

# Verläufe von Blutglukose, Insulin, Wachstumshormon, freien Fettsäuren und Glycerin nach intravenösen und oralen Glukosebelastungen bei Kindern diabetischer Mütter und einer gesunden Kontrollgruppe

Von

P. AMENDT

Zentralinstitut für Diabetes »Gerhardt Katsch« Karlsburg, DDR

(Eingegangen am 15 April, 1975)

Es werden »Normwerte« für Glukosetoleranz, Insulin- und STH-Sekretion, sowie FFS- und Glycerinverhalten im peripheren Venenblut nach oralen (1,0 g/kg) und intravenösen (0,33 g/kg mit anschließender Dauerinfusion von 12 mg/kg/min über 120 min) Glukosetoleranztesten bei 56 klinisch und anamnestisch gesunden Schulkindern mitgeteilt. Unter Ruhebedingungen und nach Glukosestimulation konnten quantitativ altersdifferentielle Unterschiede der Insulinsekretion und des Fettmetabolismus nachgewiesen werden. Diese statistisch signifikanten Differenzen müssen bei der diagnostischen Bewertung der Testausfälle berücksichtigt werden.

Bei 294 Kindern diabetischer Mütter bis zum 15. Lebensjahr wurden unter vergleichbaren Testbedingungen in 25% (nach dem Glukoseinfusionstest) bzw. 28% (nach dem oGTT) eine statistisch signifikante Insulinhypersekretion und in 17% ein »paradoxes« STH-Verhalten bei noch ungestörter Glukoseverwertung gefunden. Beide Auffälligkeiten könnten diagnostisch beachtenswerte, frühe Diabeteshinweiszeichen sein. Die Parameter des Fettstoffwechsels (FFS und Glycerin) zeigten erst bei abnormaler Glukosetoleranz statistisch signifikante Veränderungen.

Die Erfolge der heutigen Führung der diabetischen Risikoschwangerschaft mit elektronischer und biochemischer Zustandsdiagnostik der fetoplazentaren Einheit, medikamentöser Tokolyse bei der Geburtsleitung und den modernen Methoden der Intensiv-aufzucht der Kinder führten zu einer Senkung der perinatalen Mortalität auf unter 10%. Damit ist zwangsläufig eine Genaulesung mit Anhäufung diabetischer Erbmasse verbunden. Als Ergebnis manifestationsfördernder

Umweltfaktoren, von Fettsucht und Herz-Kreislaufkrankungen und auch als Ausdruck der Erfolge bei Diabetesfrüherkennungsaktionen bei Erwachsenen, wird in fast allen Industriestaaten eine weitere Zunahme des Bestandes an Diabeteskranken beobachtet.

Die kombinierte genetische und während der Schwangerschaft multifaktoriell induzierte B-Zellbelastung der Feten diabetischer Mütter (Zeichen histologischer und funktioneller



Überforderung des B-Zellsystems), könnte zu bevorzugter Funktionseinschränkung im Verlaufe des späteren Lebens führen. Die im Vergleich zur altersentsprechenden Gesamtpopulation mehr als 20fach erhöhte Diabetesmanifestation bei dem Nachkommen diabetischer Mütter bereits im Schulalter könnte damit im Zusammenhang stehen. Inwieweit die Diabetesvorstadien im Kindesalter bei derart hereditär belasteten Probanden diagnostisch erfaßbar sind, soll im Mittelpunkt der vorgelegten Untersuchung stehen.

#### MATERIAL UND METHODE

Für die Normwertfindung verschiedener Stoffwechselfparameter wurden 56 klinisch gesunde, 8–15 Jahre alte, normgewichtige Schulkinder ohne nachweisbare hereditäre Diabetesbelastung unter Hospitalbedingungen untersucht. Klinisch-chemische Parameter lagen im Normbereich.

Bei 29 dieser Kinder wurden orale Glukosetoleranzteste (oGTT) mit 1,0 g/kg (maximal 50 g) durchgeführt. Blutentnahmen zur Bestimmung von Blutglukose (BG), radioimmunologisch bestimmbarer Insulinaktivität (IRI) und freien Fettsäuren (FFS) wurden –30, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 min. vorgenommen.

Unter den gleichen Versuchsbedingungen (Vollkost, 12stündige Nachtruhe und Nahrungskarenz) wurden bei 27 gleichfalls gesunden Schulkindern ohne nachweisbare Diabetesheredität, die größtenteils der ersten Gruppe angehörten, Glukoseinfusionsteste (GIT) in der Modifikation von MICHAELIS und Mitarb. [33], bestehend aus initialer Startinjektion von 0,33 g/kg innerhalb 45 sec. und anschließender konstanter Dauerinfusion von 12 mg/kg/min über 120 min durchgeführt. Dabei wurde im Mittel eine 20%ige Glukoselösung infundiert. Blutentnahmezeiten:

–30, 0, 2, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min. Untersuchte Parameter: BG, IRI, Wachstumshormon (STH), FFS und Glycerin.

Die Blutentnahmekanüle (Venüle) wurde 30 min vor Versuchsbeginn in die Kubitalvene eingestochen und mit 0,9%iger NaCl-Lösung durchgängig gehalten (mittlerer Verbrauch 20 ml/60 min). Zum Zeitpunkt 0 min erfolgte vor Versuchsbeginn die Analyse von Gesamtlipiden, Cholesterin und Triglyzeriden (TG).

Den gleichen Testbedingungen wurden 294 Kinder diabetischer Mütter unterzogen: Bei 163 Kindern wurden orale Glukosetoleranzteste und bei 131 Kindern Glukoseinfusionsteste vorgenommen. Alle Mütter waren während und nach der Schwangerschaft insulinabhängig.

Die Beurteilung von Blutglukoseverhalten und Insulinsekretion erfolgte nach den von der Kurve eingeschlossenen Flächen im Vergleich zu den Werten des gleichaltrigen Kontrollkollektivs. Die Kriterien sind aus den Tabellen I bis III ersichtlich, die Flächenwerte werden im Text des Ergebnisteils genannt.

Grundbedingung für die Heranziehung der IRI-Meßwerte zur Bildung von Normbereichen der Insulinsekretion im peripheren Venenblut, waren Blutglukosewerte innerhalb des 1 SD-Bereiches beim Gesamtkollektiv der gesunden Kontrollgruppe. Als »Normbereich« wurden wegen schiefer Verteilung der IRI-Meßwerte die Flächen zwischen Perzentil 0,1–0,9 angenommen. Die Kinder wurden wegen signifikant altersunterschiedlicher Insulinwerte in zwei Altersgruppen unterteilt: Präpubertät < 12 Jahre und Pubertät  $\geq$  12 Jahre.

