

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Medizinische Klinik I
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Zeuzem)

**Bestimmung der stimulierbaren β -Zell-Kapazität
im oralen Nateglinide 50 g Glucose-Toleranz-Test
„Nateglinide-Test“**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Alena Willms
aus **Bremen**

Frankfurt am Main
2010

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. K. Badenhoop

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. I. Fleming

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2010

Kurzfassung

Thema der vorliegenden Studie ist die Evaluation der Betazellfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für deren Bestimmung es bisher keine einfach anwendbare Methode gibt. Die Clamp-Methode erfordert eine kontinuierliche Überwachung und ist daher nicht geeignet für die Anwendung in der täglichen Klinikroutine.

Nateglinide ist ein Derivat der Aminosäure D-Phenylalanin, das durch direkte Wirkung an den Betazellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas die Insulinsekretion vor allem in der frühen Phase der Freisetzung stimuliert.

Ziel der Arbeit war die Überprüfung eines Nateglinide-stimulierten oralen Glucosetoleranztests als Instrument zur ambulanten Bestimmung der stimulierbaren Betazellkapazität sowie sekundär die Bestimmung von Grenzwerten für Blutzucker und Insulinsekretion für die Entscheidung der Therapieeskalation einer oralen Therapie hin zu einer Insulin(unterstützten) Therapie.

Im Rahmen dieser Studie führten wir an 30 gesunden Kontrollpersonen und 45 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die entweder diätetisch oder mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, einen modifizierten oralen Glucosetoleranztest (50g) von dreistündiger Dauer durch, der mit der Gabe von 120mg Nateglinide kombiniert wurde. Es erfolgte die Bestimmung der Basalwerte von Glucose, Insulin und C-Peptid sowie der Spiegel nach 30, 60, 120 und 180 Minuten. Aus den Ergebnissen wurden der HOMA-IR, HOMA- β -cell-Index sowie die AUC von Insulin, C-Peptid und Glucose bestimmt.

Die gesunden Kontrollpersonen wiesen zu allen Testzeitpunkten signifikant niedrigere Glucosewerte auf als die Patienten mit Typ-2-Diabetes (Maximum Glucose: $125,05 \pm 25,97$ vs. $234,78 \pm 64,58$ mg/dl, $p < 0,001$ und AUC Glucose: $15197,25 \pm 2798,9$ vs. $34022,05 \pm 11142,17$ mg/dl, $p = 0,02$), die zudem ihr Blutzuckermaximum zu einem späteren Testzeitpunkt erreichten ($35,25 \pm 17,61$ vs. $63,33 \pm 31,76$ min, $p < 0,001$).

Zum Testzeitpunkt 120 Minuten konnte bei 18 Patienten mit Typ-2-Diabetes ein normwertiger Blutglucosespiegel < 120 mg/dl bestimmt werden, 7 hatten Werte vereinbar mit einer IGT und 20 wiesen diabetische Blutglucosespiegel > 200 mg/dl auf.

Es fiel eine signifikante Korrelation vom Zeitpunkt der maximalen Insulinsekretion und dem Blutglucosemaximum auf. Je später der Zeitpunkt der maximalen Insulin- bzw. C-Peptid-Sekretion erreicht wird, desto höher ist die maximale Blutglucosekonzentration.

Adipöse Patienten ($BMI > 30$ kg/m²) hatten während des gesamten Testverlaufs höhere Blutglucosewerte und eine geringere stimulierbare Insulinsekretionsleistung als die Patienten mit einem niedrigeren BMI.

Die untersuchten Patienten mit Typ-2-Diabetes lassen sich in drei Gruppen unterteilen: eine mit vorherrschendem Insulinsekretionsdefizit (Maximum C-Peptid $<4\text{ng/ml}$, $n=6$), eine mit führender Insulinresistenz ($\text{HOMA-IR}>2,5$, $n=16$) und eine Gruppe mit einer Kombination aus beiden Störungen ($n=3$). Die Patienten mit kombinierter Störung hatten einen höheren HbA_{1c} als die anderen Gruppen ($10,2\%\pm 2,38$ vs. $6,66\%\pm 0,46$ und $6,91\%\pm 1,24$, n.s.) und wiesen über den gesamten Testverlauf höhere Blutglucosewerte auf.

Mit dem Ziel, eine Hilfestellung bei der Entscheidung einer Therapieintensivierung bzw. -umstellung auf eine Insulintherapie zu geben, wurde ein Score aufgestellt, der die Parameter Blutzuckerspiegel zum Testzeitpunkt 120 min, maximaler C-Peptidspiegel, HOMA-IR sowie den Steigerungsfaktor von basalem zu maximalem C-Peptidspiegel umfasst. Beurteilt anhand der dort erreichten Punktzahl zeigen einerseits 23 der untersuchten Patienten ein suffizientes Ansprechen auf die orale antihyperglykämische Therapie, was die Fortführung der oralen Diabetestherapie unterstützt. Andererseits erreichten auch 6 Patienten einen Punktebereich, bei dem von einer unzureichenden Betazellsekretion auszugehen ist und somit ein hohes Risiko für ein Sekundärversagen der oralen Diabetestherapie besteht, so dass eine Therapieumstellung auf eine Insulin(unterstützte) Therapie empfohlen wird.

Basierend auf der limitierten Anzahl an Daten, die wir erhoben haben, empfehlen wir die Umstellung auf eine Insulintherapie, wenn im Nateglinide-Test mindestens drei der folgenden vier Punkte zutreffen:

- Blutglucose zum Zeitpunkt 120min $>200\text{mg/dl}$
- HOMA-IR >4
- Maximales C-Peptid $<4\text{ng/ml}$
- Stimulierte C-Peptid-Steigerung $<2\text{fach}$

Die hiesige Studie zeigt, dass der Nateglinide-Test ein in der täglichen Klinikroutine praktikables Instrument zur Evaluation der residualen Betazellfunktion darstellt. Er ermöglicht die gleichzeitige Beurteilung der noch vorhandenen Insulinsekretionskapazität und der Insulinresistenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. In Kombination mit dem vorgestellten Score kann er helfen, eine Progression des Diabetes mellitus Typ 2 zu verhindern, indem der Zeitpunkt für den Beginn einer Insulintherapie genauer definiert wird.

