

Glukoseverwertung und Insulinsekretion beim Neugeborenen

Von

P. AMENDT, M. ZIEGLER und P. WULFERT

Zentralinstitut für Diabetes »Gerhardt Katsch«, Karlsburg, DDR

Eingegangen am 31. März 1977

Es werden basale und glukosestimulierte Konzentrationsverläufe von Glukose, Glyzerin, Insulin und Proinsulin bei Neugeborenen diabetischer, gestotischer und stoffwechselgesunder Mütter mitgeteilt. Neonaten von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes oder monosymptomatischer Gestose zeigten im Vergleich zu einer stoffwechselgesunden Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöhte basale Insulinmeßwerte. Neugeborene von Müttern mit einem insulinbehandlungspflichtigen Diabetes mellitus oder monosymptomatischer Gestose waren im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv durch signifikant vermehrte glukosestimulierte biphasische Insulinfreisetzung (sog. erste Sekretionsphase bis zur 30. Minute) charakterisiert. Die Glukoseverwertung dagegen war im Vergleich zu stoffwechselgesunden Neugeborenen vermindert. Daraus wurde geschlossen, daß die Hyperinsulinämie nicht als alleinige Ursache der Neonatalhypoglykämie Neugeborener diabetischer Mütter gelten kann. Das Maximum der Insulinämie war bei Nachkommen diabetischer Mütter positiv mit der Höhe des Leihiters diaplazentar permeierter Insulinantikörper korreliert.

Diese Ergebnisse belegen die Tatsache, daß die Glukoseansprechbarkeit der B-Zelle des Pankreas erst postnatal reift. Bei abnormem intrauterinem Milieu (Einfluß von Glukose, Aminosäuren, Ketokörpern, biogenen Aminen und Insulinantikörpern z. B.) resultiert eine pränatal induzierte funktionelle Aktivitätszunahme mit basaler und stimulierbarer Hyperinsulinämie.

Die anhaltende Zunahme des Bestandes an Diabeteskranken in fast allen Industriestaaten der Erde steht nicht nur im Zusammenhang mit vermehrter Streßexposition, Herz-Kreislauferkrankungen, Fettstoffwechselstörungen oder systematischen Früherfassungsaktionen, sie ist zu einem gewissen Anteil auch das Ergebnis einer Genauslese mit Anhäufung diabetischer Erbmasse. Als Folge der heute praktisch normalen Fertilität diabetischer Frauen und der deutlich gesenkten perinatalen Verlustraten wächst die Zahl von Nachkommen diabetischer Frauen zahlenmäßig an. Hormonell-metabolische und klinische Untersuchungen dieser Risikogruppe

erbrachten deutliche Hinweise für ein 20-fach erhöhtes Diabetesrisiko bereits während des Kindesalters.

Hypothetisch könnte diese vermehrte Erkrankungshäufigkeit der Nachkommen durch den multifaktoriellen Einfluß genetischer und/oder während der Schwangerschaft intrauterin-maternell induzierter »B-Zellüberlastung« erklärt werden. Diese pränatale funktionelle Belastung des endokrinen Pankreas zu einem Zeitpunkt, der physiologisch durch eine Insulin low-response charakterisiert ist, könnte eine temporäre oder bleibende Schädigung des Inselzellsystems verursachen. Zusammen mit weiteren manifestationsfördernden Umweltfak-

toren kann es dann im späteren Leben zur Funktionseinschränkung und Diabetesmanifestation kommen.

Aus der Sicht dieser Problematik legen wir Untersuchungsergebnisse zur Glukoseverwertung und Insulinsekretion von Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft unterschiedlichen metabolischen Situationen (Gestose, Diabetes mellitus) ausgesetzt waren.

MATERIAL UND METHODE

Es wurden Neugeborene insulinpflichtiger diabetischer Mütter ($n = 16$; mittleres Geburtsgewicht 3780 g), Neugeborene von Müttern mit einem Schwangerschaftsdiabetes (Gestational diabetes; $n = 3$; mittleres Geburtsgewicht 3180 g), Neugeborene sonst stoffwechselgesunder Mütter ohne hereditäre Diabetesbelastung aber monosymptomatischer EPH-Gestose ($n = 4$; mittleres Geburtsgewicht 3260 g) und Neugeborene einer Kontrollgruppe stoffwechselgesunder Mütter ohne nachweisbare Diabetes- oder Adipositasheredität ($n = 18$; mittleres Geburtsgewicht 3570 g) untersucht. Gestationsalter, APGAR-Werte und Säure-Basenhaushalt waren vergleichbar und altersentsprechend unauffällig. Die Blutentnahmen zur Bestimmung von Blutglukose (BG), radioimmunologisch bestimmbar Insulin (IRI) oder Proinsulin (IRP) und Glycerin erfolgten aus der Aorta abd. mittels Polyvinylchlorid-Arterienkathetern (Katheterposition in Zwerchfellhöhe). Die Glukosestimulation, mit Ausnahme der tagesprofilartigen Messungen im Nüchternzustand über die ersten 24 Lebensstunden, wurde über die katheterisierte Nabelvene vorgenommen. Versuchsbeginn für die Stimulationsteste war die 4. postnatale Lebensstunde.