Das durchschnittliche Alter der jüngeren Kinder betrug 10,2 Jahre, das mittlere Alter der anderen 13,6 Jahre. Diese Altersgruppierung erfolgte zwangsläufig und nach rein praktischen Gesichtspunkten: Für vergleichende Berechnungen waren unsere Probandengruppen bei weiterer Subgruppierung nicht mehr repräsentativ. Im Ergebnisteil wird gezeigt, daß diese



TABELLE I

Beurteilungskriterien beider Belastungsteste		
Testart	Blutglukose	Insulinsekretion
oGTT	F-BG <sub>abs.</sub>	F-IRI <sub>abs.</sub>
	1,0 - 30 min 2,30 - 120 min	1, 0 - 30 min 2,30 - 120 min
GIT	F-BG <sub>abs.</sub>	F-IRI <sub>reakt.</sub>
	1,30 - 120 min 2,150 min-Wert	1,0 - 5 min 2,30 - 120 min

TABELLE II

Definition der KH-Toleranz beider Teste	
Normal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beide Werte normal (innerhalb 1 SD des Kontrollkollektivs)</li> <li>2. Ein Wert normal und ein Wert grenzgestört (zwischen 1 SD und 2 SD) des Kontrollkollektivs</li> </ol>
Grenzgestört	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beide Werte grenzgestört</li> <li>2. Ein Wert normal und ein Wert pathologisch (2 SD des Kontrollkollektivs)</li> </ol>
Pathologisch	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beide Werte pathologisch</li> <li>2. Ein Wert pathologisch und ein Wert grenzgestört</li> </ol>

TABELLE III

Definition des Insulinsekretionstypes beider Teste	
Normal response	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beide Phasen normal (0,1 - 0,9 Perzentil des Kontrollkollektivs)</li> <li>2. Erste Phase normal und zweite Phase vermindert (&lt; 0,1 Perzentil)</li> <li>3. Erste Phase erhöht (W0,9. Perzentil) und zweite Phase normal oder vermindert</li> </ol>
High-response	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beide Phasen erhöht</li> <li>2. Erste Phase normal und zweite Phase erhöht</li> </ol>
Low-response	Beide Phasen vermindert
Delayed-response	Erste Phase vermindert und zweite Phase normal oder erhöht



Altersdifferenz metabolischer Parameter nicht aufgrund der Definition nach dem chronologischen Alter unter oder über 12 Jahre zufällig zu sichern war, sondern auch bei Anwendung einer anderen Alterseinteilung statistisch nachweisbar blieb und somit für das Kindesalter unter den gewählten Testbedingungen charakteristisch ist.

Wenn hier und im Folgenden von Insulinsekretion gesprochen wird, so ist strenggenommen lediglich der Konzentrationsverlauf der IRI-Werte im peripheren Blut gemeint.

Bewertungskriterien für das Wachstumshormon wurden nicht formuliert, ein Altersgang konnte hier auch nicht statistisch gesichert werden. Für Kinder von 5–15 Jahren galt das Verhalten des Kontrollkollektivs (Streßbedingter Initialanstieg während der Vorperiode, Depression unter der Testhyperglykämie des GIT) als »normal«. Über die Vorperiode hinaus weiter ansteigende STH-Sekretion ( $< 2 \text{ ng/ml}$ ) wurde als paradox bezeichnet und als abnormal angesehen.

Die Blutglukose wurde in 0,1 ml Vollblut nach der Ferricyanidmethode am Analysenautomaten des VEB Prüfgeräte-werk Medingen (»wahre Glukose« nach HOFMAN) gemessen. Das Insulin wurde radioimmunologisch mit der Alkoholpräzipitationsmethode in der Modifikation

nach ZIEGLER und Mitarb. [52], das Wachstumshormon gleichfalls radioimmunologisch nach LAMBERT und Mitarb. [28], die FFS kolorimetrisch nach DUNCOMBE [20], Glycerin und TG nach EGGSTEIN und KREUTZ [21], Gesamtlipide nach MASSMANN [32] und Cholesterin nach der Standardmethode des DAB 7 bestimmt.

Die statistische Bearbeitung erfolgte mit Hilfe des *t*-Testes.

## ERGEBNISSE

*Normwerte im Kindesalter.* Zur Normwertfindung wurden 56 klinisch gesunde, normgewichtige Schulkinder ohne nachweisbare hereditäre Diabetesbelastung getestet.

Bei oraler Glukosegabe wird das BG-Maximum nach 30 min erreicht, bei intravenöser Infusion fällt die BG nach initialer Verteilung langsam bis zum Infusionsende und danach steiler bis unter die Ausgangswerte ab. Ein steady state wird beim GIT nicht erreicht. Die basalen und provozierten BG-Werte sind im Verlaufe beider Testverfahren ohne statistische Altersdifferenzen (Abb. 1 und Abb. 2). Die

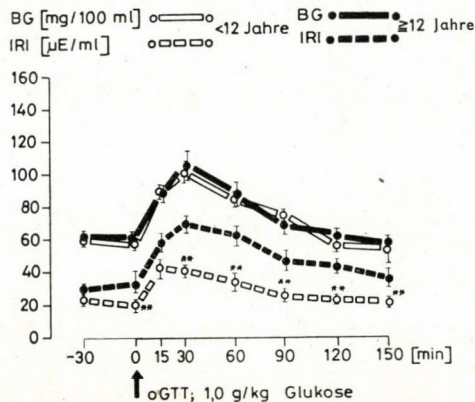


ABB. 1. Blutglukoseverlauf und Insulinsekretion bei zwei Altersklassen gesunder Schulkinder ( $n=29$ ) nach dem oGTT. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \* \*



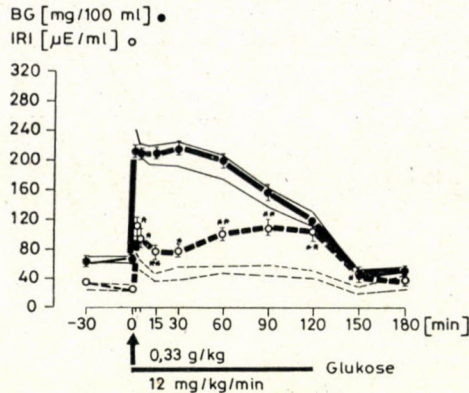


ABB. 2. Blutglukoseverlauf und Insulinsekretion bei zwei Altersklassen gesunder Schulkinder ( $n=27$ ) nach dem GIT. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \*\* und  $p < 0,05$  \*

Mittelwerte der Flächen können für beide Teste der Tabelle IV entnommen werden.

Die basalen Insulinwerte unter Ruhebedingungen ergaben mit  $p < 0,01$  statistisch signifikant altersunterschiedliche Mittelwerte: In der Präpubertät vor dem 12. Lebensjahr  $25,3 \pm 2,1 \mu\text{E/ml}$  ( $n = 52$ ) und nach dem 12. Lebensjahr  $31,0 \pm 1,6 \mu\text{E/ml}$  ( $n = 60$ ).

Der Verlauf der reaktiven IRI-Werte im peripheren Venenblut nach oraler Glukosestimulation war monophasisch und bis zum Erreichen des Maximums nach 30 min ( $< 12$  Jahre  $40,2 \pm 3,9 \mu\text{E/ml}$ ;  $\geq 12$  Jahre  $69,8 \pm 4,7 \mu\text{E/ml}$ ) kontinuierlich ansteigend. Nach 120 bis 150 min wurden die Basalwerte wieder erreicht (Abb. 1).

Die IRI-Kurve unter den Testbedingungen des GIT dagegen ist biphasisch. Ein erstes Maximum wird 2 min nach der Glukosestartinjektion erreicht ( $< 12$  Jahre  $73,8 \pm 77,3 \mu\text{E/ml}$

$\geq 12$  Jahre  $82,8 \pm 9,7 \mu\text{E/ml}$ ). Auf eine »insensitive« Phase erfolgt ab 30. min eine kontinuierliche Insulinfreisetzung mit Erreichen des zweiten Maximums zwischen der 90. bis 120. min und danach ein Abfall auf die Ausgangswerte (Abb. 2). Die glukosestimulierte Insulinsekretion sowohl nach oraler, als auch nach intravenöser Gabe, zeigte statistisch signifikante Altersdifferenzen. Kinder in der Präpubertät vor dem 12. Lebensjahr hatten eine signifikant geringere Insulinfreigabe, bzw. radioimmunologisch bestimmbare Insulinaktivität im peripheren Blut, als Kinder nach dem 12. Lebensjahr. Die Flächenwerte beider Teste können der Tabelle entnommen werden.