Die vorgeschlagenen Grenzwerte haben aufgrund der begrenzten Fallzahl nur eine eingeschränkte Aussagekraft und sollen im Rahmen einer Fortführung der Studie weiter evaluiert werden.

Abstract

Background and Aim:

There is no simple clinical tool for testing beta-cell-capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. The clamp requires continuous monitoring and is not feasible in an out-patient setting.

Nateglinide is a derivative of the amino acid D-phenylalanine which acts directly on the pancreatic beta-cells to stimulate insulin secretion particularly in the early phase.

Our aim was to evaluate a combined nateglinide-/OGT test to assess beta-cell capacity in an out-patient setting and secondly to propose cut-off levels for glucose and insulin secretion to support the decision whether to continue oral medication only or to change to an insulin(supported) therapy.

Methods:

We examined 75 individuals (30 healthy controls (HC) and 45 type 2 diabetes patients (T2DP) either on dietetic control or treated with OAD) during a modified 3 hour OGTT (50g) combined with 120mg of nateglinide. We measured glucose, insulin and C-peptide at baseline and after 30, 60, 120 and 180 minutes and calculated HOMA-IR, HOMA- β -cell-index, AUC insulin, AUC C-peptide and AUC glucose.

Results:

Significantly lower serum glucose levels were found in HC than in the T2DP at any time points (e.g. max. glucose $6,94 \pm 1,44$ vs. $13,03 \pm 3,58$ mg/dl, $p < 0,001$ und AUC glucose: $843,45 \pm 155,34$ vs. $1888,22 \pm 618,39$ mg/dl, $p = 0,02$) who reached maximum level later ($35,25 \pm 17,61$ vs. $63,33 \pm 31,76$ min, $p < 0,001$).

In 18 T2DP we observed normal 2h glucose levels (7 had levels compatible with IGT and 20 had glucose $> 11,1$ mmol/l).

We found a significant relation between time of insulin secretion and glucose level. The later the maximum of insulin or C-peptide is reached the higher was the maximum glucose concentration.

Serum glucose levels were higher at any time in obese T2DP (BMI > 30 kg/m²) who also had lower stimulated C-peptide than patients with lower BMI.

T2DP can be divided up into three subgroups: leading secretory deficiency (maximum C-peptide < 4 ng/ml, $n = 6$), predominant insulin resistance (HOMA-IR $> 2,5$, $n = 16$) and a combination of both ($n = 3$). Patients with the combined disorder had higher HbA_{1c} ($10,2\% \pm 2,38$ vs. $6,66\% \pm 0,46$ und $6,91\% \pm 1,24$, n.s.) and higher serum glucose at any time points.

In order to support the decision on how to continue the therapy in a certain T2DP we established a score which includes 2h glucose level, maximum C-peptide, HOMA-IR and stimulated C-peptide. Concerning the number of points they reached 23 of the T2DP had sufficient insulin secretion to maintain the therapy with OAD only. On the other hand there were 6 T2DP with deficient beta-cell secretion. Thereby an indication for secretagogue treatment is not feasible and the patient should receive insulin(supported) therapy.

Conclusions:

Based on the limited number we analysed we advice to change to insulin therapy if the test shows that three out of the four arguments below are applicable to the examined patient:

- 120min blood glucose levels >11,1mmol/l
- HOMA-IR >4
- maximum C-peptide <4ng/ml
- increment of stimulated C-peptide is less than twofold

The present study shows that the nateglinide/OGT test is a feasible tool for a routine outpatient clinic to assess the residual beta-cell capacity. The structure of the test allows the evaluation of the remaining beta-cell capacity and insulin resistance at the same time. In combination with the above introduced score it can help to prevent the progression of type 2 diabetes by defining the right moment for initiating an insulin treatment more precisely and thus avoid a deterioration of β -cell secretion.

We will increase the number of investigated patients in order to confirm the proposed cut-off levels.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	3
Abstract	5
Inhaltsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
1 Einleitung	14
1.1 Geschichte.....	14
1.2 Definition und Epidemiologie.....	14
1.3 Klassifikation.....	15
1.4 Diagnostik.....	16
1.5 Insulin	17
1.5.1 Biosynthese	17
1.5.2 Sekretion.....	17
1.5.3 Wirkung	18
1.5.4 Pathophysiologie.....	18
1.6 Weitere Parameter des Glucosestoffwechsels	20
1.6.1 HbA _{1c}	20
1.6.2 C-Peptid.....	21
1.7 Therapie	21
1.7.1 Therapieoptionen.....	21
1.7.2 Nateglinide.....	23
1.8 Methoden zur Bestimmung der Betazellfunktion bzw. der Insulinsekretionsrate	25
1.8.1 Hyperglykämie-Clamp-Methode nach DeFronzo.....	25
1.8.2 Intravenöser Glucosetoleranztest.....	25
1.8.3 Oraler Glucosetoleranztest	26
1.8.4 „Meal tolerance test“	26
1.8.5 Intravenöser Glukagontest	27
1.8.6 CIGMA-Test.....	27
1.8.7 HOMA- β -cell-Index	27
1.8.8 Glukagon-Insulin-Toleranztest	27
1.9 Zielsetzung der Arbeit.....	28
2 Material und Methoden	29
2.1 Studienplan.....	29
2.1.1 Versuchsdesign	29

