfall in der ersten Phase der Untersuchung im Gegensatz zu ihrem adipösen Vergleichskollektiv; in der zweiten Phase (AUC 90 - 180) wiesen sie jedoch eine fast dreifach höhere Insulinsekretion auf. Betrachtet man die Sekretion des gesamten Testablaufs, ließ sich zwischen den Diabetikern und der ND-Gruppe kein signifikanter Unterschied feststellen.

## **Glukotoxizität**

Glukotoxizität kann als ein zunächst noch reversibler Schaden der  $\beta$ -Zelle angesehen werden, der durch chronische Exposition unphysiologisch hoher Glukosekonzentrationen zustande kommt und mit dem charakteristischen Abfall der Insulinsynthese und -sekretion durch verminderte Insulingenexpression einhergeht (84). Die Beobachtung, dass eine adäquate Blutzuckereinstellung zu einer verbesserten  $\beta$ -Zell-Funktion führt, untermauert die Theorie, dass Hyperglykämie einen reversiblen inhibitorischen Effekt auf die  $\beta$ -Zell-Sekretion ausübt (74). Dabei wandeln sich bei andauernder Hyperglykämie die normalen Signale, die die  $\beta$ -Zelle bei physiologischem Anstieg der Blutglukosespiegel erhält, in proapoptotische Signale um. Denn dauerhafte Hyperglykämie bedeutet Stress für die  $\beta$ -Zelle: Neben der vermehrten Syntheseleistung, die das endoplasmatische Retikulum zu bewältigen hat, wirken sich auch der erhöhte zytosolische Calciumeinstrom sowie die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen, die durch langanhaltende Hyperglykämie induziert wird, zytotoxisch aus (84). Darüber hinaus wird vermutet, dass die Glukotoxizität nicht nur chronisch, sondern auch akut zu einer Schädigung der  $\beta$ -Zelle führen kann (63).

## **Inkretine**

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen einen verminderten Inkretineffekt auf, der auf Veränderungen des Sekretionsmusters der Inkretinhormone zurückgeführt werden kann. Eine reduzierte Freisetzung von GLP-1 lässt sich vor allem in der zweiten Stunde nach Nahrungsaufnahme feststellen. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die ersten Veränderungen der Insulinsekretion bei Diabetikern in der frühen Phase nach Nahrungsstimulation auftreten. Außerdem werden die Störungen im Inkretinmetabolismus erst im fortgeschrittenen Stadium des Diabetes deutlich. Darüber hinaus weist die Sekretion von GIP keine wesentlichen Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf (34).

### **4.3.3 Insulinresistenz**

Insulinresistenz tritt nicht nur bei Diabetespatienten auf, sondern auch bei Personen, die durch Adipositas, hohes Alter oder genetische Prädisposition charakterisiert sind oder einen Mangel an Bewegung sowie falsche Ernährungsgewohnheiten aufweisen (10). Durch körperliche Aktivität hingegen kann die Insulinsensitivität nachweislich verbessert werden. Nach der Stimulation der Insulinsekretion hängt die Glukosehomöostase von drei eng miteinander verbundenen Mechanismen – der Stimulation der Glukoseaufnahme in peripheren

Geweben, der Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion und der Verstärkung der Glukoseaufnahme im Splanchnikusgebiet – ab (13).

### **Periphere Glukoseaufnahme**

Während einer euglykämischen Insulin-Clamp-Studie stellte sich heraus, dass sich bei milder basaler Hyperglykämie sowohl die Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion als auch die Glukoseaufnahme im Splanchnikusgebiet nur leicht veränderten oder sogar normale Werte aufwiesen (13). Von daher muss die Hauptursache der Insulinresistenz zumindest im Anfangsstadium des Diabetes mellitus Typ 2 an anderer Stelle vermutet werden. Bei Untersuchungen der Glukoseaufnahme im Muskel stellte sich diese bei Diabetikern im basalen Zustand als leicht erhöht heraus, was sich auf die vorliegende Hyperglykämie zurückführen lässt (13,17,32). Im postabsorptiven Stadium hingegen lässt sich nur eine uneffektive Steigerung verzeichnen (21,29,39), sodass die Rate an insulinvermittelter Glukoseaufnahme der Patienten um ca. 40-50% gegenüber der der Kontrollpersonen reduziert ist, wobei sich zusätzlich der Beginn der Insulinwirkung um etwa 40 min verzögert (18). Darüber hinaus erwies sich auch die zelluläre Glukoseverwertung in Form der Glykogensynthese als vermindert (4,50,89), weshalb eine große Menge an Glukose, die vom Muskel aufgenommen wurde, in Laktat umgewandelt, erneut freigesetzt und in der Leber als Substrat der Glukoneogenese verwendet wurde (7,17,18,64). Im euglykämischen Insulin-Clamp-Versuch war die periphere Muskulatur für etwa 90% der Glukoseverwertungsstörung im gesamten Körper verantwortlich (18,21); im OGTT hingegen, der die physiologischere Ernährungssituation repräsentiert, nur für ca. zwei Drittel (30). Das andere Drittel der Störung wird im OGTT durch die verminderte Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion verursacht; die Glukoseaufnahme im Splanchnikusgebiet spielt auch hier eine untergeordnete Rolle.