Um einen möglichen Pubertätseinfluß in der Altersklasse 12 Lebensjahre auszuschließen, berechneten wir die radioimmunologischen Insulinmittelwerte bei Kindern von 10 Jahren ( $n = 8$ ) und 13,2 Jahren ( $n = 12$ ). Die vorher beschriebenen Altersdifferenzen der



TABELLE IV

Mittelwerte  $\pm$  SEM der absoluten Blutglukoseflächen (ng/100 ml . min), des 150 min-Wertes (mg/100 ml) und der Grenzbereiche beim Kontrollkollektiv gesunder Schulkinder zweier Altersklassen

Testart	Beurteilungskriterium	< 12 Lebensjahre	$\geq$ 12 Lebensjahre	SD-Bereich
oGTT	F-BG <sub>abs</sub> 0-30 min	2519,5 $\pm$ 121,0	2593,0 $\pm$ 133,8	1 SD 3100 2 SD 3600
	F-BG <sub>abs</sub> 30-120 min	7113,2 $\pm$ 296,3	05,0 $\pm$ 391,7	1 SD 9 000 2 SD 15 000
GIT	F-BG <sub>abs</sub> 60-120 min	9176,2 $\pm$ 796,1	9626,0 $\pm$ 597,9	1 SD 12 000 2 SD 14 200
	BG-Wert 150 min	46,5 $\pm$ 5,3	54,7 $\pm$ 4,2	1 SD 70 2 SD 90

TABELLE V

Mittelwerte  $\pm$  SEM der IRI-Flächen ( $\mu$ E/ml . min) und Angabe von Perzentilbereichen für beide Stimulationstests beim gesunden Kontrollkollektiv von Schulkindern zweier Altersklassen

Testart	Beurteilungskriterium	< 12 Lebensjahre	t-Test	$\geq$ 12 Lebensjahre
oGTT	F-IRI <sub>abs</sub> 0-30 min	1087,5 $\pm$ 99,3	p < 0,01	1637,5 $\pm$ 111,3
	Perzentil 0,1-0,9	600-1600		1000-2500
GIT	F-IRI <sub>abs</sub> 30-120 min	2671,1 $\pm$ 273,3	p < 0,01	4991,3 $\pm$ 372,2
	Perzentil 0,1-0,9	1400-4800		2500-7000
GIT	F-IRI <sub>reakt</sub> 0-5 min	162,8 $\pm$ 25,2	n. s.	200,4 $\pm$ 28,2
	Perzentil 0,1-0,9	60-350		60-350
GIT	F-IRI <sub>reakt</sub> 30-120 min	2088,7 $\pm$ 470,0	p < 0,01	4726,0 $\pm$ 549,9
	Perzentil 0,1-0,9	200-4800		1900-8000



IRI-Meßwerte im peripheren Blut der gesunden Kontrollgruppe waren gleichfalls statistisch signifikant zu sichern. Für den Glukoseinfusionstest ergaben sich folgende Flächenwerte: 10 Jahre  $F-IRI$  30–120 min  $1770,0 \pm 427,0 \mu E/ml \cdot min$  und 13,2 Jahre  $4606,3 \pm 678,2 \mu E/ml \cdot min$  ( $p < 0,01$ ). Die IRI-Mittelwerte der Testzeitpunkte 5, 15, 30, 60, 90, 120 und 150 min waren gleichfalls statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Die IRI-Mittelwerte der Testzeitpunkte 5, 15, 30, 60, 90, 120 und 150 min waren gleichfalls statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) different. Zum Vergleich mit der Abb. 2 die IRI-Mittelwerte dieser genannten 7 Testzeiten in der Reihenfolge: 10 Jahre (mit 5 min beginnend und bei 150 min endend) 49,8; 35,3; 32,6; 47,3; 47,6; 40,6; 23,0  $\mu E/ml$  und 13,2 Jahre 81,1; 66,0; 60,8; 84,7; 92,8; 89,0; 44,7  $\mu E/ml$ .

Die basalen STH-Werte ( $< 12$  Jahre  $2,83 \pm 0,8 ng/ml$ ;  $\geq 12$  Jahre  $5,27 \pm 3,4 ng/ml$ ), der durch die Venenpunktion streßinduzierte Anstieg des Wachstumshormons auf  $8,8 \pm 3,5 ng/ml$  bzw.  $11,6 \pm 2,6 ng/ml$  und der wei-

tere Hormonverlauf unter intravenöser Glukoseinfusion waren bei den älteren Kindern nicht im Sinne eines Altersganges statistisch erhöht. Nach dem Initialanstieg während der Vorperiode führte die Hyperglykämie zur STH-Depression bis zur 30. min und, mit zunehmender Blutzuckernormalisierung bzw. Erreichung hypoglykämischer Werte, zu reaktivem Wiederanstieg über die Werte zu Testbeginn hinaus.

Einen signifikanten Altersgang zeigten auch die beiden Fettstoffwechselparameter FFS und Glyzerin: Die FFS-Basalwerte ergaben bei den jüngeren Kindern ( $n = 25$ ;  $0,47 \pm 0,03 mval/l$ ) gegenüber den älteren Kindern ( $n = 29$ ;  $0,35 \pm 0,02 mval/l$ ) statistisch signifikant erhöhte Werte ( $p < 0,01$ ). Während der Testverläufe war der poststimulatorische Wiederanstieg beider Fettparameter (Zeitpunkt 150 min beim oGTT und 180 min beim GIT) bei Kindern in der Präpubertät gegenüber älteren Kindern statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) verstärkt. Die Abb. 3 zeigt den Verlauf bei intravenöser Glukoseinfusion.

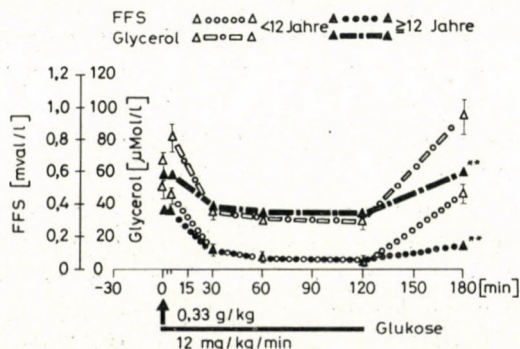


ABB. 3. Verhalten von freien Fettsäuren und Glyzerin bei zwei Altersklassen gesunder Schulkinder nach dem GIT. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \* \*



Für Cholesterin, TG und Gesamtlipide wurden die folgenden Mittelwerte  $\pm$  SEM bei 35 gesunden Schulkindern von 8—15 Jahren errechnet: Cholesterin  $156,9 \pm 5,1$  mg/100 ml; TG  $0,899 \pm 0,05$  mMol/l, und Gesamtfette  $459,9 \pm 17,8$  mg/100 ml.

*Stoffwechselbefunde bei Kindern diabetischer Mütter.* Im Schulalter zwischen 5 und 16 Jahren konnten von 294 Kindern auswertbare und vollständige Glukosebelastungsbefunde erhalten werden. Bei normgewichtigen Kindern diabetischer Mütter mit ungestörter Glukosetoleranz wurden, wie bei der anammestisch gesunden Kontrollgruppe, statistisch signifikante Altersunterschiede der basalen und stimulierten Insulinsekretion und des Fettmetabolismus festgestellt. Unterhalb des 12. Lebensjahres waren die basalen Insulinmittelwerte ( $26,8 \pm 1,4$   $\mu$ E/ml;  $n = 185$ ) signifikant niedriger als in der Pubertätszeit ( $29,9 \pm 1,7$   $\mu$ E/ml;  $n = 97$ ;  $p < 0,01$ ). Auch die Nüchternwerte der FFS ( $< 12$  Jahre  $0,482 \pm 0,03$  mval/l;  $\geq 12$  Jahre  $0,354 \pm 0,02$  mval/l;  $p < 0,01$ ) zeigten bei normaler Glukosetoleranz den vorher beschriebenen Altersunterschied. Gleichfalls war die stimulierte Insulinsekretion, ausgedrückt als IRI-Fläche unter der Kurve, bei beiden Stimulationstesten und der Wiederanstieg von FFS und Glycerin bei den Nachkommen diabetischer Mütter mit ungestörter Glukosetoleranz in gleicher Weise wie bei der Kontrollgruppe statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,01$ ) altersdifferent.