2.1.2	Ethikvotum, BfArM und Versicherung.....	29
2.1.3	Patienten- und Kontrollkollektiv.....	30
2.2	Methoden.....	31
2.2.1	Modifizierter OGTT.....	31
2.2.2	Glucose im Serum.....	31
2.2.3	C-Peptid im Serum.....	32
2.2.4	Insulin im Serum.....	33
2.2.5	HbA _{1c} im Serum.....	33
2.3	Materialien.....	34
2.3.1	Modifizierter OGTT.....	34
2.3.2	HbA _{1c} -Bestimmung.....	35
2.3.3	Geräte.....	35
2.4	Berechnung der AUC.....	35
2.5	Statistische Auswertung.....	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Untersuchungskollektiv.....	37
3.1.1	Probanden- und Patientencharakteristika.....	37
3.1.2	Medikation der Typ-2-Diabetiker.....	38
3.2	Im OGTT erhobene Werte.....	39
3.2.1	Glucose.....	39
3.2.2	Insulin.....	41
3.2.3	C-Peptid.....	43
3.2.4	Korrelation von Blutzucker und C-Peptid.....	44
3.3	Vergleich mit Daten der Firma Novartis.....	45
3.4	HbA _{1c}	46
3.5	Untersuchung von Einflussfaktoren.....	48
3.5.1	Geschlecht.....	48
3.5.2	BMI.....	51
3.5.3	Metformin-Therapie.....	52
3.6	AUC.....	53
3.7	Parameter zur Abschätzung von Insulinsekretionsleistung und -resistenz.....	54
3.7.1	HOMA-IR.....	54
3.7.2	HOMA-β-cell-Index.....	56
3.7.3	Insulinsekretionsvermögen.....	56
3.7.4	C-Peptid-Differenz.....	57
3.8	Gruppierung bezüglich Insulinsekretion und -resistenz.....	59
3.8.1	Glucose.....	60
3.8.2	C-Peptid.....	61
3.8.3	HbA _{1c}	63
3.9	Punktescore.....	63
4	Diskussion.....	66
4.1	Versuchspersonen.....	67
4.2	OGTT.....	67

Inhaltsverzeichnis	9
4.3 Glucose	68
4.4 C-Peptid	69
4.5 BMI	72
4.6 HbA _{1c}	73
4.7 Homa-IR	74
4.8 Score-Modell	75
4.8.1 Modellvorstellung	75
4.8.2 Evaluation	76
4.9 Schlussfolgerung	77
Literaturverzeichnis	79
Ehrenwörtliche Erklärung	86
Lebenslauf	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der von den Patienten eingenommenen oralen Antidiabetika	39
Abbildung 2: mittlerer Blutzuckerlauf über 3h Testdauer im Vergleich	40
Abbildung 3: Einteilung der Patienten in verschiedene Glucosetoleranzgruppen anhand des Blutglucosewertes zum Messzeitpunkt 120 Minuten	41
Abbildung 4: Mittlere Insulinausschüttung über 3h-Testdauer im Vergleich, Werte nicht signifikant	42
Abbildung 5: Mittlerer C-Peptidspiegel im venösen Plasma über 3h-Testdauer im Vergleich, Werte nicht signifikant	44
Abbildung 6: Korrelation von Zeitpunkt der maximalen C-Peptid-Konzentration und maximalem Blutglucosespiegel	45
Abbildung 7: Einteilung der Typ-2-Diabetiker nach dem HbA _{1c}	47
Abbildung 8: Korrelation von HbA _{1c} [%] und C-Peptid-Differenz [ng/ml]	48
Abbildung 9: Geschlechtsspezifischer Blutzuckerlauf von gesunden Probanden und Patienten über 3h-Testdauer	49
Abbildung 10: Geschlechtsspezifischer Insulinverlauf von Probanden und Patienten über 3h-Testdauer	51
Abbildung 11: Blutzuckerlauf über 3h-Testdauer mit und ohne Metformin- Vorbehandlung, Ergebnisse nicht signifikant	53
Abbildung 12: Einteilung der Typ-2-Diabetiker nach dem HOMA-IR	56
Abbildung 13: Gruppierung der Typ-2-Diabetiker bezüglich des Steigerungsfaktors von basalem zu maximalem C-Peptid-Spiegel	59
Abbildung 14: Gruppenvergleich Blutzuckerlauf im venösen Plasma über 3 Testdauer, Werte nicht signifikant	61
Abbildung 15: Gruppenvergleich C-Peptid-Spiegel über 3h-Testdauer, Werte nicht signifikant	62
Abbildung 16: Gruppenvergleich bezüglich des BMI	65
Abbildung 17: Gruppenvergleich bezüglich des HbA _{1c}	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der DDG für Diabetes mellitus im venösen Plasma (Kerner W. et al., 2004)	16
Tabelle 2: Charakteristika des Untersuchungskollektivs.....	37
Tabelle 3: Orale Antidiabetika und Anzahl der Patienten, die das jeweilige Präparat einnehmen	38
Tabelle 4: Glucosespiegel in mg/dl in venösem Plasma.....	40
Tabelle 5: Wert und Zeitpunkt der maximalen Glucosekonzentration in venösem Plasma	41
Tabelle 6: Insulinspiegel in mU/l in venösem Plasma.....	42
Tabelle 7: Wert und Zeitpunkt der maximalen Insulinkonzentration in venösem Plasma	43
Tabelle 8: C-Peptidspiegel in ng/ml in venösem Plasma	43
Tabelle 9: Wert und Zeitpunkt der maximalen C-Peptid-Konzentration in venösem Plasma	44
Tabelle 10: Vergleich der bei Patienten im Test erhobenen C-Peptidwerte im venösen Plasma mit denen der Typ-2-Diabetiker in der Novartis-Studie	46
Tabelle 11: Vergleich des HbA _{1c} der Typ-2-Diabetiker nach verschiedenen Einteilungskriterien, Werte nicht signifikant.....	47
Tabelle 12: Geschlechtsspezifischer Blutzuckerungsverlauf der Typ-2-Diabetiker, Ergebnisse nicht signifikant	49
Tabelle 13: Geschlechtsspezifischer Insulinverlauf der Typ-2-Diabetiker, Ergebnisse nicht signifikant	50
Tabelle 14: Darstellung der Blutzuckerwerte der untersuchten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit vom BMI, [Anzahl der Patienten], Werte nicht signifikant.....	52
Tabelle 15: Darstellung der C-Peptid-Werte der untersuchten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit vom BMI, Werte nicht signifikant	52
Tabelle 16: Vergleich AUC des Blutzuckerungsverlaufs im venösen Plasma über 3h-Testdauer nach verschiedenen Kriterien	54
Tabelle 17: Vergleichende Darstellung des HOMA-IR der untersuchten Typ-2-Diabetiker und gesunden Probanden und der analogen Berechnung zu den verschiedenen Messzeitpunkten, Ergebnisse nicht signifikant.....	55
Tabelle 18: Vergleichende Darstellung des HOMA-β-cell-Index von gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern.....	56
Tabelle 19: Differenz zwischen maximalem und basalem Insulinspiegel im venösen Plasma, Ergebnisse nicht signifikant	57
Tabelle 20: Differenz zwischen maximalem und basalem C-Peptid-Spiegel in venösem Plasma, Werte nicht signifikant	58
Tabelle 21: Steigerungsfaktor von basalem zu maximalem C-Peptid-Spiegel in venösem Plasma.....	58
Tabelle 22: Gruppenvergleich der Differenz zwischen maximalem und basalem C-Peptid-Spiegel im venösen Plasma	62
Tabelle 23: Gruppenvergleich des HbA _{1c} im venösen Plasma, Ergebnisse nicht signifikant	63
Tabelle 24: Punktescore auf Grundlage der im Nateglinide-Test erhobenen Werte	63
Tabelle 25: Anzahl der untersuchten Typ-2-Diabetiker in den 3 Punktgruppen, Einteilung nicht signifikant	64