### **Hepatische Glukoseproduktion**

Beim Gesunden beträgt die Glukoseproduktion der Leber im Nüchternzustand ungefähr 1,8-2,2 mg/kg/min (15,17,21), wodurch dem Gehirn und anderen insulinunabhängigen Geweben Glukose, die sie mit einer konstanten Rate von 1,0-1,2 mg/kg/min verwerten, zur Verfügung gestellt wird (19). Dabei entspricht die Menge der Glukoseaufnahme der insulinunabhängigen Gewebe im basalen Zustand der im postprandialen und bleibt auch bei der Entwicklung eines Diabetes unbeeinflusst. Nach einer Glukosemahlzeit wird Insulin freigesetzt und über die Pfortader zur Leber transportiert, wo es an spezifische Rezeptoren der

Hepatozyten bindet und dadurch die hepatische Glukoseproduktion inhibiert. Kann die Leber dieses Signal aufgrund einer etablierten Insulinresistenz nicht empfangen, ist die Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion gestört und Hyperglykämie resultiert (13). Die Tatsache, dass bei Diabetikern ab einer Nüchternglukose von 140 mg/dl trotz einer zwei- bis dreifach erhöhten Plasmainsulinkonzentration gegenüber Kontrollpersonen eine gesteigerte hepatische Glukoseproduktion nachgewiesen wurde, spricht für die ausgeprägte Insulinresistenz der Leber in diesem Stadium (21,71). Da auch Hyperglykämie als potenter Inhibitor der hepatischen Glukoseproduktion gilt, weisen Hepatozyten nicht nur eine Resistenz gegenüber Insulin sondern auch gegenüber Glukose auf (9,14,16). Die Produktionssteigerung erfolgt dabei vor allem durch die Glukoneogenese, weniger durch Glykogenolyse, weshalb sich auch vermehrt Vorstufen der Glukoneogenese wie zum Beispiel Laktat im Blut befinden (11). Der Beitrag der Leber zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels fällt jedoch erst ab basalen Blutglukosewerten von 140 mg/dl ins Gewicht, trägt dann jedoch wesentlich zur weiteren Steigerung der Nüchternhyperglykämie bei (17,18,21).

#### **Glukoseaufnahme im Splanchnikusgebiet**

Das Splanchnikusgebiet, das sich aus dem Gastrointestinaltrakt und der Leber zusammensetzt, ist nur für etwa 7% der Glukoseaufnahme zuständig (14,17). Darüber hinaus konnte kein Unterschied zwischen Diabetikern und Kontrollpersonen bezüglich der Glukoseverwertung im Splanchnikusgebiet festgestellt werden (14,17,19). Von daher kann ein Defekt der hepatischen und gastrointestinalen Glukoseaufnahme nicht hauptsächlich für die Störung der Glukoseverwertung im gesamten Körper verantwortlich sein (13).

#### **4.3.4 Zelluläre Mechanismen der Insulinresistenz**

Die wichtigsten zellulären Veränderungen, die zu einer Glukoseverwertungsstörung in der Peripherie führen, betreffen den Insulinrezeptor, die second messenger der Signaltransduktionskette, den Glukosetransport in die Zelle sowie die beiden Stoffwechselwege Glykogensynthese und Glykolyse (13).

#### **Veränderungen des Insulinrezeptors**

Bei den meisten – aber nicht bei allen Diabetikern – konnte eine verminderte Insulinrezeptorzahl nachgewiesen werden, die auf dessen Downregulierung bei andauernder Hyperinsulinämie zurückzuführen ist (59). Die Tatsache, dass Patienten mit gestörter Glukosetole-

ranz – einer Vorstufe des Diabetes – ihre Insulinresistenz durch hohe Insulinkonzentrationen ausgleichen können (47), spricht eher für einen Wirkungsverlust des Insulins am Rezeptor oder für einen intrazellulären Defekt als wichtigsten Störfaktor der Insulinwirkung als für die Abnahme der Rezeptorzahl. Strukturanomalien im Insulinrezeptorgen konnten nur bei einem geringen Prozentsatz der Diabetiker nachgewiesen werden (61).