Folgende zwei Versuchsanordnungen wurden benutzt:

1. 24-Stundenprofile von BG und IRI bei 3 Neugeborenen von Müttern mit einer Schwangerschaftsdiabetes und 5 Neugeborenen stoffwechselgesunder Mütter unter Nahrungskarenz und Ruhebedingungen. Blutentnahmezeiten: Geburt, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 und 24 Stunden. Bei Neonaten, die eine Hypoglykämie entwickelten, wurde der Versuch abgebrochen und Glukoselösung, später Nahrung, gefüttert.

2. Glukoseinfusionstest (GIT), bestehend aus initialer Startinjektion von 0.33 g/kg innerhalb 45 sec und anschließender konstanter Glukoseinfusion von 12 mg/kg/min über die Dauer von 120 min. Dabei wurde eine $20 \pm 2\%$ ige Glukoselösung infundiert. Getestet wurden 16 Neugeborene insulinpflichtiger diabetischer Mütter, 4 Neugeborene sonst stoffwechselgesunder Mütter mit monosymptomatischer EPH-Gestose und 13 Neonaten der Kontrollgruppe gesunder, nicht hereditär diabetisch belasteter, normgewichtiger Mütter. Blutentnahmezeiten: 0, 2, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 min.

Die Blutglukose wurde enzymatisch mit Hexokinase und G-6-P-Dehydrogenase im optischen Test (50 μ l Vollblut, Perchlorsäurefällung) gemessen. Es wurde die radioimmunologische Insulinaktivität (IRI) mit der Alkoholpräzipitationsmethode in der Modifikation von ZIEGLER u. Mitarb. [39] und bei Anwesenheit mütterlicher Insulinantikörper (IAK) im Blut von Neugeborenen diabetischer Mütter als total extrahierbare IRI (TIRI) nach HEDING (Aufspaltung des Insulin-Antikörperkomplexes im HCl-Milieu bei $\text{pH} < 3$ und alkoholische Extraktion des Insulins) in der Modifikation von ZIEGLER u. Mitarb. [41] bestimmt. Die Proinsulinbestimmung erfolgte in Anlehnung an das von KITABCHI u. Mitarb. angegebene Verfahren, wobei die Bezeichnung IRP (immunoreaktives Proinsulin) den IRI-Anteil ausdrückt, der nach enzymatischem Insulinabbau im Radioimmunoassay als Restinsulinaktivität meßbar ist und zum größten Teil aus Proinsulin besteht. Da an einer Insulin-Standardkurve abgelesen wurde, lautet die Dimen-

sion μE Insulinäquivalent/ml. Das Glycerin wurde nach EGGSTEIN u. KREUTZ [14] bestimmt.

Beurteilungskriterien für das Verhalten der gemessenen Stoffwechselfparameter (BG, IRI, Glycerin) unter Belastungsbedingungen waren folgende Überschreitungsflächen: Absolute Blutglukosefläche ($F - \text{BG}_{\text{abs}}$; von der Kurve eingeschlossene Fläche; Basis 0 mg/100 ml), reaktive Insulinfläche ($F - \text{IRI}_{\text{reakt}}$; von der Kurve eingeschlossene Fläche; Basis 0 min-Wert) und die Mittelwerte von BG, IRI und Glycerin.

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

ERGEBNISSE

Neugeborene diabetischer Mütter — Basalbedingungen

Bei tagesprofilartigen Messungen über die ersten 24 Lebensstunden (Abb. 1) war das BG-Niveau bei Neugeborenen stoffwechselgesunder Mütter höher (6^{h} und 12^{h} p. n. $p < 0,05$) als bei Nachkommen von Müttern mit einem Schwangerschaftsdiabetes. Die basalen IRI-Mittelwerte

bei Neonaten von Müttern mit gestational diabetes lagen deutlich über den Werten der gesunden Kontrollgruppe.