Tabelle 26: Vergleich der in Tabelle 25 eingeteilten Gruppen bezüglich verschiedener Parameter, Werte nicht signifikant.....	64
---	----

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College of Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CIGMA	constant infusion of glucose with model assessment
C-Peptid	engl. connecting peptide
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
GOD	Glucoseoxidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HOMA-IR	Insulinresistenzindex nach dem homeostatic model assessment
IAPP	islet amyloid polypeptide
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
IVGTT	intravenöser Glucosetoleranztest
OAD	Orale Antidiabetika
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
TINIA	turbidometrischer immunologischer Inhibierungsassay
TTBA	Tetradecyltrimethylammoniumbromid
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Im 2. Jahrhundert n. Chr. beschreibt der griechische Arzt Aretaios von Kappadokien die klassischen Symptome des Diabetes (altgriechisch: entleeren, hindurchlaufen) mellitus (lateinisch: mit Honig gesüßt): *„Eine rätselvolle Krankheit ist der Diabetes ...Fleisch und Bein schmilzt im Urin zusammen... Die Kranken hören nie auf Harn zu lassen, sondern wie aus geöffneten Schläuchen rinnt es unaufhörlich. Über die Entstehung und Entwicklung der Krankheit dauert es einige Zeit, aber sind die Symptome erst vollkommen ausgebildet, so befindet sich auch der Mensch am Ende seiner Tage, denn dann nimmt die Abzehrung rasch überhand, und nach einem elenden und schmerzvollen Leben erfolgt der schnelle Tod“*. Bereits im Jahr 1550 v. Chr. wurde eine ägyptischen Schriftrolle verfasst, das „Papyrus Eber“, deren Inhalt an Diabetes denken lässt (Möller J., 2008).

Im 16. Jahrhundert klassifiziert Parazelsus den Diabetes als eine Stoffwechselerkrankung, bei der die Zusammensetzung des Blutes verändert ist (Zeit online, 2003). 1889 entdeckt Oscar Minkowski den Zusammenhang zwischen der Bauchspeicheldrüse und dem Blutzucker und 1921 gelingt Frederick Banting und Charles Best die Isolation des Hormons Insulin, wofür sie den Nobelpreis erhalten. 1923 beginnt die industrielle Insulinherstellung, wobei die Insulinstruktur stetig weiterentwickelt wird: 1936 entwickelt Hagedorn Protamininsuline (Verzögerungsinsuline), 1983 wird das Humaninsulin eingeführt, 1996 folgt das erste kurzwirksame Insulin Analogon und schließlich 2000 das erste lang wirkende Insulin Analogon (Diabetes-World, 2007).

Die Entwicklung der oralen Diabetestherapie beginnt 1926 mit der Entdeckung der blutzuckersenkenden Wirkung der Biguanide. Bei Forschungen um eine antimikrobielle Substanz stößt man 1942 zufällig auf den blutzuckersenkenden Effekt der Sulfonylharnstoffe, die 1955 zur Behandlung eingeführt werden. 2000 schließlich wird die Gruppe der Glinide um die Nateglinide ergänzt (Möller J., 2008)

1.2 Definition und Epidemiologie

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Glucosestoffwechselstörungen unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik, die auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruhen. In den Diabetes Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wird die Erkrankung als „eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charak-

terisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels“ bezeichnet. „Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde“ (Kerner W. et al., 2004).

Weltweit ist eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit bei Diabetes mellitus zu beobachten. Wurde die Zahl der Menschen mit Diabetes 1985 noch auf 30 Millionen Fälle weltweit geschätzt, so stieg die Zahl auf 177 Millionen im Jahr 2000. Hält die aktuelle Entwicklung an, dann werden im Jahr 2030 über 360 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein (Fauci A. et al., 2008). Gründe für diesen Prävalenzanstieg sind eine höhere Lebenserwartung, eine Verschiebung der Alterspyramide, Überernährung und Bewegungsmangel bei genetischer Prädisposition, eine Verbesserung der Diagnostik und eine Verschärfung der Diagnosekriterien (Mehnert H., 2001).

In Deutschland geht man von einer Prävalenz von 7-8% in der erwachsenen Bevölkerung aus. 95% der Betroffenen leiden unter einem Diabetes mellitus Typ 2 (Renz-Polster H., 2004).

1.3 Klassifikation

Die Klassifikation des Diabetes mellitus orientiert sich an der Ätiologie der verschiedenen Formen und stellt einen Konsens der WHO, ADA und DDG dar. Es werden vier Gruppen unterschieden (Kerner W. et al., 2004):

- 1) Diabetes mellitus Typ 1, der durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas gekennzeichnet ist, die gewöhnlich zum absoluten Insulinmangel führt. Dies ist immunologisch oder idiopathisch bedingt.
- 2) Diabetes mellitus Typ 2, der sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz der peripheren Gewebe mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstreckt. Dieser Diabetestyp ist häufig mit anderen Problemen des so genannten metabolischen Syndroms vergesellschaftet.
- 3) Andere spezifische Diabetes-Typen unterschiedlichster Ätiologie, wie z.B. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, genetische Defekte der Betazell-Funktion (ehemals MODY), medikamentös-chemisch induzierte Formen, Infektionen u.a.
- 4) Gestationsdiabetes, der erstmals in der Schwangerschaft auftritt oder diagnostiziert wird.