### **Wirkungsverlust der Second messenger**

Die Phosphorylierung und Dephosphorylierung intrazellulärer Schlüsselproteine stellt einen wichtigen Signalmechanismus, der nach Insulinbindung an den Rezeptor die intrazelluläre Wirkung des Hormons vermittelt, dar (46). Bei Diabetikern und auch bei Adipösen fand man eine starke Reduktion von >50% der Tyrosinkinaseaktivität, die nicht allein durch eine Verminderung der Insulinrezeptorzahl zu erklären war (33). Außerdem konnte bei Insulinresistenten eine erhöhte Tyrosinphosphataseaktivität, die die Signalmoleküle in den dephosphorylierten, inaktiven Zustand überführt, nachgewiesen werden (62). Prinzipiell kann jedoch jeder Schritt in der Signaltransduktionskette eine Störung aufweisen und somit zur Entwicklung der Insulinresistenz beitragen (13).

### **Störung des Glukosetransports**

Nach Generierung der second messenger erfolgt die Aktivierung des Glukosetransports, indem ein Großteil des intrazellulären Pools an GLUT4-Transportern in die Plasmamembran eingebaut wird. Die einströmende Glukose wird daraufhin sogleich durch die spezifische Hexokinase II in Glukose-6-Phosphat umgewandelt, um durch die Aufrechterhaltung des Konzentrationsgefälles ein Absinken der Glukosezufuhr in die Zelle zu unterbinden. Störungen des Glukosetransports können somit sowohl durch den GLUT4-Transporter als auch durch die Hexokinase II verursacht werden. Bei Diabetikern lässt sich in den Adipozyten und in den Muskelzellen eine verminderte Glukosetransportaktivität nachweisen, der ein verringerter intrazellulärer Transporterpool zugrunde liegt. Zudem zeigen sich eine Störung des insulinstimulierten Membraneinbaus sowie eine verminderte Aktivität des GLUT4-Transporters nach dem Einbau in die Plasmamembran (35).

### **Veränderungen der Glykogensynthese**

Nach dem Transport der Glukose in die Muskelzelle erfolgt ihre weitere Verstoffwechslung über die Glykolyse und besonders über die Glykogensynthese. Der Defekt der Glukosespeicherung in Form von Glykogen kann bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

noch durch die vorherrschende Hyperglykämie ausgeglichen werden, dies gilt jedoch nicht für Patienten mit manifestem Diabetes (39). Die Störung der Glykogensynthese äußert sich zum einen durch den stark verzögerten Beginn dieses Stoffwechselweges im postabsorptiven Zustand (80) und zum anderen in einer Aktivitätsveränderung seiner Schlüsselenzyme. Die Glykogensynthase, die den Glykogenaufbau fördert, existiert in einer aktiven dephosphorylierten sowie in einer inaktiven phosphorylierten Form. Die Konversion der beiden Enzymzustände wird durch Insulin reguliert, welches die Glykogensynthasephosphatase aktiviert und die Glykogensynthasekinase hemmt. Verliert das Hormon an Wirkung, liegt somit vermehrt die inaktive Form der Glykogensynthase vor (50). Die Regulation der Glykogenphosphorylase, die für den Glykogenabbau zuständig ist, scheint durch die Veränderungen des Diabetes unbeeinflusst zu sein (5).

### **Veränderungen der Glykolyse**

Die Glykolyse repräsentiert den zweiten intrazellulären Abbauweg des Blutzuckers und weist bei Diabetikern ebenfalls eine Funktionsstörung auf, die durch die verminderte Aktivität der Pyruvatdehydrogenase – einem Schlüsselenzym der Glykolyse – charakterisiert ist (58). Wie die Pyruvatdehydrogenase unterliegt auch die Phosphofruktokinase der Regulation durch Insulin und könnte somit ebenfalls für den Stoffwechseldefekt verantwortlich sein (81). Solange der Diabetes noch nicht manifest ist, können die Stoffwechselstörungen der Glykolyse durch erhöhte Plasmaglukose- und -insulinspiegel ausgeglichen werden. Darüber hinaus erscheint die gesteigerte Laktatgewinnung durch anaerobe Glykolyse bei Diabetikern auffällig. Dennoch sollte erwähnt werden, dass die Veränderungen dieses Stoffwechselweges bei der Entstehung und Aggravierung des Diabetes mellitus nicht besonders ins Gewicht fallen, da die Glykogensynthese und nicht die Glykolyse den wichtigsten Verwertungsprozess der Blutglukose repräsentiert (13).

### **Hyperglykämie und Glukotoxizität**

Die Glukotoxizität ist nicht nur bei der Insulinsekretion sondern auch bei der Insulinwirkung von Bedeutung. Eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt bereits bei physiologischem Glukoseanstieg zur Downregulierung der Glukosetransporter bzw. zu deren verminderten Einbau in die Plasmamembran. Nur das Vorliegen ausreichender Mengen an Insulin sorgt für die postprandiale Präsenz der GLUT4-Rezeptoren. Chronische Hyperglykämie stört somit zum einen den Glukosetransport und zum anderen auch die intrazelluläre Blutzuckerverwertung, indem sie die Glykogensynthese beeinflusst (13).