Neugeborene diabetischer Mütter — Glukosestimulation

Basal vor Testbeginn und unter den Bedingungen des Glukoseinfusionstestes (Abb. 2 und Abb. 3) wurden bei Neugeborenen insulinbehandelter diabetischer Mütter bis zur 60. min signifikant niedrigere BG-Werte gemessen als bei der Kontrollgruppe (0, 2, 5, 15 min $p < 0,05$). Die absolute BG-Fläche 0–60 min war gleichfalls statistisch signifikant kleiner. Im weiteren Testverlauf aber war das BG-Verhalten bei Nachkommen diabetischer Mütter im Sinne verminderter Verwertung »pathologisch«, weiter ansteigend, und 60 min nach Stimulationsende noch signifikant höher als bei dem Kontrollkollektiv (180 min $p < 0,05$).

Das im Aortenblut radioimmunologisch gemessene Insulin (Abb. 2)

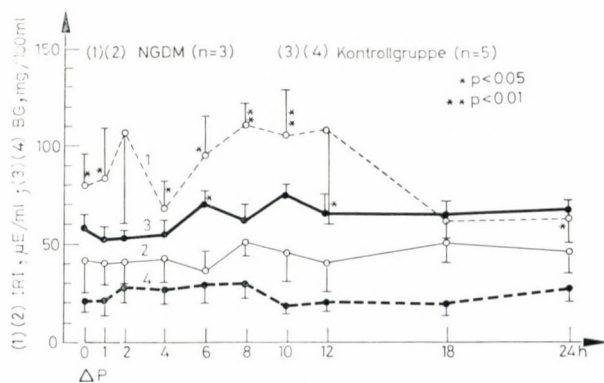


ABB. 1. Blutglukose (BG) und Insulin (IRI) im Aortenblut unter Basalbedingungen bei Neugeborenen von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes (IGDM) und einer gesunden Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz: $p < 0,01$ **; $p < 0,05$ *.

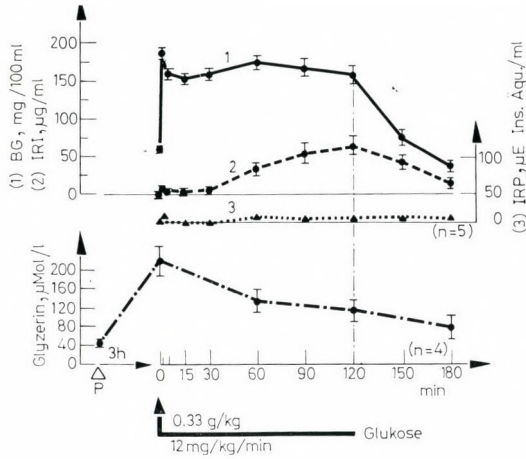


ABB. 2. Blutglukose (BG), Insulin (IRI), Proinsulin (IRP) und Glycerin bei Neugeborenen stoffwechselgesunder Mütter (Kontrollkollektiv). Glukoseinfusionstest

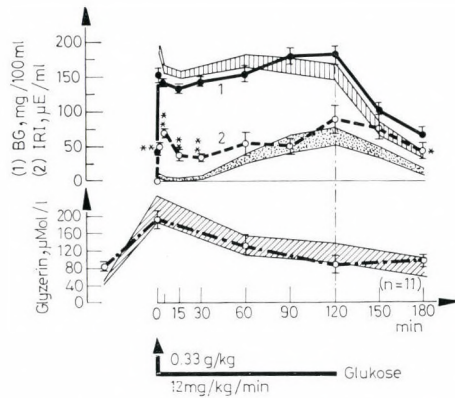


ABB. 3. Blutglukose (BG), Insulin (IRI) und Glycerin bei Neugeborenen insulinbehandelter diabetischer Mütter (ausgezogene fette Kurven) im Vergleich mit den Mittelwerten ± 1 SD der gesunden Kontrollgruppe (schraffierte Bereiche). Statistische Signifikanz: $p < 0.01$ **; $p < 0.05$ *

zeigte bei Neonaten stoffwechselgesunder Mütter eine monophasische, erst 60 min nach Glukoseinfusionsbeginn statistisch signifikant über den Basalwert ansteigende, Charakteristik. 60 min nach Stimulationsende wurden die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht. Die radicumunologisch bestimmte Proinsulinaktivität (IRP)

schwankte statistisch nicht signifikant um den Basalwert, eine Glukosestimulierbarkeit konnte nicht festgestellt werden.

Neugeborene insulinbehandelter diabetischer Mütter (Abb. 3) hatten eine biphasische Insulinsekretionscharakteristik: 5 min nach Beginn der Glukosestimulation wurde das erste Maxi-

zum und bei Stimulationsende (120 min) der zweite Gipfel bestimmt. Die Ausgangswerte wurden bis Testende nicht wieder erreicht. Zu den Zeitpunkten 2, 5, 15, 30 und 180 min waren die reaktiven IRI-Mittelwerte und zwischen 0–30 min die reaktiven Insulinflächen (F-IRI_{reakt.} 0–5 min und F-IRI_{reakt.} 5–30 min) statistisch signifikant höher als bei der Kontrollgruppe ($p < 0,01$; 180 min-Wert $p < 0,05$).