*Oraler Glukosetoleranztest.* Entsprechend den genannten Beurtei-

lungskriterien für die Glukosetoleranz zeigten 107 Kinder (66%) normale, 26 Kinder (16%) im Grenzbereich befindliche und 30 Kinder (18%) pathologische KH-Toleranzen. Bei Übergewicht und Adipositas (Körpergewicht größenbezogen  $> SD$  eines repräsentativen Vergleichskollektivs der DDR [34]) waren unter 27 Kindern 5 pathologische Testausfälle.

*Kinder mit normaler Glukosetoleranz.* Bei hereditär diabetisch belasteten unter 12jährigen Kindern mit normaler Glukoseverwertung wurden im Vergleich zur altersentsprechenden Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöhte stimulierte Insulinmittelwerte im peripheren Blut gefunden:  $F-IRI_{abs}$ , 30—120 min  $3927,2 \pm 285,7$   $\mu$ E/ml  $\cdot$  min;  $p < 0,05$ . 28% der Kinder sind nach den Kriterien für die Insulinflächenwerte dem Typ der high-secretion zuzuordnen. In solchen Fällen war auch der IRI-Basalspiegel statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) erhöht. In dieser Altersgruppe wurden bei 6 Kindern (10%) der Typ einer low-response und bei 8 Kindern (13%) eine verzögerte Insulinsekretion festgestellt.

In der Altersgruppe über 12 Jahre ließen sich lediglich statistisch nicht zu sichernde Tendenzen zu erhöhten IRI-Werten bei normaler KH-Toleranz erkennen, obgleich auch hier 1/3 der Kinder entsprechend den Beurteilungskriterien den Typ der high-response zeigten. In beiden Altersgruppen waren im statistischen Kollektiv die BG-Nüchternwerte gegenüber der Kontrollgruppe statistisch erhöht ( $p < 0,01$ ).



Kinder mit grenzgestörter und pathologischer KH-Toleranz. Bei beiden Formen abnormaler KH-Verwertung waren keine altersdifferenten IRI-Basalspiegel mehr feststellbar ( $< 12$  Jahre  $27,3 \pm 2,0 \mu\text{E/ml}$  und  $26,8 \pm 2,7 \mu\text{E/ml}$ ). Die Nüchternwerte der FFS waren in beiden Altersgruppen gegenüber der »Norm« des Kontrollkollektivs erhöht ( $< 12$  Jahre  $0,56 \pm 0,04 \text{ mval/l}$  und  $\geq 12$  Jahre  $0,44 \pm 0,03 \text{ mval/l}$ ), eine statistische Sicherung wurde bei einem t-Wert von 1,96 knapp verfehlt. Normgewichtige Kinder mit abnormaler Glukosetoleranz hatten im Vergleich zum Kontrollkollektiv statistisch signifikant erhöhte Gesamtfettwerte ( $543,5 \pm 19,1 \text{ mg/100 ml}$  gegenüber  $459,9 \pm 19,1 \text{ mg/100 ml}$ ;  $p < 0,01$ ).

Der Trend zur glukosestimulierten Insulinhypersekretion blieb bei grenzgestörter und pathologischer Glukosetoleranz im jüngeren Alter bestehen. Bei pathologischen BG-Verhältnissen (Abb. 4) sind die absolute IRI-

Fläche 30—120 min ( $4033,5 \pm 555,2 \mu\text{E/ml} \cdot \text{min}$ ) und der 60-min Wert ( $54,3 \pm 7,4 \mu\text{E/ml}$ ), und bei Störungen im borderline-Bereich nur die IRI-Mittelwerte der Testzeitpunkte 90 min und 120 min, mit  $p < 0,05$  gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Bei krankhafter Glukoseverwertung kommt die Neigung zu verzögerter Insulinsekretion zum Ausdruck, das Maximum wird erst im Mittel nach 60 min erreicht.

Die Anstiege der FFS gegen Stimulationsende (150 min) fehlen bei beiden Formen abnormaler Glukoseverwertung ( $p < 0,05$ ), und die BG-Basalwerte lagen signifikant über den Ruhewerten des Vergleichskollektivs ( $p < 0,01$ ). Abb. 5 zeigt das FFS-Verhalten. Bei Kindern über dem 12. Lebensjahr wurden keine signifikant erhöhten Insulinflächenwerte im statistischen Kollektiv gefunden. Der high-Sekretionstyp ging bei pathologischer Glukosetoleranz auf 20% zurück. Auffallend blieb aber, daß eine

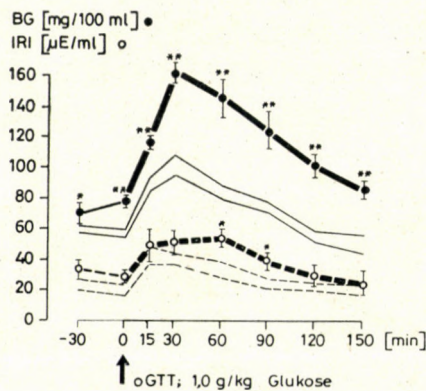


ABB. 4. Blutglukoseverhalten und Insulinsekretion nach dem oGTT bei Kindern diabetischer Mütter ( $< 12$  Jahre) mit pathologischer Glukosetoleranz ( $n=10$ ). Dünne Linien: SEM-Bereich der gleichaltrigen Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \* \* und  $p < 0,05$  \*



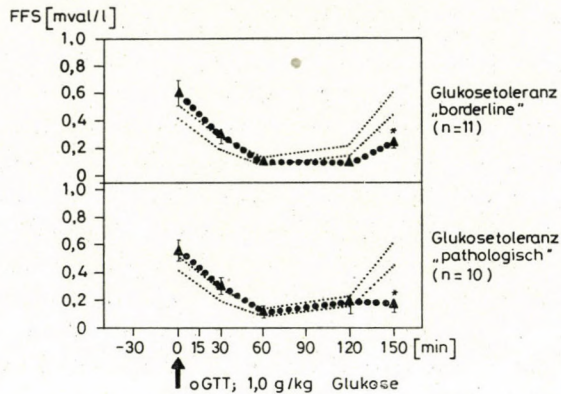


ABB. 5. FFS-Verhalten nach dem oGTT bei Kindern diabetischer Mütter (< 12 Jahre). Dünne Linien: SEM-Bereiche des gleichaltrigen Kontrollkollektivs. Statistische Signifikanz  $p < 0,05$  \*

Insulin-low-response in beiden Altersgruppen zusammen nur mit einer Frequenz von 8–9%, im Vergleich zu 7% bei normaler KH-Toleranz, feststellbar war. Bei den älteren Kindern sind neben erhöhten BG-Basalspiegeln ( $p < 0,01$ ) auch verminderte FFS-Depressionen zu den Testzeitpunkten 30 min ( $p < 0,05$ ) und 60 min ( $p < 0,01$ ) gefunden worden.

**Glukoseinfusionstest.** Die beim Vergleichskollektiv erarbeiteten quantitativen Unterschiede der Insulinsekretion und des Verhaltens der Fettstoffwechselfparameter waren bei den Kindern diabetischer Mütter mit normaler Glukosetoleranz auch unter den Testbedingungen der intravenösen Glukoselangzeitinfusion signifikant erkennbar ( $F-IRI_{\text{reakt.}}$  30–120 min und Mittelwerte 5, 15, 60, 90, 120 min  $p < 0,01$  geringer bzw. vermindert unterhalb von 12 Jahren). Auch die poststimulatorischen Wiederanstiege von FFS und Glycerin nach Infusionsende zwischen 120 min und 180 min

waren im jüngeren Alter statistisch signifikant verstärkt ( $p < 0,01$ ).