#### 4.2.5 Interaktion von Insulinsekretion und -wirkung

Nachdem die einzelnen Komponenten, die zur Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 beitragen, ausführlich dargelegt worden sind, interessiert nun besonders die Interaktion zwischen den Hauptdefekten – Insulinresistenz sowie die Veränderung der Insulinsekretion und -clearance – und die Tatsache, welche der Störungen zuerst im Verlauf der Erkrankung auftritt. Erschwert wird die Suche nach dem frühesten Defekt dadurch, dass die meisten Patienten, bei denen Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert wurde, bereits seit Jahren unbemerkt eine Störung der Glukosehomöostase aufweisen, sodass der Auslöser der Erkrankung nicht mehr zurückverfolgt werden kann.

Bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern, adipösen und normalgewichtigen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und bei Bevölkerungsgruppen, die eine Prädisposition für die Entwicklung der Erkrankung aufweisen (27,85), ließ sich basale und postprandiale Hyperinsulinämie feststellen, die dem Auftreten von manifestem Diabetes vorausgeht. Jede der oben genannten Gruppen wies dabei eine verminderte Gewebesensitivität gegenüber Insulin auf. Es existieren zahlreiche longitudinale und Querschnittsstudien, die eine Störung der Insulinwirkung – und nicht der Insulinsekretion – als früheste feststellbare Veränderung bei Typ 2-Diabetikern erachten (20,27,55,56,75). Dies lässt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbaren, die keine signifikante Veränderung der Insulinsekretion bei neu entdeckten Diabetikern zeigen.

Neben der genetischen Prädisposition, die jeder Diabetiker aufweist, ist die Entwicklung der Insulinresistenz entweder ebenfalls genetisch determiniert oder durch Gewichtszunahme sowie mangelnde körperliche Aktivität erworben. Der Adipositas kommt als ätiologischem Faktor an der Diabetesentstehung besonders in Deutschland, wo die meisten Diabetespatienten übergewichtig sind, eine besondere Bedeutung zu, was auch durch die vorliegende Studie mit ausschließlich adipösen Diabetikern unterstrichen wird. Bereits bei einer Gewichtszunahme innerhalb der normalen BMI-Grenzen ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) kann die Initiierung der Insulinresistenz nachgewiesen werden (25). Mit dem Fortschreiten der Insulinresistenz kommt es zur Verminderung der peripheren Glukoseaufnahme, was zu einem exzessiven Anstieg der postprandialen Glukosekonzentration führt. Obwohl die Nüchtern-glukosekonzentration zunächst noch innerhalb ihrer normalen Grenzen aufrechterhalten werden kann, dauert es bereits länger die Normoglykämie nach einer Mahlzeit wiederherzustellen. Die weitere Entwicklung von basaler und postprandialer Hyperglykämie sowie die persistierende Hyperinsulinämie bewirken eine Downregulation der Insulinrezeptoren

und der intrazellulären Ereignisse, die durch Insulin vermittelt werden, wodurch sich die Insulinresistenz weiter verstärkt und nun auch die Leber betrifft. Durch die verminderte Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion steigt die Hyperglykämie weiter an und führt zur Manifestation des Diabetes (13).

Bei einigen Individuen lässt sich eine Verschlechterung der  $\beta$ -Zell-Funktion nachweisen, für die die chronische Hyperglykämie möglicherweise verantwortlich ist. Durch das schleichende Auftreten der relativen und später auch absoluten Insulinopenie aggravierend sich die Störungen der Insulinwirkung, da viele intrazelluläre Vorgänge von dem Insulinanstieg, der normalerweise 3-4 mal pro Tag als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme stattfindet, abhängig sind (13).

Es gibt bereits zahlreiche Studien, die sich mit der Suche nach dem primären Defekt in der Diabetesentwicklung befassen haben und man ist sich bis heute uneinig, welche der Stoffwechselstörungen die Erkrankung bedingt. Fakt ist, dass jeder Studie ein bestimmtes Probandenkollektiv zugrunde liegt, das sich zum Teil aus sehr kleinen prädispositionierten Bevölkerungsgruppen wie den Pima Indianern (55,75) oder beispielsweise aus Asiaten (51,52), die schon ab einem vergleichsweise niedrigem BMI Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln, zusammensetzt und sich somit schlecht mit anderen ethnischen Gruppen vergleichen lässt. Merkmale wie Alter, Geschlecht und BMI der Studienteilnehmer sind von Fall zu Fall verschieden; so stammen die meisten Erkenntnisse von früheren Studien aus Untersuchungen an Normalgewichtigen (13).

In Deutschland sind jedoch die meisten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 übergewichtig oder adipös. Von daher war es für die vorliegende Arbeit wichtig, Untersuchungen an adipösen Patienten aus der deutschen Bevölkerung durchzuführen, um Rückschlüsse auf die Entstehung der Erkrankung für deutschstämmige Diabetiker ziehen zu können.