Das Glyzerin im zentralen arteriellen Blut (Abb. 2 und Abb. 3) stieg während der Testvorperiode von den unmittelbaren postnatalen Ausgangswerten bis zum Ende der dritten Lebensstunde bei der gesunden Kontrollgruppe auf 458% und bei Neugeborenen diabetischer Mütter auf 231% der Basalwerte an (Anstieg um $171 \pm 30 \mu\text{Mol/l}$ bzw. $108 \pm 18 \mu\text{Mol/l}$). Die Ausgangswerte sofort nach der Geburt ($49 \pm 5 \mu\text{Mol/l}$ bei der Kontrollgruppe und $83 \pm 12 \mu\text{Mol/l}$ bei diabetischen Nachkommen) und das poststimulatorische Verhalten waren bei beiden Gruppen statistisch nicht different.

Neugeborene diabetischer Mütter mit unterschiedlicher Insulinbindungskapazität — Glukosestimulation

Der Einfluß diaplazentar permeierter IAK (Leihtiter) auf die stimulierte neonatale Insulinsekretion im posthepatischen Blut wurde durch statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse von zwei Kollektiven Neugeborener insulinbehandelter Langzeitdiabetikerinnen untersucht. Beide Kol-

lektive unterschieden sich durch die Höhe des IAK-Titers, ausgedrückt als Insulinbindungskapazität (IBC) im Gammaglobulinbereich: Niedrige IBC $< 50 \mu\text{E/ml}$ (0–50 $\mu\text{E/ml}$; $n = 5$) und hohe IBC $> 100 \mu\text{E/ml}$ (103–484 $\mu\text{E/ml}$; $n = 11$). Nach Glukosestimulation (Abb. 4) ergaben sich 5 min nach der Startinjektion von 0,33 g/kg und anschließender Glukoseinfusion bei Neonaten mit hoher IBC signifikant höhere reaktive Insulinwerte ($p < 0,01$). Im weiteren Verlauf bestanden keine sicheren Differenzen mehr. Zwischen Glukoseverwertung und IAK-Titer im Neonatalblut bestand keine Korrelation.

Neugeborene gestotischer Mütter — Glukosestimulation

Während des GIT (Abb. 5) war das Blutglukoseverhalten der Neugeborenen von Müttern mit monosymptomatischer Gestose mit der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar. Die Insulinmeßwerte zeigten, wie bei Nachkommen diabetischer Mütter, einen biphasischen Verlauf: Erster Gipfel 5 min post injectionem, zweiter Gipfel zwischen 60–120 min. Die Mittelwerte 5 min ($p < 0,01$) und 60 min ($p < 0,05$) waren statistisch signifikant höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Signifikant größer als bei Neugeborenen stoffwechselfesunder Mütter waren auch die reaktiven Insulinflächenwerte (F-IRI_{reakt.} 5–30 min und 30–60 min $p < 0,05$). Bis zum Testende wurden die IRI-Basalwerte nicht wieder erreicht.

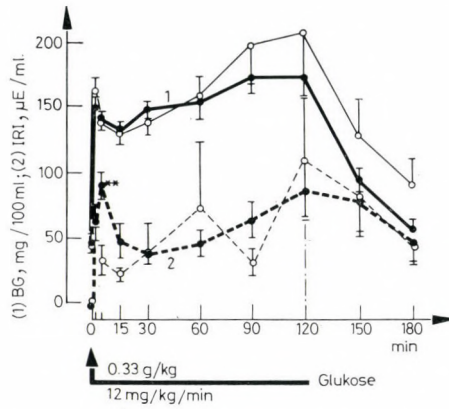


ABB. 4. Blutglukose (BG; ausgezogene Kurven) und Insulin (IRI; gestrichelte Kurven) bei Neugeborenen insulinbehandelter diabetischer Mütter mit hoher IBC (dickere Kurven) und niedriger IBC (Doppelstrichkurve). Glukoseinfusionstest. Statistische Signifikanz: $p < 0,01^{**}$

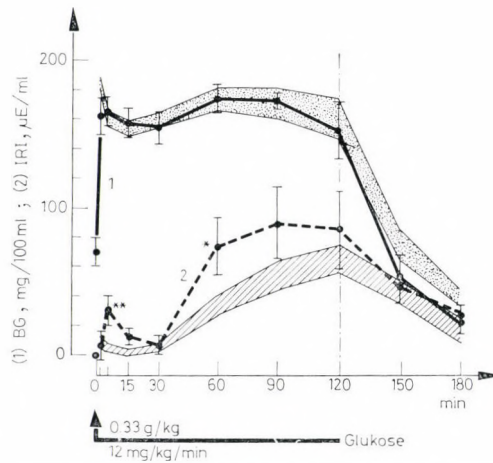


ABB. 5. Blutglukose (BG) und Insulin (IRI) bei Neugeborenen gestotischer Mütter im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (schraffierter Bereich). Glukoseinfusionstest. Statistische Signifikanz: $p < 0,01^{**}$; $p < 0,05^{*}$