1.4 Diagnostik

Der Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert sich in der Regel mit den klassischen Symptomen der Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Die Erfassung des Typ-2-Diabetes ist hingegen oft ein Zufallsbefund, da die Krankheit über Jahre klinisch stumm verlaufen kann (Renz-Polster H., 2004).

Die Diagnose Diabetes mellitus kann wie in Tabelle 1 gezeigt grundsätzlich aufgrund von drei verschiedenen Befunden gestellt werden: ein Nüchtern-glucosewert (nach mindestens 8-stündiger Nahrungskarenz) von ≥ 126 mg/dl (7mmol/l), ein Gelegenheitsblutzucker von ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/l) in Kombination mit den oben genannten klassischen Symptomen oder ein 2-Stunden Wert von ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/l) im oralen Glucosetoleranztest (OGTT).

Tabelle 1: Diagnosekriterien der DDG für Diabetes mellitus im venösen Plasma (Kerner W. et al., 2004)

Stadium	Nüchtern-glucose	Gelegenheits-glucose	2-h-OGTT-Wert
Normale Glucosetoleranz	<110mg/dl		<140mg/dl
Abnorme Nüchtern-glucose (IFG)	≥ 110 mg/dl <126mg/dl		
Gestörte Glucosetoleranz (IGT)			≥ 140 mg/dl <200mg/dl
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl + klassische Symptome	≥ 200 mg/dl

Bei einem Nüchtern-glucosewert von ≥ 100 mg/dl (5,6mmol/l) und <126mg/dl (7mmol/l) spricht man von „abnormer Nüchtern-glucose“ (IFG=impaired fasting glucose). Einen 2-h-Wert von ≥ 140 mg/dl (7,8mmol/l) und <200mg/dl im OGTT bezeichnet man als „gestörte Glucosetoleranz“ (IGT=impaired glucose tolerance).

Die angegebenen Referenzwerte beziehen sich auf venöses Plasma. In der Diagnostik dürfen „nur qualitätsgesicherte Maßnahmen zum Einsatz kommen. Blutzuckermessgeräte zur Blutzuckerselbstbestimmung dürfen für diagnostische Zwecke nicht eingesetzt werden“ (Kerner W. et al., 2007). Das glycosylierte Hämoglobin (HbA1c) ist zur Diagnostik nicht geeignet. Als eine Screeninguntersuchung wird eine Bestimmung der

Nüchtern-glucose bei allen Personen über 45 Jahren empfohlen (Kerner W. et al., 2004).

1.5 Insulin

1.5.1 Biosynthese

Insulin ist ein Proteohormon aus 51 Aminosäuren, das in den Betazellen des Pankreas gebildet wird und das aus einem Vorgängerprotein, dem Proinsulin, entsteht (Burgis E., 2005). Nach Abspaltung des aus 31 Aminosäuren bestehenden C-Peptids entstehen die A-Kette (21 Aminosäuren) und die B-Kette (30 Aminosäuren) des Insulins, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Das Insulinmolekül bildet Hexamere, die zusammen mit dem C-Peptid bis zur Ausschüttung in Sekretgranula der Betazelle gespeichert werden (Fauci A. et al., 2008).

1.5.2 Sekretion

Die Insulintagesproduktion des gesunden Erwachsenen beträgt etwa 40 IE pro Tag (Renz-Polster H. et al., 2004). Die Regulation der Sekretion ist sehr komplex und wird vor allem durch den Glucosespiegel gesteuert, aber auch Aminosäuren, Ketone, gastrointestinale Hormone und Neurotransmitter beeinflussen die Sekretion. Steigt der Blutglucosespiegel über 70 mg/dl (3,9 mmol/l), wird die Insulinsynthese stimuliert, zunächst durch eine Steigerung der Proteintranslation und -prozessierung. Hierzu wird die Glucose über GLUT2-Transporter in die Betazelle aufgenommen und intrazellulär durch die Glucokinase phosphoryliert. Durch Glykolyse entsteht ATP, das die Aktivität eines ATP-sensitiven K^+ -Kanals hemmt. Dieser Kanal besteht aus 2 Proteinanteilen: einer Bindungsstelle für zahlreiche orale Antidiabetika und einem einwärtsgerichteten K^+ -Kanal-Protein (Kir6.2). Durch Blockade dieses Kanals wird die Zellmembran der Betazelle depolarisiert und in der Folge werden spannungsabhängige Calciumkanäle geöffnet, Calcium strömt ein und die Insulinsekretion wird stimuliert. Zusammen mit dem C-Peptid und einem Inselzellamyloid-Polypeptid (IAPP) wird Insulin in die Blutbahn exocytiert (Fauci A. et al., 2008). Die auf einen Glucosereiz folgende Insulinsekretion zeigt dabei einen zweiphasigen Verlauf. Kurze Zeit nach dem Reiz beginnt die erste Phase der Insulinsekretion, in der die Sekretionsrate über 4 Minuten bis zu einem Gipfel hin zunimmt, um dann während der folgenden 4 Minuten wieder auf einen Fußpunkt abzufallen, der das Ende der ersten Phase markiert. Die zweite Phase der Sekretion beginnt von diesem Fußpunkt und ist charakterisiert durch eine stetig zunehmende Sekretionsrate bis ein Plateau erreicht wird, das bis zum Ende der Glucosebe-

lastung aufrechterhalten wird. Innerhalb der Betazelle liegen die Sekretionsgranula, die das Insulin enthalten, in unterschiedlichen Zuständen vor. Ein Teil ist bereits an die Plasmamembran angedockt und wird als verantwortlich für die erste Phase der Insulinsekretion angesehen, deren Rate durch die Glucosekonzentration und den Calciumeinstrom reguliert wird. Die Ausschüttung erfolgt schnell, was sich als Sekretionsspitze in der Sekretionskurve zeigt. Um die Insulinausschüttung auch bei längerer Glucosebelastung zu gewährleisten, existiert ein Reservepool im Zytosol, aus dem die ausgeschütteten Granula ersetzt werden. Der oben beschriebene K^+ -Kanal-abhängige Signalweg triggert vor allem die erste Phase der Insulinausschüttung. Daneben existiert auch noch ein K^+ -Kanal-unabhängiger Signalweg, der synergistisch zum anderen Signalweg wirkt und die zweite Phase der Insulinsekretion triggert.