Aufgrund der Tatsache, dass die Insulinresistenz als initiale Störung vornehmlich durch Adipositas bedingt ist, stellt die Gewichtsreduktion die wichtigste Säule der Diabetestherapie dar. Patienten, die durch Gewichtsverlust normale BMI-Werte erreichen, verbessern dadurch nicht nur ihre Insulinresistenz, sondern beheben auch ihre BMI-abhängige Insulinsekretionsstörung. In günstigen Fällen kann durch diesen Therapieansatz die chronische Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 geheilt werden.

Von einer frühzeitigen Insulinsupplementierung sollte hingegen abgesehen werden, da – wie die vorliegende Studie zeigt – auch bei langjährigen Diabetikern die verminderte Insulinkonzentration nicht auf eine gestörte Insulinsekretion sondern vor allem auf die erhöhte



postprandiale Insulinclearance zurückzuführen ist. Darüber hinaus bewirkt die Gabe von Insulin ein weiteres Fortschreiten der Insulinresistenz.

## 5. Zusammenfassung

In einer früheren Studie fand man heraus, dass Hyperinsulinämie bei übergewichtigen und adipösen Patienten gewichtsabhängig sowohl mit erhöhter Insulinsekretion als auch mit verminderter Insulinclearance assoziiert ist. Dabei war die erhöhte periphere Insulinkonzentration bei Übergewichtigen (BMI 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>) auf eine gesteigerte Sekretion, bei Adipösen (BMI  $\geq$  30,0 kg/m<sup>2</sup>) zusätzlich auf eine verminderte Clearance zurückzuführen. In der vorliegenden Arbeit wurde nun untersucht, ob sich ähnliche Ergebnisse bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ 2 Diabetes (DM2) nachweisen lassen. Zudem wurden die basale und postprandiale Insulinsekretion und -clearance in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer analysiert.

Zu diesem Zweck wurden ein Kollektiv bestehend aus 348 DM2 Patienten, die in der ernährungsmedizinischen Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar behandelt wurden, sowie zwei vergleichbare Kontrollgruppen – 323 Adipöse (ND) und 50 Normalgewichtige (NW) – zusammengestellt. Die Insulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentrationen wurden vor und nach dem Verzehr einer Testmahlzeit bestimmt.

Die Auswertung zeigte folgende Ergebnisse: Die basale Plasmainsulinkonzentration der Diabetiker lag in den meisten BMI-Gruppen signifikant über den Werten der adipösen Kontrollgruppe. Der gewichtsabhängige Anstieg des basalen Insulinspiegels ließ sich bei den Diabetikern eher auf eine reduzierte Clearance als auf eine Sekretionssteigerung zurückführen. Die postprandiale Insulinkonzentration des Diabetikerkollektivs zeigte jedoch keine BMI-bezogene Zunahme. Auch die gewichtsabhängige Reduktion der postprandialen Insulinclearance fehlte in der DM2-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen die Diabetiker (DM2 0) eine höhere basale Insulinkonzentration als das ND-Kollektiv auf sowie eine vergleichbare basale Insulinsekretion. Dies änderte sich auch mit zunehmender Krankheitsdauer (DM2 1-5 bzw. DM2 6-30) nicht. Zu Beginn der Erkrankung unterschied sich auch die frühe postprandiale Insulinantwort (AUC 0-30) der DM2 0-Gruppe nicht signifikant von dem entsprechenden ND-Kollektiv. Im weiteren Krankheitsverlauf fiel die Insulinfreisetzung bei den Diabetikern in der frühen postprandialen Phase gegenüber den adipösen Patienten jedoch geringer aus. Die späte postprandiale Phase (AUC 90-180) war in der DM2 0-Gruppe durch eine signifikant erhöhte Insulinkonzentration und -sekretion charakterisiert, während die Diabetikerkollektive mit längerer Krankheitsdauer trotz dreifach erhöhter Sekretion eine vergleichbare Insulinkonzentration gegenüber ihrer Kontroll-

gruppe aufwiesen, was sich auf eine signifikant erhöhte postprandiale Clearancerate bei den DM2 1-5 und DM2 6-30 Kollektiven zurückführen ließ.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen folglich darauf hin, dass neben der Störung der frühen Insulinsekretion Veränderungen der Insulinclearance die in der Spätphase noch vorhandene gesteigerte Insulinsekretion wieder aufheben, wodurch die periphere Insulinkonzentration bei adipösen Typ 2 Diabetikern reduziert ist.