BESPRECHUNG

Insulin spielt in der normalen Fetalentwicklung eine wichtige Rolle als anaboles Hormon [3]. Parallel mit der morphologischen Reifung des en-

dokrinen Pankreas sind ab 9 cm Keimlänge Proinsulin [34] und bei 12 Wochen alten Feten Insulin [37] aus dem Pankreas extrahierbar und ab 16. Woche in der Amnionflüssigkeit nachweisbar [9]. Die früheste Insulinrelease fetaler menschlicher In-

sehn wurde in vitro ab 63. Gestationstag festgestellt [16] und ist ab 16. Woche mit Ausnahme von Glukose durch alle anderen Stimuli auslösbar [28]. Der mittlere pankreatische Insulingehalt korreliert mit Gestationsalter und Fetalgewicht [3, 16]. Die vollständige funktionelle Ausreifung der B-Zelle steht unter Kontrolle des Hypothalamo-Hypophysensystems [4].

Während des intrauterinen Lebens besteht bei gesunden Früchten unauffälliger Schwangerschaften eine relativ »glukoseinsensitive Phase« der B-Zellansprechbarkeit. Der glukosevermittelte Auslösemechanismus »reift« funktionell erst in der frühen Neonatalzeit. Der Reifungsvorgang vollzieht sich wahrscheinlich multifaktoriell und hängt eng mit der Entwicklung des Adenyl-Cyklase-Systems und dem Weg der Glukosephosphorylation zusammen [2, 10]. Die Mehrzahl der Untersucher konnten in vivo und in vitro bei stoffwechselgesunden Feten und Neonaten diesen glukosestimulatorischen »Defekt« der Insulinsekretion feststellen [5, 10, 18, 30 u. a.]. Sämtliche anderen Stimuli werden von der neonatalen und fetalen B-Zelle wie beim Erwachsenen mit sofortiger Insulinsekretion beantwortet [10, 20, 22, 29 u. a.]. Der »Defekt« kann somit nicht in der Insulinbiosynthese liegen, sondern muß im Glukoserezeptormechanismus zu suchen sein. Abweichende Literaturbefunde mit glukoseinduzierter sofortiger biphasischer Insulinfreigabe auch bei gesunden Neonaten sind durch Glukoseinfusion an die Mutter unter

der Geburt oder Vorfütterung der Neugeborenen über einen »priming effect« der Glukose [18], unterschiedliche Blutentnahmetechniken [31], differente Glukosedosen bei Dauerinfusion [32] oder Nichtausschluß monosymptomatischer mütterlicher Gestosen [1] erklärbar.

Unsere Untersuchungsergebnisse der monophasischen, verzögert ansteigenden IRI-Konzentrationserhöhung im Arterienblut bei Neugeborenen stoffwechselgesunder Mütter decken sich mit den Angaben der Literatur. Der fehlende Proinsulinanstieg unterstreicht die Auffassung von einer relativ glukoseinsensitiven Phase der Inselzellen als Charakteristikum einer ungestörten pränatalen Entwicklung.

Bei verschiedenen mütterlichen (Prädiabetes, Diabetes mellitus, EPH-Gestose) oder fetalen (hämolytische Anämie, Erythroblastose) Erkrankung wird der physiologische Reifungsvorgang gestört. Es kommt unter hypothalamisch-hypophysärer Beteiligung [17] zur Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhansschen Inseln und B-Zellen mit unterschiedlicher Morphologie bei den einzelnen Erkrankungen. Die rein pathologisch-anatomischen Aspekte sind bereits seit 50 Jahren bekannt (Literatur bei 33), wurden später mehrfach bestätigt und von den Morphologen meist als sekundäre Folge des Hyperkortizismus gedeutet [8]. Nach heutiger Ansicht haben wir es mit einem multifaktoriellen Geschehen zu tun, bei dem die mütterliche Hyperglykämie, verschiedene Aminosäuren, biogene Amine,

Ketokörper und vielleicht genetische Einflüsse in Rechnung gestellt werden müssen.