Unter 131 getesteten Kindern diabetischer Mütter sahen wir bei Normgewicht 9 (7%) Glukosetoleranzen im Grenzbereich und 10 (8%) pathologische Verläufe.

**Kinder mit normaler Glukosetoleranz.** Die Insulinsekretion bei Probanden mit unauffälliger Glukoseverwertung ging in beiden Altersklassen zu 25% mit einem Hypersekretionstyp (Abb. 6) einher, ohne daß Abnormalitäten im Fettmetabolismus vorlagen. Im statistischen Gesamtkollektiv der unter 12jährigen Kinder ließ sich nur die IRI-Reaktion über den gesamten Testzeitraum ( $F-IRI_{\text{reakt.}}$  0–180 min  $5592,8 \pm 491,5 \mu\text{E/ml} \cdot \text{min}$ ;  $p < 0,05$ ) signifikant sichern. Bei Kindern über dem 12. Lebensjahr war weder eine statistische Erhöhung von Mittelwerten, noch von IRI-Flächenwerten erkennbar, obgleich auch hier 25% der Kinder einen Insulin-Hypersekretionstyp zeigten.



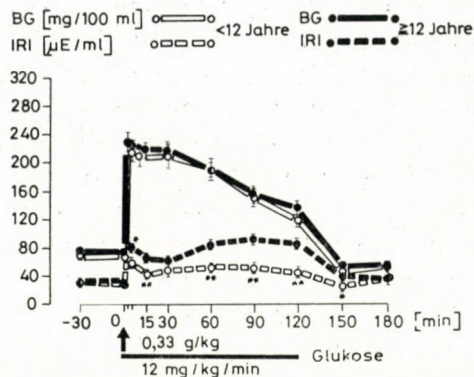


ABB. 6. Blutglukoseverlauf und Insulinsekretion nach dem GIT bei Kindern diabetischer Mütter (< 12 Jahre) mit normaler KH-Toleranz und Insulin-high-response (n=16). Dünne Linien: SEM-Bereich des gleichaltrigen Kontrollkollektivs. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \*\* und  $p < 0,05$  \*

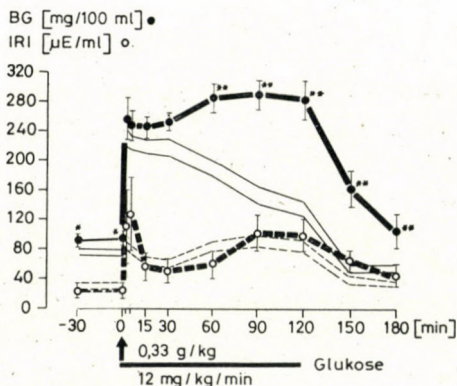


ABB. 7. Blutglukoseverlauf und Insulinsekretion nach dem GIT bei Kindern diabetischer Mütter ( $\geq 12$  Jahre) mit pathologischer KH-Toleranz (n=5). Dünne Linien: SEM-Bereich des gleichaltrigen Kontrollkollektivs. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \*\* und  $p < 0,05$  \*

Eine Insulin-low-response kam nur bei 1% und eine Sekretionsverzögerung bei 2% der Kinder mit hereditärer Diabetesbelastung vor.

*Kinder mit grenzgestörter und pathologischer KH-Toleranz.* Pathologische Glukosetoleranz war bei Kindern diabetischer Mütter im Alter unter 12 Jahren gegenüber gleichaltrigen Kontrollkindern mit statistisch signifikant erhöhter Insulinsekretion über

dem gesamten Testzeitraum 0–180 min oder der IRI-Fläche des Kriteriums 30–120 min ( $F-IRI_{reakt. 30-120} 6225,0 \pm 3735,0 \mu E/ml \cdot min$ ;  $p < 0,05$ ) und im Alter über 12 Jahren mit signifikant erhöhter Insulinfreigabe in der letzten Testphase ( $F-IRI_{reakt. 120-180} 2739,0 \pm 438,4 \mu E/min \cdot ml$  gegenüber  $1179,0 \pm 184,2 \mu E/ml \cdot min$  des Kontrollkollektivs;  $p < 0,01$ ) verbunden (Abb. 7).



Die BG-Basalwerte waren in beiden Lebensaltern bei pathologischer Glukosetoleranz gegenüber der Vergleichsgruppe gesunder Schulkinder statistisch signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ).

Die Parameter des Fettmetabolismus zeigten bei Glukoseverwertungsstörungen im Grenzbereich Auffälligkeiten: Über dem 12. Lebensjahr waren die Wiederanstiege der FFS zwischen 120 und 180 min ( $0,031 \pm 0,01$  mval/l im Vergleich zu  $0,139 \pm 0,02$  mval/l des Kontrollkollektivs;  $p < 0,0 < 0,01$ ) und in der Präpubertätsaltersgruppe Kinder diabetischer Mütter die Anstiege von FFS Glycerin zum Stimulationsende (FFS 180 min  $0,080 \pm 0,06$  mval/l; Glycerin 180 min  $0,027 \pm 0,004$  mMol/l im Vergleich zu den altersentsprechenden Normwerten von  $0,406 \pm 0,06$  mval/l und  $0,094 \pm 0,01$  mMol/l;  $p < 0,01$ ) statistisch signifikant vermindert. Nach dem 12. Lebensjahr waren bei pathologischer Glukosetoleranz identische signifikante Verzögerungen des poststimulatorischen Anstiegs beider Fettmetabolite ( $p < 0,01$  für FFS und  $p < 0,05$  für Glycerin) und vor dem 12. Lebens-

jahr eine verminderte Glycerin-depression zum Zeitpunkt 60 min ( $p < 0,01$ ) diagnostizierbar.

**Wachstumshormon.** Auswertungen der STH-Sekretionsmuster erbrachten den Befund paradoxen Anstieges der Werte bis 30 min nach Beginn der Glukoseinfusion (STH 30 min  $17,7 \pm 4,3$  ng/ml im Vergleich zu  $3,3 \pm 0,7$  ng/ml der Kontrollgruppe beider Altersklassen;  $p < 0,01$ ) bei 8 von 48 Kindern. Diese Kinder hatten Insulinsekretions- und BG-Verhalten im Normbereich der Kontrollgruppe. Damit war außerdem, im Vergleich zu den gesunden Schulkindern ohne nachweisbare Diabetesbelastung, ein statistisch signifikant geringerer hypoglykaemieprovozierter STH-Anstieg zum Testende (180 min) verbunden ( $p < 0,05$ ; Abb. 8).

Ein weiterer Zusammenhang zwischen Wachstumshormon und Glukosestoffwechsel deutete sich durch den statistisch signifikant vermehrten streßinduzierten STH-Anstieg während der Testvorperiode (—30 min bis 0 min) bei diabetisch belasteten Kindern mit gestörter Glukosetole-

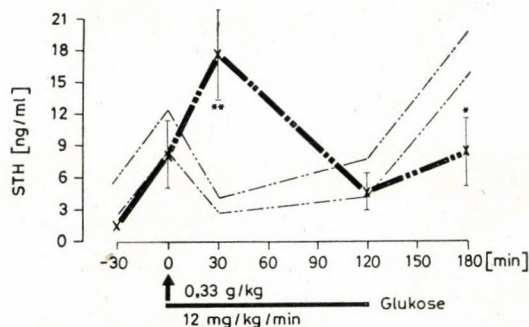


ABB. 8. »Paradoxes« STH-Verhalten bei Kindern diabetischer Mütter mit normaler KH-Toleranz und »normaler« Insulinsekretion (5,3—14,1 Jahre;  $n=8$ ). Dünne Linien: SEM-Bereich der Kontrollgruppe 8—15 Jahre. Statistische Signifikanz  $p < 0,01$  \* \* und  $p < 0,05$  \*



ranz (STH 0 min  $15,1 \pm 4,5$  ng/ml), im Vergleich zu Kindern diabetischer Mütter mit »normaler« Glukosetoleranz (STH 0 min  $4,9 \pm 0,8$  ng/ml;  $p < 0,01$ ), an. Im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv (STH 0 min  $10,4 \pm 2,1$  ng/ml) ist der Wert bei Kindern diabetischer Mütter mit gestörter KH-Toleranz allerdings nicht signifikant erhöht.