Die Insulinsekretion erfolgt pulsatil mit einer Periodizität von etwa 10-13 Minuten, die synchronisiert mit pulsatilen Schwankungen des Blutzuckerspiegels verläuft. Daneben gibt es noch weniger häufige Sekretionspulse größerer Amplitude, die 10-15 Mal pro Tag auftreten, mit einer steigenden Häufigkeit nach den Mahlzeiten (LeRoith et al., 2004).

1.5.3 Wirkung

Insulin hat eine kurze Plasmahalbwertszeit von 4,8 Minuten und wird nach der Sekretion zu 50% in der Leber inaktiviert (Fauci A. et al., 2008). Es hat anabole Wirkungen, die es vor allem an den Zellen von Leber, Muskel und Fettgewebe entfaltet. Insulin fördert die Synthese von Glykogen, Lipiden und Proteinen, und es hemmt die Glykogenolyse, die Lipolyse, die Ketogenese und die Proteolyse (Burgis E., 2005). In der systemischen Zirkulation bindet Insulin an den Insulinrezeptor in der Zellmembran der Zielzelle. Dadurch wird eine intrinsische Tyrosinkinase aktiviert, die eine Autophosphorylierung des Rezeptors und die Rekrutierung intrazellulärer Signalmoleküle, wie Insulinrezeptorsubstrat (IRS) bewirkt. IRS und andere Adapterproteine initiieren eine Kaskade von Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen, über die Insulin seine Wirkungen entfaltet (Fauci A. et al., 2008).

1.5.4 Pathophysiologie

In Langzeitstudien zur Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie mit einer Störung der Betazellfunktion des Pankreas einhergeht (Del Prato S. et al., 2001). Die Regulation des Glucosehaushaltes hängt von einer Feedback-Schleife zwischen Leber, periphe-

rem Gewebe (vor allem Skelettmuskulatur) und den Betazellen des Pankreas ab. In Individuen mit normaler Inselzellfunktion reagieren die Betazellen auf eine sich zunehmende herabgesetzte Insulinsensitivität von Leber und peripherem Gewebe mit einer Steigerung der Insulinsekretion, um so eine Normoglykämie im Blut zu gewährleisten (Kahn S. et al., 2000). Das Hauptproblem beim Diabetes mellitus Typ 2 besteht darin, dass es ab einem bestimmten Zeitpunkt, nach Jahren der Insulinhypersekretion, zu einer Erschöpfung der Betazellen kommen kann. Die Betazellen können nicht mehr ausreichend Insulin produzieren, um die Insulinresistenz auszugleichen. Folglich kommt es zunächst zu einer postprandialen Hyperglykämie, auch als gestörte Glucosetoleranz oder Impaired Glucose Tolerance (IGT) bezeichnet. Mit zunehmender Dekompensation der Betazellen kommt es schließlich auch im Nüchternzustand zu einem relativen Insulinmangel und es resultiert das Vollbild des Diabetes mellitus Typ 2 (Fauci A. et al., 2008). Klinische Studien haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 nur noch 50% der Betazellfunktion im Pankreas vorhanden sind und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) hat zudem herausgestellt, dass diese Funktion trotz Behandlung mit Ernährungsumstellung, körperlichem Training, Metformin, Sulphonylharnstoffen oder Insulin mit der Zeit weiter abnimmt (Mayfield J. et al., 2004). Dieses ist insbesondere vom therapeutischen Standpunkt aus interessant, da ab einem gewissen Punkt im Verlauf dieser Entwicklung orale Antidiabetika wirkungslos werden und die Insulintherapie als einzige Therapieoption verbleibt.

Auf eine Glucosebelastung erfolgt die Insulinausschüttung im gesunden Individuum in zwei Phasen: zunächst kommt es zu einer schnellen, etwa 10 Minuten andauernden Insulinsekretion, gefolgt von einer zweiten Phase der Sekretion, die mehrere Stunden anhält (Braunstein S., 2005). Die erste Phase der Insulinausschüttung dient weniger der Stimulation des Glucosemetabolismus als vielmehr der Unterdrückung der endogenen Glucoseproduktion in der Leber (Del Prato S. et al., 2002). Schon früh in der Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu einer Verminderung, Verzögerung und zeitlichen Verlängerung dieses Insulinpeaks der ersten Phase (Mayfield J. et al., 2004). Infolgedessen kann die endogene Glucoseproduktion der Leber nicht mehr suffizient unterdrückt werden und auch die Glykogenproduktion der Leber wird nicht stimuliert, woraus eine Zunahme der postprandialen Hyperglykämie resultiert (Del Prato et al., 2002). Die zweite Phase der Insulinsekretion, bei der die größere Insulinmenge sezerniert wird, sorgt vor allem für die Aufnahme von Glucose in der Peripherie. Um die mangelnde Insulinfreisetzung der ersten Phase auszugleichen, wird zu Beginn der pathogenetischen Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 kompensatorisch mehr Insulin ausgeschüttet, doch mit zunehmender Dekompensation der β -Zellen kommt es auch in dieser Phase zu einem Sekundärversagen mit unzureichender Insulinausschüt-

tung (Petzoldt, 2001). Aus der fehlenden Hemmung der endogenen Glucoseproduktion und der insuffizienten Glucoseaufnahme in der Peripherie resultiert eine Hyperglykämie, sowohl postprandial als später auch nüchtern (Fauci A. et al., 2008). Diese Hyperglykämie führt paradoxerweise zu einer weiteren Verminderung der Betazellfunktion, was man auch als Glucosetoxizität bezeichnet (Del Prato S. et al., 2002).

Neben der Abnahme der Betazellfunktion mit einer quantitativen Verminderung der Insulinausschüttung spielt auch die qualitative Veränderung der Insulinsekretion eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus. In gesunden Individuen erfolgt die Sekretion pulsatil mit einer Periodizität von 10 bis 13 Minuten und zusätzlichen Pulsen größerer Amplitude, die etwa 10 bis 15 Mal pro Tag auftreten. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind sowohl Kurz- als auch Langzeitpulsation gestört. Dieses Phänomen lässt sich schon in einem frühen Stadium der Krankheitsentstehung nachweisen. Der Verlust der Pulsatilität wirkt sich auf die Insulinwirkung aus, da gezeigt werden konnte, dass eine kontinuierliche Insulingabe die hepatische Glucoseproduktion weniger effektiv unterdrückt als eine pulsatile Gabe (Fauci A. et al., 2008).