Bei Feten und Neugeborenen prädiabetischer und diabetischer Mütter ist ein erhöhter pankreatischer Insulingehalt [4, 37] und in vielen Versuchsmodellen der basale [12, 17] und stimulierbare Hypersinsulinismus nachgewiesen worden [5, 30 u. a.]. Die in zeitlicher und quantitativer Art signifikant unterschiedliche Insulinsekretion zwischen Neugeborenen nach pathologischen Graviditätsverläufen (Diabetes, Gestose) und Neugeborenen einer unauffälligen Kontrollgruppe bestand nur für die frühe, erste oder sog. akute Sekretionsphase bis zur 30. min bei intravenösen Testen. Die zweite, mehr metabolisch gesteuerte Sekretionsphase ließ bei unseren Untersuchungen keine statistischen Differenzen erkennen.

Bisher sind diese Untersuchungen aus methodischen Gründen unter Ausschluß von Nachkommen insulinbehandelter diabetischer Frauen erhoben worden. Die mütterlichen IAK passieren die Plazentarschranke und stören die übliche Radioimmunoassays für Insulin [21, 36]. Nach Aufspaltung des IAK-Komplexes im sauren Milieu und alkoholischer Extraktion des Gesamtinsulins kann man die reaktiven Veränderungen der IRI-Konzentration im Blut der Neugeborenen von Langzeitdiabetikerinnen meßbar machen. Am Antikörper gebundenes und diaplazentar übergetretenes Insulin [21, 36] stört die Betrachtung der reaktiven Insulinämie nicht, freies Insulin soll nach Ansicht der

meisten Untersucher nicht plazentagängig sein [21].

Die Insulinantikörper sind nach bisherigem Wissen die kräftigsten Stimulatoren der Insulinsekretion [23]. Sie werden für die charakteristischen eosinophilen Infiltrate und für degenerative Veränderungen der B-Zellen und Inseln von Nachkommen diabetischer Mütter verantwortlich gemacht [15] und konnten intrazellulär fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden [7]. Der stimulatorische Effekt wurde am Tierpankreas *in vitro* nachgewiesen [40]. Bei experimentell sensibilisierten Tieren führten sie zu starker funktioneller Überbeanspruchung des Inselorgans [15]. An Hand der von uns vorgelegten Ergebnisse konnten wir eine positive Beeinflussung der glukosestimulierten ersten Insulinsekretionsphase durch IAK bei Neugeborenen diabetischer Mütter wahrscheinlich machen.

Die Deutung der verzögerten Glukoseverwertung unter Langzeitinfusion bei Neugeborenen diabetischer Mütter trotz sofortiger und vermehrter Insulinfreigabe bleibt zunächst noch hypothetisch. Dabei muß bedacht werden, daß radioimmunologisch bestimmtes Insulin nicht immer mit biologischer Insulinaktivität identisch ist. Der verminderte glukostatische Effekt könnte durch IAK-spezifische Hemmung der totalen Glukoseuptake, Glukoseoxydation und Glykogenbildung [26] und weniger durch Inaktivierung endogenen Insulins infolge Bindung oder durch Ausschüttung wenig wirksamen Insulins hervorgerufen werden. Ein zusätzlich

inhibitorischer Effekt durch Ketokörper und freie Fettsäuren ist nicht auszuschließen [6]. Beide Metabolite sind bei Neonaten diabetischer Mütter signifikant erhöht [35]. Die verminderte biologische Aktivität der glukosestimulierten Hyperinsulinämie bei Neugeborenen diabetischer Mütter kann an Hand unserer Untersuchungsergebnisse indirekt auch aus der im Vergleich zur Kontrollgruppe »relativ insuffizienten« Lipolysehemmung abgelesen werden. Im Basalzustand dagegen scheint ein funktioneller Hyperinsulinismus zu bestehen. Auch Beobachtungen anderer Autoren sprechen dafür [21], daß die Hyperinsulinämie als alleinige Erklärungsmöglichkeit für die Hypoglykämie dieser Kinder nicht ausreicht. MARTIN u. Mitarb. [27] sahen selbst in der Hypoglykämie keine Korrelation zwischen radioimmunologisch bestimmtem Insulin und Blutglukose im Neugeborenenalter. Man nimmt heute eher Abnormitäten der basalen Glukosehomeostase als pathogenetischen Mechanismus an [13, 27].

Bei der Gestose der Mutter ist histologisch eine Hyperplasie des fetalen Inselorgans gefunden worden [8]. Daraus kann sekundär auf eine funktionelle Übererregung geschlossen werden. Die resultierende biphasische Insulinsekretion im Aortenblut wurde von uns dargestellt. Wie diese vorzeitige, mature Glukoseansprechbarkeit der neonatalen B-Zelle bei mütterlicher Gestose zu erklären ist, bleibt zunächst gleichfalls hypothetisch. Denkbar wäre eine pränatale Inselzellstimulation durch Ketokörper, bio-

gene Amine oder Aminosäuren [11, 24, 38]. Auch bei den Müttern müssen ähnliche pathogenetische Mechanismen wirksam sein, denn es ist bei ihnen gleichfalls eine verstärkte Insulinausschüttung gefunden worden [25].