Die Mechanismen, die der erhöhten Insulinclearance im basalen Zustand und der verringerten Clearance postprandial zugrunde liegen, gilt es künftig näher zu erforschen.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) **Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M, Klimes I, Foley J, Unger R, Reaven GM.** Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes*. 33 (1984) 634-42
- (2) **Bagdade JD, Bierman EL, Porte D, Jr.** The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 46 (1967) 1549-57
- (3) **Beck-Nielsen H, Groop L.** Metabolic and Genetic Characterization of Prediabetic States. *J Clin Invest.* 94 (1994) 1714-1721
- (4) **Bogardus C, Lillioja A, Stone K, Mott D.** Correlation of muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J Clin Invest.* 73 (1984) 1185-90
- (5) **Bogardus C.** Skeletal muscle and insulin action in vivo in man. *In Current Concept Series.* Kalamazoo, MI, Upjohn (1987) 1-28
- (6) **Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensinck JW, Bierman EL, Porte D, Jr.** Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 (1976) 222-9
- (7) **Capaldo B, Napoli R, Di Bonito P, Albano G, Sacca L.** Glucose and gluconeogenic substrate exchange by the forearm skeletal muscle in hyperglycemic and insulin-treated type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 71 (1990) 1220-23
- (8) **Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, Fujimoto WY.** Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care.* 18 (1995) 747-53

- (9) **Cherrington AD, Stevenson RW, Steiner KE, Davis MA, Myers SR, Adkins BA, Abumrad NN, Williams PE.** Insulin, glucagon, and glucose as regulators of hepatic glucose uptake and production in vivo. *Diabetes Metab Rev* 3 (1987) 307-32
- (10) **Chisholm D.J, Kraegen E.W.** The Pathogenesis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: the Role of Insulin Resistance. In: "*Textbook of Diabetes*", Pickup J, Williams G. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1991, 198-204
- (11) **Consoli A, Nurjahn N, Capani F, Gerich J.** Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes*. 38 (1989) 550-56
- (12) **Danowski TS, Lombardo YB, Mendelsohn LV, Corredor DG, Morgan CR, Sabeh G.** Insulin patterns prior to and after onset of diabetes. *Metabolism*. 18 (1969) 731-40
- (13) **DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.** Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 15 (1992) 318-68
- (14) **DeFronzo RA, Ferrannini E, Hendler R, Felig P, Wahren J.** Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia. *Diabetes*. 32 (1983) 35-45
- (15) **DeFronzo RA, Ferrannini E, Koivisto V.** New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 75 (1983) 52-81
- (16) **DeFronzo RA, Ferrannini E.** Influence of plasma glucose and insulin concentration on plasma glucose clearance in man. *Diabetes*. 31 (1982) 583-688
- (17) **DeFronzo RA, Ferrannini E.** Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab Rev*. 3 (1987) 415-59
- (18) **DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J.** Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 76 (1985) 149-55

- (19) **DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP.** The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry. *Diabetes*. 30 (1981) 1000-1007
- (20) **DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237 (1979) E214-E223
- (21) **DeFronzo RA. Lilly Lecture.** The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 37 (1988) 667-87
- (22) **Deutzmann R.** Pankreashormone - Insulin. In: „*Duale Reihe – Biochemie*“, Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (Hrsg), Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, 1. Auflage, 566-573
- (23) **Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J.** Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J Clin Endocrinol Metab.* 51 (1980) 520-8
- (24) **Eisenbarth GS, Connelly J, Soeldner JS.** The “natural” history of type I diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 3 (1987) 873-91
- (25) **Erdmann J, Kallabis B, Ooppel U, Sypchenko O, Wagenpfeil S, Schusdziarra V.** Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 294 (2008) E568-E575
- (26) **Erdmann J, Mayr M, Ooppel U, Sypchenko O, Wagenpfeil S, Schusdziarra V.** Weight-dependent differential contribution of insulin secretion and clearance to hyperinsulinemia of obesity. *Regul. Pept.* 152 (2009) 1-7
- (27) **Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schallin C, Groop L.** Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 321 (1989) 337-343

- (28) **Escalante-Pulido M, Escalante-Herrera A, Milke-Najar ME, Alpizar-Salazar M.** Effects of weight loss on insulin secretion and in vivo insulin sensitivity in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Nutr. Metab.* 16 (2003) 277-83
- (29) **Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Meyer HU, Thiebaud D, Curchod B, Mader E, Jequier E, DeFronzo RA.** Role of lipid oxidation in the pathogenesis of the insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes.* 36 (1987) 1341-50
- (30) **Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, Reichard G, Bevilacqua S, Barrett EJ, Olsson M, DeFronzo RA.** The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolsim.* 37 (1988) 79-85
- (31) **Ferrannini E, Wahren J, Faber OK, Felig P, Binder C, DeFronzo RA.** Splanchnic and renal metabolism of insulin in human subjects: a dose-response study. *Am J Physiol.* 244 (1983) E517-27
- (32) **Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA.** Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 77 (1986) 1525-32
- (33) **Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR.** Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus: effect of weight loss. *J Clin Invest.* 82 (1988) 1398-406
- (34) **Gallwitz B.** Der Inkretineffekt und Regulation des Glukosestoffwechsels durch GLP-1. In: „*GLP-1 – Therapiepotential bei Diabetes mellitus*“, Gallwitz B (Hrsg), Unimed Verlag, Bremen, 2004, 14-27
- (35) **Garvey WT, Hueckstaedt TP, Mattael S, Olefsky JM.** Role of glucose transporters in the cellular insulin resistance of type II non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 81 (1988) 1528-36