### DISKUSSION

*Normwertproblematik.* Unter Ruhebedingungen und unter Stoffwechselprovokationstesten wurde bei gesunden kindlichen Probanden ein quantitativ altersdifferentes Verhalten verschiedener Stoffwechselfparameter vorgestellt. Daraus läßt sich für die diagnostische Beurteilung dieser Stoffwechselgrößen im Kindesalter die Notwendigkeit zu altersgetrennter Bewertung ableiten. Die statistisch signifikante Zunahme der Insulinsekretionskapazität mit zunehmendem Alter und die Differenzen im Fettmetabolismus nach oralen und intravenösen Glukosestimulationen werden von uns ursächlich mit der charakteristischen Änderung der vegetativen Tonuslage während der kindlichen Entwicklung, mit im Verlaufe des Wachstums ansteigendem pankreatischen Insulingehalt und mit in der »Peripherie« liegenden Faktoren in Verbindung gebracht (eingehende Diskussion bei [3]).

*Befunde bei Kindern diabetischer Mütter.* In der Gesamtpopulation bis zum 15. Lebensjahr findet man eine Diabeteshäufigkeit von 1 : 2500 bis 1 : 5000 oder etwa 0,03% [4], unter

kindlichen Nachkommen juvenil diabetischer Mütter dagegen eine 20-fach größere. Eigene anamnestiche Erhebungen erbrachten unter rund 2000 von Diabetikerinnen geborenen Kindern des Karlsburger Materials 15 insulinabhängige, kindliche Diabetiker mit einem Erkrankungsalter zwischen 1,1 und 14 Jahren. Einen wesentlichen Einfluß auf die Manifestationsfrequenz haben, nach Literaturangaben, das mütterliche Manifestationsalter [14] und, im Vergleich zum Vater, die Mutter überhaupt [49]. Die Chance gesund zu bleiben, verschlechtert sich bei Kindern zweier diabetischer Eltern [14].

Als Arbeitshypothese sei es erlaubt, aus der bevorzugten Diabetesmanifestation der Kinder diabetischer Mütter, möglicherweise infolge kombinierter genetischer und pränataler, funktioneller Überlastung des B-Zellsystems (eigene Befunde dazu bei [2]), die vermehrte Existenz prämanifester Diabetesstadien in diesem Lebensalter abzuleiten. Am Ende der Entwicklungskette steht in jedem Fall die B-Zellsuffizienz mit Insulindefizit [13, 19]. Inwieweit die Zwischenstrecke prä-mellitärer Erkrankungsformen bei Kindern mit den üblichen Provokationstesten einer diagnostischen Erfassbarkeit zugänglich ist, bleibt zu klären.

Vergleichbare Untersuchungen an Kindern diabetischer Mütter sind schon mehrfach unternommen worden. Fast ausschließlich handelt es sich um isolierte Studien der Glukosetoleranz kleinerer Probandengruppen bis in das Erwachsenenalter hinein und ohne



Einschluß von Hormonmessungen [22]. Die Frequenz pathologischer Glukoseverläufe, bzw. das Auftreten eines asymptomatischen Diabetes, lag vergleichbar zu unseren Untersuchungen zwischen 14—20%. Auch bei genetisch lediglich durch Geschwister oder andere Verwandte diabetisch belasteten Kindern konnten teils ähnliche [6, 18, 26], teils der Norm entsprechende Befunde erhoben werden [16, 44]. Nur bei der Adipositas wird auch im Kindesalter, infolge vermehrt abnormaler KH-Toleranz, am Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus nicht gezweifelt [12]. Teilweise wurden auch Kortisol-Glukosetoleranzteste vorgenommen [26] und ein erhöhter Prozentsatz von Störungen gefunden. Andererseits wird die Aussagekraft zusätzlicher Kortikoidgaben ungünstig eingeschätzt [47]. Befunde von Insulinsekretionsstudien hereditär diabetisch belasteter Kinder sind, infolge der großen biologischen Variabilität der Insulinmeßwerte, bereits bei gesunden Kindern [7, 40], schwierig zu interpretieren. Bislang wurde nach unserer Kenntnis aber dem Umstand altersdifferenter pankreatischer Insulinabgabe wenig Beachtung geschenkt.

Identisch mit den Befunden bei hereditär nicht diabetisch belasteten Vergleichskindern konnten wir bei den Nachkommen diabetischer Mütter im Stadium ungestörter KH-Toleranz signifikant altersdifferente Insulinsekretionswerte demonstrieren. Diese Beziehung ging bei pathologischer Glukosetoleranz verloren. Eine positive Korrelation zwischen Basalspiegel und

reaktivem IRI-Anstieg bestand wie bei Erwachsenen [36].

Ziemlich einheitlich wird in den letzten Jahren bei Kindern die Insulinhyperresponse bei gestörtem Glukosestoffwechsel frühen Stadien des asymptomatischen Diabetes mellitus zugeordnet und bei ungestörter Glukoseverwertung ein »early« oder »possible chemical diabetes«, vergleichbar etwa dem latenten Diabetesstadium der WHO-Definition, angenommen [18, 24, 27, 39]. Möglicherweise haben wir es hier mit einem hormonellen Kompensationsversuch metabolisch bereits vorhandener Störungen zu tun, die mit den gegenwärtigen diagnostischen Methoden nicht erfaßbar sind. Auch eine genetisch verankerte Hyperreaktivität [48] kann als Erklärungsmöglichkeit für die high-response nicht völlig ausgeschlossen werden. Andererseits könnten hypothalamische Differenzierungsstörungen während der Entwicklung (maternell induzierte fetale Hyperinsulinämie bei mütterlichem Diabetes mellitus) durch Umstellung zentraler Regelkreise eine erhöhte Insulinbereitstellung im späteren Leben bewirken [17].

Verzögerte und verminderte Insulinfreisetzungen bei hereditär diabetisch belasteten Kindern sind selten beschrieben worden [10, 44]. Im Erwachsenenalter ist eine Insulin-low-reponse, insbesondere eine verminderte erste Sekretionsphase, nach Literaturangaben eher ein Hinweiszeichen für den »Prädiabetes« und, noch charakteristischer, bei gestörter KH-Verwertung zu finden ([9] u. a.). Sicherlich kommt es sehr darauf an, in



welchem möglichen prä-mellitären Diabetesstadium man sich befindet, wie stark die Verschiebung der Dosis-Wirkungsbeziehung am Glukoserezeptor bereits ist [11] und wie weit die gesamte »Peripherie« noch zur Kompensation fähig ist. Letztlich nimmt dann die Sekretionsleistung der B-Zelle bei der Entwicklung eines juvenilen Diabetes progressiv ab, eine pathologische low-response wird sichtbar [13, 19].

In Kindesalter wurde wegen der einfachen Durchführbarkeit zumeist der orale Glukosetoleranztest gewählt. Vergleichbare Untersuchungen mittels Glukoseinfusionen liegen in diesem Lebensalter nur wenig vor. CERA-SI und LUFT [10] sahen bei ähnlichen Infusionstesten an 29 Kindern mit diabetischer Familienanamnese, wie von ihnen mehrfach bei Erwachsenen beschrieben, in 25% der Fälle eine verzögerte und verminderte Insulinfreisetzung, während bei unseren eigenen Untersuchungen und auch von DRASH [18] die Hyperinsulinämie bei noch ungestörtem Glukosestoffwechsel als diagnostisches Frühzeichen des Diabetes herausgestellt wurden.