LITERATUR

1. AMENDT, P., ZIEGLER, M., MICHAELIS, D., WULFERT, P.: Relationen zwischen Insulinsekretion und Glukosestoffwechsel bei Neugeborenen stoffwechselfeinder, diabetischer und gestosekranker Mütter. *Endokrinologie* **63**, 66 (1974).
2. ANDERSSON, A., GRILL, V., ASPLUND, K., BERNE, C., AGREN, A., HELLERSTOM, C.: Functional maturation of the pancreatic B-cell. In: *Early Diabetes in Early Life* (eds). R. A. CAMERINDAVALOS and H. S. COLE. Academic Press, New York 1975, pp. 49–56.
3. ASHWORTH, M. A., LEACH, F. N., MILNER, R. D. G.: Development of insulin secretion in the human fetus. *Arch. Dis. Childh.* **48**, 151 (1973).
4. ASSCHE, F. A. VAN: The fetal endocrine pancreas. A quantitative morphological approach. Proefschrift der Katholike Universiteit, Leuven 1970.
5. BAIRD, J. D., FARQUHAR, J. W.: Insulin-secreting capacity in newborn infants of normal and diabetic women. *Lancet* **1**, 71 (1962).
6. BALASSE, E. O.: Effect of free fatty acids and ketone bodies on glucose uptake and oxidation in the dog. *Horm. Metab. Res.* **3**, 403 (1971).
7. BLUMENTHAL, D. S., BERNS, A. W., BLUMENTHAL, H. T.: Anti-insulin serum effects on islets of Langerhans of chick embryo. *Arch. Path.* **77**, 107 (1964).
8. BORCHARD, F., MÜNTEFERING, H.: Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhans'schen Inseln bei Früh- und Neugeborenen. *Virchows Arch. ges. Physiol. Abt. A*, **346**, 178 (1969).
9. CASPER, D. J., BENJAMIN, F.: Immuno-reactive insulin in amniotic fluid. *Obstet. and Gynec.* **35**, 389 (1970).
10. CHEZ, R. A., MINTZ, D. H., HUTCHINSON, R. L.: Effect of theophylline and glucagon on glucose-mediated plasma insulin response in subhuman primate fetus and neonate. *Metabolism* **20**, 805 (1971).