- (36) **Garvey WT, Olefsky JM, Rubenstein AH, Kolterman OG.** Day-long integrated serum insulin and C-peptide profiles in patients with NIDDM. Correlation with urinary C-peptide excretion. *Diabetes*. 37 (1988) 590-9
- (37) **Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA.** Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia*. 47 (2004) 31-9
- (38) **Goetz FC, Roel J, Jacobs Jr DR, Barbosa J, Hannan P, Palmer J, Hagopian W.** Declining  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes: 5-year follow-up and immunologic studies of the population of Wadena, MN. *Metabolism*. 51 (2002) 144-148
- (39) **Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E.** Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 4 (1988) 727-47
- (40) **Goto T, Onuma T, Takebe K, Kral JG.** The influence of fatty liver on insulin clearance and insulin resistance in non-diabetic Japanese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 12 (1995) 841-5
- (41) **Greenblatt DJ, Kochwesor J.** Drug therapy: clinical pharmacokinetics. *N Engl J Med*. 293 (1975) 702-705
- (42) **Henry RR, Brechtel G, Griver K.** Secretion and hepatic extraction of insulin after weight loss in obese noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 66 (1988) 979-86
- (43) **Herold G.** Endokrinologie. In: „ *Innere Medizin*“, Herold G (Hrsg.). Köln, 2008, S. 658-686
- (44) **Hovorka R, Albarrak A, Chassin L, Luzio SD, Playle R, Owens DR.** Relationship between beta-cell responsiveness and fasting plasma glucose in Caucasian subjects with newly presenting type 2 diabetes. *Diabet. Med*. 18 (2001) 797-802



- (45) **Hovorka R, Chassin L, Luzio SD, Playle R, Owens DR.** Pancreatic beta-cell responsiveness during meal tolerance test: model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 744-50
- (46) **Kahn CR, White MF.** The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest.* 82 (1988) 1151-54
- (47) **Kahn CR.** Role of insulin receptors in insulin resistant states. *Metabolism.* 29 (1980) 455-66
- (48) **Karam JH, Grodsky GM, Pavlatos FC, Forsham PH.** Critical factors in excessive serum-insulin response to glucose. Obesity in maturity-onset diabetes and growth hormone in acromegaly. *Lancet.* 1 (1965) 286-9
- (49) **Kerner W, Brückel J, Böhm B.O.** (2004) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf), Stand: 1.10.2010
- (50) **Kida Y, Esposito-DelPuente A, Bogardus C, Mott D.** Insulin resistance is associated with reduced fasting insulin-stimulated glycogen synthase phosphatase activity in human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 85 (1990) 476-81
- (51) **Kosaka K, Hagura R, Kuzuya T.** Insulin responses in equivocal and definite diabetes, with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes. *Diabetes.* 26 (1977) 944-52
- (52) **Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R.** Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia.* 18 (1980) 23-8
- (53) **Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H.** Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology.* 135 (2008) 122-30

- (54) **Kotronen A, Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Bergholm R, Yki-Järvinen H.** Effect of liver fat on insulin clearance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 293 (2007) E1709-15
- (55) **Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Jarvinen H, Freymond D, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Bogardus C.** Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 318 (1988) 1217-25
- (56) **Lillioja S, Nyomba BL, Saad MF, Ferraro R, Castillo C, Bennett PH, Bogardus C.** Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73 (1991) 866-76
- (57) **Liu G, Coulston A, Chen YD, Reaven GM.** Does day-long absolute hypoinsulinemia characterize the patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus? *Metabolism.* 32 (1983) 754-6
- (58) **Mandarino LJ, Madar Z, Kolterman OG, Bell Jm, Olefsky JM.** Adipocyte glycogen synthase and pyruvate dehydrogenase in obese and type II diabetic subjects. *Am J Physiol.* 251 (1986) E489-96
- (59) **Marshall S, Olefsky J.** Effects of insulin incubation on insulin binding, glucose transport, and insulin degradation by isolated adipocytes: evidence of hormone-induced desensitization at the receptor and post-receptor level. *J Clin Invest.* 66 (1980) 763-72
- (60) **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 7 (1985) 412-9
- (61) **McClain DA, Henry RR, Ullrich A, Olefsky JM.** Restriction-fragment-length polymorphism in insulin-receptor gene and insulin resistance in NIDDM. *Diabetes.* 38 (1989) 1071-75