1.6 Weitere Parameter des Glucosestoffwechsels

1.6.1 HbA_{1c}

Die in Erythrozyten aufgenommene Glucose bindet während der gesamten Lebensdauer eines Erythrozyten nichtenzymatisch an die terminale Aminogruppe der Betaketate des Globins, wodurch glykosyliertes Hämoglobin entsteht, dessen stabile Unterfraktion (HbA_{1c}) gemessen werden kann. Der HbA_{1c}-Wert spiegelt den Blutzuckerungsverlauf und somit die Stoffwechseleinstellung des Diabetikers über die letzten 80-120 Tage wieder und korreliert eng mit der Blutglucose (Diabetes-World, 2007). Der Normwert liegt je nach Labor bei 4-6,2% des Gesamthämoglobins (Renz-Polster H. et al., 2004). Ein HbA_{1c}-Anstieg um 1% zeigt eine Erhöhung der mittleren Blutglucose um 35,8mg/dl (1,99mmol/l) an. Nach Ausschluss von Fehlermöglichkeiten liefert er somit ein Instrument zur Kontrolle der bisherigen Therapiemaßnahmen und führt gegebenenfalls zu einer Intensivierung der Therapie. Das Hämoglobin steht dabei beispielhaft für alle anderen Proteine des Körpers, da man davon ausgeht, dass die Glykosylierung auch alle anderen Proteine betrifft.

Der Zielwert des HbA_{1c} für Typ 1- und Typ-2-Diabetiker liegt nach den Empfehlungen der deutschen Diabetes-Gesellschaft <6,5% (Diabetes-World, 2007).

1.6.2 C-Peptid

Bei der Insulinproduktion in den Betazellen wird ein aus 31 Aminosäuren bestehendes Peptid aus dem Vorläufermolekül Proinsulin abgespalten, bevor das endgültige aktive Insulinmolekül entsteht. Dieses abgespaltene Peptid, auch C-Peptid (connecting peptide) genannt, wird in äquimolarer Menge mit Insulin sezerniert, weist jedoch eine längere Halbwertszeit auf als Insulin (Insulin 4,8 Minuten, C-Peptid ca. 20 Minuten). Daher findet man im Plasma eine 5-fach bis 15-fach höhere molare Konzentration von C-Peptid gegenüber Insulin. Es ist somit ein stabiler Indikator für die Sekretionsleistung des Pankreas. Seine Konzentration wird durch exogene Insulinzufuhr nicht erhöht. In Abhängigkeit vom verwendeten Testverfahren gilt ein Nüchternwert von 0,4-2,0 ng/ml als normal, wohingegen Werte unter 0,2 ng/ml auf einen Insulinmangel hindeuten (Diabetes-World, 2007).

1.7 Therapie

1.7.1 Therapieoptionen

Die Therapie der verschiedenen Diabetesformen hat eine normoglykämische oder nahezu normoglykämische Einstellung des Patienten zum Ziel, um so die mit dem Diabetes assoziierten Komplikationen zu vermeiden. Der Kontrollparameter für die Blutzuckereinstellung ist das glykosylierte Hämoglobin (HbA_{1c}). Eine Senkung des HbA_{1c} vermindert das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes und senkt das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt. Die ADA empfiehlt daher als Zielwert einen HbA_{1c} von unter 7% (Spellman C. et al., 2007).

Die Therapieansätze von Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus unterscheiden sich grundsätzlich voneinander. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist das Resultat einer Interaktion von genetischen Faktoren, Umweltfaktoren und immunologischen Faktoren, die letztendlich zu einer autoimmun vermittelten Zerstörung der Betazellen des Pankreas führen (Fauci A. et al., 2008). Mit absinkender Betazellmasse nimmt auch die endogene Insulinproduktion ab, bis der Punkt erreicht wird, an dem die produzierte Insulinmenge nicht mehr ausreicht, um den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten (Renz-Polster H. et al., 2004). Aufgrund des absoluten Insulinmangels benötigen Typ-1-Diabetiker sofort eine Insulintherapie. Dabei stehen verschiedene Insulinpräparate zur Verfügung: kurzwirksame Insuline wie das Normalinsulin und die ultrakurz wirksamen Insuline, Verzögerungsinsuline wie Intermediärinsuline und Langzeitinsuline und als dritte Gruppe die Mischinsuline aus Normalinsulin und NPH-Insulin (Burgis E., 2005).

Man unterscheidet zwischen der konventionellen Insulintherapie, die aus einer festgelegten zweimaligen Insulingabe (Misch- oder Verzögerungsinsulin) besteht und einer intensivierten Insulintherapie, bei der die 1-2mal tägliche Gabe eines Verzögerungsinsulins mit der Zufuhr von schnell wirksamem Insulin vor den Mahlzeiten kombiniert wird (Renz-Polster H., 2004).

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist dagegen eine nicht autoimmun bedingte Krankheit. Er zeichnet sich durch ein sehr heterogenes Krankheitsbild aus und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) hat gezeigt, dass der Verlauf des Typ-2-Diabetes dynamisch mit einer Progression der Stoffwechselstörung ist (Kahn S., 2001). Der Typ-2-Diabetes stellt dabei das Endstadium dieses progressiven Syndroms dar, das durch eine Kombination von Insulinresistenz und gestörter Betazellfunktion bedingt wird (Matthaei S. et al., 2000).

Neben der oben bereits beschriebenen gestörten Insulinsekretion ist auch die Insulinresistenz ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2. Sie tritt häufig in Kombination mit arterieller Hypertonie, Hyperlipidemie, zentraler oder viszeraler Adipositas, Hyperglykämie und endothelialer Dysfunktion auf. Diese Konstellation wird auch als metabolisches Syndrom oder Insulinresistenzsyndrom bezeichnet (Braunstein S., 2005). Der manifeste Diabetes Typ 2 zeichnet sich durch eine Insulinresistenz der wichtigsten Zielgewebe der Insulinwirkung aus, des Skelettmuskels, der Leber und des Fettgewebes. Insulinresistenz und gestörte Insulinsekretion bedingen sich im Wechselspiel gegenseitig.