Verminderte und verzögerte Insulinsekretion war bei unseren intravenösen Testen unter 2% gefunden worden; insbesondere sahen wir keine Verringerung der ersten Sekretionsphase, sondern eher eine nicht signifikante Verstärkung. Eine Insulin-low-response bei normal ausfallendem oGTT kam mit einer Frequenz von 7% und eine Sekretionsverzögerung mit 14% vor. Bei abnormaler KH-Verwertung waren beide Formen zusammen beim oGTT mit 20% vertreten. Die späteren

prä-mellitären Diabetesstadien sind auch im intravenösen Test durch ein progredientes Nachlassen der Insulinsekretionsleistung gekennzeichnet [28]. Die teilweise statistisch signifikante Hyperinsulinämie bei grenzgestörter und pathologischer KH-Toleranz unserer Probanden ist bei Berücksichtigung der hohen Blutglukosewerte, bereits Zeichen eines relativen Insulindefizits.

Auf ein paradoxes Verhalten der Wachstumshormonsekretion bei fast 1/5 der Kinder diabetischer Mütter mit Normwerten der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion und auf den statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen streßinduziertem STH-Anstieg und der Glukosetoleranz möchten wir aufmerksam machen. Den Einfluß der STH-Erhöhung zu Testbeginn auf die Art der KH-Toleranz bei Kindern hatten LUNDBAEK und Mitarb. [30] bereits 1972 erkannt. Beim juvenilen Diabetes mellitus und vereinzelt auch beim »Prädiabetes« [5, 42] sind erhöhte Spiegel nach verschiedenen Stimulationen, insbesondere unter einer Hyperglykämie, gesehen worden. Diese statistisch signifikanten STH-Anstiege, trotz Hyperglykämie bei Fehlen weiterer metabolischer Abnormitäten, könnten durchaus ein weiteres diagnostisches Frühzeichen gestörter intrazellulärer energetischer Regulation sein. Die Glukose ist physiologisch ein potenter Depressor der STH-Sekretion [41]; bei unserem gesunden Kontrollkollektiv wurde auch kein abnormales Verhalten registriert. Das Wachstumshormon spielt infolge seiner dualistischen Funk-



tion bei der Blutzuckerhomöostase [29] und Akkumulation von Körperenergiequellen [23] eine wichtige Rolle. Mehrere Autoren nehmen daher an, daß STH an der Pathogenese des Diabetes mellitus beteiligt ist [45, 51] und möglicherweise erst bei genetischer Diabetesbelastung diabetogen wirkt [1, 29].

Die Auffälligkeiten im Fettsäuremetabolismus nach dem oGTT bei unseren Kindern wurden auch von anderen Autoren bei Erwachsenen beschrieben [7, 25], meist aber als diagnostisch wenig aussagekräftig geachtet. Im Kindesalter liegen nur wenige vergleichbare Untersuchungen mit sich widersprechenden Ergebnissen vor. Teils wurden ähnliche Veränderungen wie die von uns beobachteten beschrieben [18, 50], teils wurde die Aussagekraft zusätzlicher FFS-Bestimmungen ungünstig beurteilt [35, 44]. Erst Verlaufsbeobachtungen können die diagnostische Wertigkeit von Fettparametern bei Kindern klären. Für beide Metabolite kann eine Bereicherung der eigentlichen Frühdiagnostik des Diabetes nicht erwartet werden, da typische Veränderungen erst bei Abnormitäten des BG-Verhaltens eintreten.

Relativ spät sahen wir auch bei intravenösen Glukoseinfusionstesten signifikante Störungen im Verlauf beider Fettparameter, erst bei pathologischer oder grenzgestörter KH-Toleranz wurden verminderte poststimulatorische Wiederanstiege oder erhöhte Mittelwerte zu verschiedenen Testzeitpunkten festgestellt.

\*

Die Untersuchungen wurden im Rahmen des Forschungsprojektes »Diabetes mellitus« unter der Projektleitung von Herrn OMR Professor Dr. sc. med. H. BIBERGEL in der Klinischen Forschungsabteilung (Leiter: Dr. sc. med. D. MICHAELIS) des Zentralinstituts für Diabetes »Gerhardt Katsch« Karlsburg durchgeführt. Für die freundliche Unterstützung möchte ich den Genannten besonders danken.

## LITERATUR

1. AKERBLOM, H. K., MARTIN, I. M., GARAY, G. L., MOSCARELLO, M. A.: Experimental hyperosmatropism. II. Metabolic effects in rats bearing the M+T—W 15 tumor. *Horm. Metab. Res.* **4**, 15 (1972).
2. AMENDT, P., ZIEGLER, M., MICHAELIS, D., WULFERT, P.: Relationen zwischen Insulinsekretion und Glukosestoffwechsel bei Neugeborenen stoffwechselfeinder, diabetischer und gestosekranker Mütter. *Endokrinologie* **63**, 66 (1974).
3. AMENDT, P., MICHAELIS, D., WULFERT, P., HEINKE, P.: Die Diagnostik prä-mellitärer Diabetesstadien im Kindesalter. I. Mitteilung. Das Normverhalten von Blutglukose, Insulin, freien Fettsäuren und Glycerin unter oralen und intravenösen Glukosebelastungen. *Dtsch. Gesundheitswes.* **29**, 1398 (1974).
4. BEARDMORE, M., REID, J. J.: Diabetic children. *Brit. med. J.* **2**, 1383 (1966).
5. BODEN, G. S., SOELDNER, J. S., GLEASON, R. E., MARBLE, A.: Elevated serum growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tolbutamide and glucose. *J. clin. Invest.* **47**, 729 (1968).
6. BURKEHOLDER, I. N., PICKENS, I. M., WOMACK, W. N.: Oral glucose tolerance test in siblings of children with diabetes mellitus. *Diabetes* **16**, 156 (1967).
7. CAMERINI-DAVALOS, R. A., OPPERMAN, W., VELASCO, C., COLE, H. S.: Abnormalities at the stage of chemical asymptomatic diabetes. *Metabolism* **22**, 219 (1973).
8. CASTRO, A., SCOTT, J. P., GRETTE, D. P., MACFARLANE, D., BAILEY, R. E.: Plasma insulin and glucose responses of healthy subjects to varying glucose loads during three-hour oral glucose tolerance tests. *Diabetes* **19**, 842 (1970).