- (62) **McGuire MC, Fields RM, Nyomba BL, Raz I, Bogardus C, Tonks NK, Sommercom J.** Abnormal regulation of protein tyrosine phosphatase activities in skeletal muscle of insulin-resistant humans. *Diabetes*. 40 (1991) 939-42
- (63) **Meyer J, Sturis J, Katschinski M, Arnold R, Goke B, Byrne MM.** Acute hyperglycemia alters the ability of the normal beta-cell to sense and respond to glucose. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282 (2002) E917-E922
- (64) **Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jensen T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J.** Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes*. 39 (1990) 1381-90
- (65) **Perley MJ, Kipnis DM.** Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 46 (1967) 1954-62
- (66) **Pfeifer M, Halter J, Porte D.** Insulin Secretion in Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 70 (1981) 579-588
- (67) **Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.** *World Health Organ Tech Rep Ser.* 854 (1995) 1-452
- (68) **Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, Frank BH, Galloway JA, Van Cauter E.** Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 318 (1988) 1231-9
- (69) **Raben N, Barbetti F, Cama A, Lesniak MA, Lillioja S, Zimmet P, Serjeantson SW, Taylor SI, Roth J.** Normal coding sequence of insulin gene in Pima Indians and Nauruans, two groups with highest prevalence of type II. *Diabetes*. 40 (1991) 118-22
- (70) **Ramirez LC, Raskin P.** Pancreatic Abnormalities in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. In: *"Textbook of Diabetes"*. Pickup J, Williams G (Hrsg). Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1991, 198-204

- (71) **Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, Wu MS, Chen Y-DI.** Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes*. 37 (1988) 1020-24
- (72) **Renz-Polster H, Krautzig S.** Stoffwechsel und Ernährung. In: „*Basislehrbuch Innere Medizin*“, Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg.), Urban & Fischer, München-Jena, 2008, 4. Auflage, S. 851-887
- (73) **Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care*. 26 Suppl 1 (2003) 5-20
- (74) **Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.** Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 13 (1990) 610-30
- (75) **Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH.** Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1 (1989) 1356-9
- (76) **Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G.** First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 32 (2009) 375-80
- (77) **Savage PJ, Bennion LJ, Flock EV, Nagulesparan M, Mott D, Roth J, Unger RH, Bennett PH.** Diet-induced improvement of abnormalities in insulin and glucagon secretion and in insulin receptor binding in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48 (1979) 999-1007
- (78) **Scarlett JA, Kolterman OG, Ciaraldi TP, Kao M, Olefsky JM.** Insulin treatment reverses the postreceptor defect in adipocyte 3-O-methylglucose transport in type II diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56 (1983) 1195-1201
- (79) **Scherbaum W.A, Martin S.** Kohlenhydratstoffwechsel. In: „*Klinische Pathophysiologie*“, Siegenthaler W, Blum H (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, 9. Auflage, 68-107

- (80) **Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG.** Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med.* 322 (1990) 223-28
- (81) **Thorburn AW, Gumbiner B, Bulacan F, Wallace P, Henry RR.** Intracellular glucose oxidation and glycogen synthase activity are reduced in non-insulin-dependent (type II) diabetes independent of impaired glucose uptake. *J Clin Invest.* 85 (1990) 522-29
- (82) **Vague P, Moulin JP.** The defective glucose sensitivity of the B cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. *Metabolism.* 31 (1982) 139-42
- (83) **Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS.** Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes.* 3 (1992) 368-77
- (84) **Wajchenberg B.**  $\beta$ -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocrine Reviews.* 28 (2007) 187-218
- (85) **Warram JH, Martin BC, Gleason RE, Soeldner JS.** Slow glucose removal rate but not insulin secretion predicts development of NIDDM in offspring of two NIDDM parents (Abstract). *Diabetes.* 36 (Suppl. 1) (1987) 14A
- (86) **Westermarck P, Wilander E.** The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetologia.* 15 (1978) 417-21
- (87) **Williams G.** Neuroendocrine Factors in the Pathogenesis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. In: "*Textbook of Diabetes*". Pickup J, Williams G (Hrsg). Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1991, 205-227
- (88) **Yalow RS, Berson SA.** Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39 (1960) 1157-75

- (89) **Young A, Bogardus C, Wolfe-Lopez D, Mott D.** Muscle glycogen synthesis of infused glucose in humans with reduced rates of insulin-mediated carbohydrate storage. *Diabetes*. 37 (1988) 303-307

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Volker Schusdziarra für die Vergabe des Themas sowie für die umfangreiche und wertvolle Betreuung. Ich danke ihm sehr für das ausgeprägte Interesse und den hohen Zeitaufwand, den er in meine Arbeit investiert hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Erdmann für seine Hilfe bei der praktischen Durchführung der Doktorarbeit sowie für die Nutzung seines Büros.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Frau Tholl für ihre Hilfe bei der Versuchsdurchführung sowie bei Frau Hausmann für ihre ständige Unterstützung bedanken.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, der ich diese Arbeit widme, für die mentale Unterstützung und ihren ausdauernden Beistand.