11. COCKBURN, F., BLAGDEN, A., MICHIE, E. A., FORFAR, J. O.: The influence of pre-eclampsia and diabetes mellitus on plasma free amino-acids in maternal, umbilical vein and infant blood. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* **78**, 215 (1971).
12. COLE, H. S., BILDER, J. H., CAMERINDAVALOS, R. A., GRIMALDI, R. D.: Glucose tolerance, insulin and growth hormone in infants of gestational diabetic mothers. *Pediatrics* **45**, 394 (1970).
13. CORNBLATH, M., TILDON, J. T., WAPNIR, R. A.: Metabolic adaptation in the neonate. *Israel J. Sci.* **8**, 453 (1972).
14. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F. H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutsrum und Gewebe. I. Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode. *Klin. Wschr.* **44**, 262 (1966).
15. FREYTAG, G., KLÖPPEL, G., HÄFFNER, A.: Veränderungen der Langerhansschen Inseln fetaler und neonataler Versuchstiere unter dem Einfluß mütterlicher Insulin-Antikörper. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **55**, 208 (1971).
16. FUJIMOTO, W. Y., WILLIAMS, R. H.: Insulin release from cultured fetal human pancreas. *Endocrinology* **91**, 1133 (1972).
17. GASPARO, M. DE, HOET, J. J.: Normal and abnormal fetal weight gain. In: VII. Congr. Int. Diabetes Federation, Buenos Aires 1970. *Excerpta med. Int. Congr. Ser.* **231**, 667 (1970).
18. GRASSO, S., MESSINA, A., DISTEFANO, G., VIGO, R., REITANO, G.: Insulin secretion in the premature infant. Response to glucose and amino acids. *Diabetes* **22**, 349 (1973).
19. GRASSO, S., DISTEFANO, G., MESSINA, A., VIGO, R., REITANO, G.: Effect of glucose priming on insulin response in the premature infant. *Diabetes* **24**, 291 (1975).
20. HEINZE, E., FUSSGÄNGER, R., TELLER, W. M.: Influence of calcium on insulin secretion in newborns. *Pediat. Res.* **7**, 100 (1973).
21. KALHAN, S. C., SCHWARTZ, R., ADAM, P. A. J.: Placental barrier to human insulin-I²⁵ in insulin-dependent diabetic mothers. *J. clin. Endocr.* **40**, 139 (1975).
22. KING, K. C., BUTT, J., RAIVO, K., RÄIHÄ, N., ROUX, J., TERAMO, K., YAMAGUCHI, K., SCHWARTZ, R.: Human maternal and fetal insulin response to arginine. *New Engl. J. Med.* **285**, 607 (1971).
23. LOGOTHETOPOULOS, J., DAVIDSON, J. K., HAIST, R. E., BEST, C. H.: Degranulation of beta-cells and loss of pancreatic insulin after infusions of insulin antibody or glucose. *Diabetes* **14**, 493 (1965).
24. MADISON, L. L., MEBANE, D., UNGER, R. H., LOCHNER, A.: The hypoglycemic action of ketones. II. Evidence for a stimulatory feedback of ketones on the pancreatic beta cells. *J. clin. Invest.* **43**, 408 (1964).
25. MADSEN, S. N., HINDBERG, I., MOSTED-PEDERSEN, L.: Insulin response to oral glucose in patients with preeclampsia. *Dan. med. Bull.* **20**, 13 (1973).
26. MANSFORD, K. R. L.: Influence of anti-insulin serum on glucose metabolism. II. In the perfused heart. *Diabetes* **16**, 475 (1967).
27. MARTIN, F. I. R., DAHLENBURG, G. W., RUSSELL, J., JEFFERY, P.: Neonatal hypoglycemia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Arch. Dis. Childh.* **50**, 472 (1975).
28. MILNER, R. G. D., BARSON, A. J., ASHWORTH, M. A.: Human fetal pancreatic insulin secretion in response to ionic and other stimuli. *J. Endocr.* **51**, 323 (1971).
29. MILNER, R. G. D., ASHWORTH, M. A., BARSON, A. J.: Insulin release from human foetal pancreas in vitro. *Horm. Metab. Res.* **3**, 535 (1971).
30. MOLSTED-PEDERSEN, L., JØRGENSEN, K. R.: Aspects of carbohydrate metabolism in newborn infants of diabetic mothers. II. Plasma insulin during intravenous glucose tolerance. *Acta endocr. (Kbh.)* **71**, 115 (1972).
31. PILDES, R. S., HARDT, R. J., WARRNER, R., CORNBLATH, M.: Pitfalls in interpretation of oral glucose tolerance tests in the newborns. *Pediatrics* **43**, 92 (1969).
32. POHLANDT, F., HEINZE, E., FUSSGÄNGER, F., MAYER, V., TELLER, W.: Insulin secretion in human neonates during longterm infusion of glucose. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **173**, 122 (1973).
33. RASCOFF, H., BELLILY, J. S., JACOBI, M.: Hypoglycemia of the newborn associated with hypertrophia and hyperplasia of the islands of Langerhans. *Amer. J. Dis. Child.* **55**, 330 (1938).
34. RASTOGI, G. K., LETARTE, J., FRASER, T. R.: Proinsulin content of pancreas in human fetuses of healthy mothers. *Lancet* **1**, 1 (1970).
35. SABATA, V., WOLF, H., LAUSMANN, S.: Glycerol levels in the maternal and umbilical cord blood under various conditions. *Biol. Neonat.* **15**, 123 (1970).
36. SPELACY, W. N., GOETZ, F. C.: Insulin antibodies in pregnancy. *Lancet* **2**, 222 (1963).

37. STEINKE, J., DRISCOLL, C. The extractable insulin content of pancreas from fetuses and infants of diabetic and control mothers. *Diabetes* **14**, 573 (1965).
38. VANCE, J. E., BRAGG, S. C.: Insulin release in response to microvasoactive substances. *Diabetes* **18**, 326 (1968).
39. ZIEGLER, M., KARG, U., SENZ, J., JOHANNSEN, B., MICHAEL, R., MICHAELIS, D.: Anwendung des Radioimmunbestecks »Insulin« bei Insulinsekretionsstudien. Proc. VIII. Nuklearmedizinisches Symposium, Reinhardtsbrunn 1971, S. 141.
40. ZIEGLER, M., HAHN, H. J., KLATT, D.: Influence of isolated insulin antibodies on the insulin secretion of the islets of Langerhans in vitro. *Diabetologia* **8**, 148 (1972).
41. ZIEGLER, M., WILKE, W., MENZEL, R., AMENDT, P., ROTH, I.: Determination of total insulin (TIRI) in plasma of insulin-treated diabetics and newborn infants of insulin-treated diabetic mothers. *Endokrinologie* **66**, 356 (1975).

Dr. sc. med. P. AMENDT
Universitäts-Kinderklinik (Charité)
DDR-104 Berlin
Schumannstr. 20/21