9. CERASI, E., LUFT, R.: Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response? *Acta endocr. (Kbh.)* **55**, 330 (1967).
10. CERASI, E., LUFT, R.: The occurrence of low insulin response to glucose infusion in children. *Diabetologia* **6**, 85 (1970).
11. CERASI, E., LUFT, R., EFFENDIC, S.: Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects. A glucose dose-response study. *Diabetes* **21**, 224 (1972).
12. CHIUMELLO, G., DEL GUERICO, M. I., CARNELUTTI, M., BIDONE, G.: Étude de la fonction beta-pancréatique dans l'obésité essentielle de l'enfant. *Helv. paediat. Acta* **23**, 45 (1968).
13. CHIUMELLO, G., DEL GUERICO, M. I., CARNELUTTI, M., BIDONE, G.: Relationship between obesity, chemical diabetes, and beta-pancreatic function in children. *Diabetes* **18**, 238 (1969).
14. COOKE, A. M., FITZGERALD, M. F., MALINS, J. M., PYKE, D. A.: Diabetes in children of diabetic couples. *Brit. med. J.* **2**, 674 (1966).
15. DESCHAMPES, I., LESTRADET, H.: L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez les frères et sœurs d'enfants diabétiques. *Arch. franç. Pédiat.* **25**, 761 (1968).
16. DOST, F. H., GLADTKE, E., HATTINGBERG, H. W., RIND, H.: Biokinetische Normwerte bei intravenösen Glukosebelastungen. *Klin. Wschr.* **46**, 503 (1968).
17. DÖRNER, G.: Zur Bedeutung prae- und perinataler Umweltbedingungen für die postnatale Regulation neuroendokriner Systeme. *Endokrinologie* **61**, 107 (1973).
18. DRASH, A.: Chemical diabetes mellitus in the child. *Metabolism* **22**, 255 (1973).
19. DRASH, A., FIELD, J. B., GARCES, L. Y., KENNY, F. M., MINTZ, D., VASCES, A. M.: Endogenous insulin and growth hormone response in children with newly diagnosed diabetes mellitus. *Pediat. Res.* **2**, 94 (1968).
20. DUNCOMBE, W. G.: The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clin. chim. Acta* **9**, 122 (1964).
21. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F. H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitt.: Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode. *Klin. Wschr.* **44**, 262 (1966).
22. GARCIA, M. J., GLEASON, R. E., WHITE, P.: Serum insulin during oral glucose tolerance tests in offspring of one juvenile-diabetic parent. *Diabetes* **16**, 524 (1967).
23. GRUMBACH, M. M.: Growth hormone and growth. *Pediatrics* **37**, 245 (1966).
24. GUTHRIE, R. A., GUTHRIE, D. W., MURTHY, D. Y. N., JACKSON, R. L., LANG, J.: Standardization of the oral glucose tolerance test and the criteria for diagnosis of chemical diabetes in children. *Metabolism* **22**, 275 (1973).
25. HALES, C. N., RANDLE, P. J.: Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose, nonesterified fatty acids, and insulin during oral glucose tolerance tests. *Lancet* **1**, 790 (1963).
26. JACKSON, W. P., CAMPBELL, D. G., MARINE, N., MAJOR, V., SEEDAT, Y. K.: Triamcinolone-augmented glucose tolerance in offspring of diabetic couples. *Metabolism* **21**, 807 (1972).
27. JACKSON, R. L., GUTHRIE, R. A., MURTHY, D. Y. N., LANG, J.: The intravenous glucose tolerance test in chemical diabetes. *Metabolism* **22**, 247 (1973).
28. LAMBERT, A. K., LUYKES, Y., ZAHND, G. R.: Improvement of human growth hormone immunoassay using 125—I. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, **126**, 405 (1967).
29. LUFT, R., CERASI, E.: Human growth hormone as a regulator of blood glucose concentration and as a diabetogenic substance. *Diabetologie* **4**, 1 (1968).
30. LUNDBAEK, K., JOHANSEN, K., ORSKOV, H., SPEICH, E.: Anxiety, growth hormone and glucose tolerance in normal children. *Acta med. scand.* **192**, 539 (1972).
31. MARTIN, M. M., MARTIN, A. A. L.: Obesity, hyperinsulinism, and diabetes mellitus in childhood. *J. Pediat.* **82**, 192 (1973).
32. MASSMANN, W.: Kurze Mitteilung über die Bestimmung der Gesamtlipide im Serum. *Ärztl. Lab.* **13**, 351 (1967).
33. MICHAELIS, D., NEUMANN, I., LÜDTKE, E., JUTZI, E., MICHAEL, R., HILDMANN, W., BIBERGEIL, H.: Glukoseinduzierte Insulinsekretionsmuster bei Adipositas mit und ohne Kohlenhydrattoleranzstörungen. In: II. Intern. Donau-Symp. über Diabetes mellitus. Hrsg. v. I. MAGYAR u. A. BERINGER, Akademie-Verlag, Budapest 1971, S. 417—420.
34. OEMISCH, W.: Die Entwicklung der Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in der Deutschen Demokratischen Republik. Ergebnisse einer repräsentativen Untersuchung in den Jahren 1967/68. Akademie für Ärztliche Fortbildung, Berlin 1970.



35. PILDES, R. S.: Adult-onset diabetes mellitus in childhood. *Metabolism* **22**, 307 (1973).
36. PORTE, D. JR., BAGDADE, J. D.: Human insulin secretion: an integrated approach. *Ann. Rev. Med.* **21**, 219 (1970).
37. RABINOWITZ, D., ZIERLER, K. L.: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J. clin. Invest.* **41**, 2173 (1962).
38. REAVEN, D. M., REMEN, N., GREENBERG, R. E.: Rates of delivery of insulin into plasma in children with varying carbohydrate tolerance. *Pediatrics* **46**, 234 (1970).
39. ROSENBLOOM, A. L.: Criteria for interpretation of the oral glucose tolerance test in children and insulin response with normal and abnormal tolerance. *Metabolism* **22**, 301 (1973).
40. ROSENBLOOM, A. L., DRASH, A., GUTHRIE, R.: Chemical diabetes mellitus in childhood. Report of a conference. *Diabetes* **21**, 45 (1972).
41. ROTH, J. S., GLICK, S. M., YALOW, R. S., BERSON, S. A.: Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science* **140**, 987 (1963).
42. SONKSEN, P. H., SOELDNER, J. S., GLEASON, R. E., BODEN, G.: Abnormal serum growth hormone response in genetically potential-diabetic male patients with normal oral glucose tolerance: Evidence for an insulin-like action of growth hormone in vivo. *Diabetologie* **9**, 426 (1973).
43. SPAHN, U., HOBERT, I., PLENERT, W., PETRICH, E.: Zum Verhalten von Lipolyseparametern während einer Gewichtsreduktion bei adipösen Kindern. *Z. Kinderheilk.* **114**, 131 (1973).
44. STERKY, G., THORELL, J. I.: Early insulin response to glucose stimulation in siblings of juvenile diabetics. *Acta endocr. (Kbh.)* **73**, 721 (1973).
45. SCHATZ, H., MAIER, V., HINZ, M., SCHLEYER, M., NIERLE, C., PFEIFFER, E. F.: Lypolysis and function of pancreatic islets. III. Secretion and biosynthesis of insulin in isolated pancreatic islets of intact and hypophysectomized rats in the presence of growth hormone, corticotropin and human chorionic somatotropin in vivo. *Horm. Metab. Res.* **5**, 29 (1973).
46. SCHULTZ, B. B., PARRA, A.: Relationship between body composition and insulin and growth hormone responses in obese adolescents. *Diabetes* **19**, 492 (1970).
47. TATON, I., POMETA, D., CAMERINDAVALOS, R. A., MARBLE, A.: Genetic determinism to diabetes and tolerance to glucose. *Lancet* **2**, 1360 (1964).
48. WALKER, A. R. P., BERNSTEIN, R. E., DU PLESSIS, I.: Hyperinsulinaemia from glucose dose in South African Indian children. *S. Afr. med. J.* **46**, 1960 (1972).
49. WHITE, P.: Childhood diabetes. Its course, and influence on second and third generations. *Diabetes* **9**, 345 (1960).
50. WEBER, B., HELGE, H., SIHOMBING, G.: Plasmakonzentrationen von Insulin und freien Fettsäuren bei juvenilen Diabetikern nach Belastung mit Tolbutamid und Glukagon. *Arch. Kinderheilk.* **177**, 139 (1968).
51. YOUNG, F. G.: "Growth" and the diabetogenic action of anterior pituitary preparations. *Brit. med. J.* **2**, 897 (1941).
52. ZIEGLER, M., KARG, U., GENZ, J., JOHANSEN, G., MICHAEL, R., MICHAELIS, D.: Anwendung des Radioimmunoassays "Insulin" bei Insulinsekretionsstudien. VIII. Nuklearmedizinisches Symp., Reinhardtsbrunn 1971, S. 141.

Dr. sc. med. P. AMENDT

Zentralinstitut für Diabetes »Gerhardt Katsch«  
DDR-2201 Karlsburg