Die Pfeiler der Therapie bei diesem Typ sind Basismaßnahmen wie Ernährungsumstellung, Reduktion des Körpergewichts und körperliche Aktivität, um auf diese Weise die Insulinresistenz zu verringern. Kombiniert werden können diese nichtmedikamentösen Maßnahmen mit einer Metformin-Therapie (Matthaei S. et al., 2008). Metformin zählt zu den Biguaniden, die die Gluconeogenese in der Leber hemmen und die Insulinsensitivität von Leber und Muskulatur steigern. Reichen diese Maßnahmen für eine optimale Blutzuckereinstellung nicht aus oder bestehen Kontraindikationen gegen die Metformin-Einnahme, so sind weitere orale Antidiabetika (OAD) indiziert. Dazu gehören α -Glucosidasehemmer, die die α -Glucosidase im Dünndarmepithel hemmen und somit die Glucoseaufnahme verzögern. Insulinsekretagoga sind eine weitere Klasse von OAD, die man nochmals in die Sulfonylharnstoffe unterteilt, die an den ATP-abhängigen Kaliumkanal an der Zellmembran der Betazelle des Pankreas binden, einen Schluss des Kanals bewirken und es dann nach einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zelle zu einer Exocytose von Insulin kommt und in die Sulfonylharnstoffanaloga, die über den gleichen Mechanismus wirken, deren Insulinsekretionssteigerung jedoch glucoseabhängig ist und kürzer andauert. Des Weiteren gibt es noch die Insulinsensitizer, die den intrazellulären PPAR- γ -Rezeptor (Peroxisomal Proliferator Activa-

ted Receptor) stimulieren und dadurch die Insulinempfindlichkeit in Fett-, Muskel- und Lebergewebe steigern (Cheng A., 2005).

Die oben aufgeführten Substanzen werden oft in Kombination eingesetzt, wenn durch die Monotherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (Nichols G. et al., 2007). Aufgrund der fortschreitenden Abnahme der Betazellfunktion wird aber bei vielen Typ-2-Diabetikern letztlich eine Insulintherapie notwendig, um eine optimale glykämische Kontrolle zu erreichen, entweder in Kombination mit OADs oder als alleinige Therapie (Mudaliar S. et al., 2001). Insgesamt ist eine frühzeitige und intensive Blutzuckerkontrolle notwendig, um die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen des Diabetes zu verhindern oder zumindest zu minimieren. Die ADA empfiehlt daher einen HbA_{1c} von <7% in der Therapie anzustreben und die UKPDS hat auch gezeigt, dass ein HbA_{1c}-Level von 7% oder weniger das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen vermindern kann (Mayfield J. et al., 2004).

Die Insulintherapie ist eine Behandlungsmöglichkeit mit viel Potenzial. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine Insulintherapie die periphere Insulinsensitivität verbessert und die endogene Glucoseproduktion der Leber vermindert. Diese Effekte können schon nach einer kurzen und intensiven Insulintherapie von 2 bis 3 Wochen nachgewiesen werden (Matthaei S. et al., 2000). Beim Typ-2-Diabetiker besteht durch den erhöhten Insulinbedarf bei gleichzeitig verminderter Betazellzahl ein chronischer Beta-zellstress, der die Apoptose der Betazellen weiter fördert und so die Krankheit verschlimmert. Eine Insulintherapie kann diesen chronischen Betazellstress durchbrechen und zu einer Erholung der Betazellfunktion beitragen (Ritzel R., 2007). Bei einigen Patienten kann sogar die Betazellfunktion so weit wiederhergestellt werden, dass sie für einige Monate bis Jahre zu einer Therapie mit Diät und oraler Medikation zurückkehren können (Mayfield J. et al., 2004).

1.7.2 Nateglinide

Nateglinide ist ein Derivat der Aminosäure D-Phenylalanin, das durch direkte Wirkung an den Betazellen der Langerhanns'schen Inseln des Pankreas die Insulinsekretion stimuliert (Hu S. et al., 2003). Wie Sulfonylharnstoffe bindet es kompetitiv an den B-Zell_{ATP}-Kanal, einen heterooktameren Komplex, der aus vier Liganden-bindenden Untereinheiten und vier porenformenden K⁺-Kanal Untereinheiten besteht. Daraus resultiert ein Schluss des K⁺-Kanals, was eine Membrandepolarisation, den Einstrom von extrazellulärem Calcium und letztlich die Insulinausschüttung über die Exocytose von Sekretgranula bewirkt (Ball A.J. et al, 2004). Anders als Sulfonylharnstoffe zeichnet sich Nateglinide durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer aus,

was auf eine 45-300fach höhere Spezifität von Nateglinide für die K^+_{ATP} -Kanäle der pankreatischen Betazellen gegenüber den K^+_{ATP} -Kanäle der kardiovaskulären Zelle zurückzuführen ist. Nach präprandialer oraler Einnahme wird es schnell resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen normalerweise in weniger als einer Stunde erreicht werden. Die insulinotrope Wirkung erfolgt innerhalb von 15 Minuten nach der Einnahme von Nateglinide (Novartis Pharma, 2002). Nateglinide induziert also vor allem die Insulinsekretion der frühen Phase, vergleichbar mit einer Bolusgabe von Insulin (Tentolouris N. et al., 2007). Die von Nateglinide induzierte Insulinausschüttung ist zudem glucosesensitiv, so dass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinausschüttung abnimmt. Andererseits führt die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder eine Glucoseinfusion zu einer Verstärkung der Insulinsekretion (Novartis Pharma, 2002). Nateglinide stellt also vor allem die bei Typ2-Diabetikern oftmals gestörte frühe Phase der Insulinsekretion wieder her, dissoziiert danach aber schnell wieder vom Rezeptor und verhindert somit eine länger andauernde Insulinfreisetzung. Auf diese Weise werden im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen postprandiale Blutzuckerspitzen reduziert bei gleichzeitiger Minderung des Risikos von Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten.

Neben dieser frühen K^+_{ATP} -Kanal- abhängigen Funktion von Nateglinide weist dieses wie Sulfonylharnstoffe auch noch eine K^+_{ATP} -Kanal- unabhängige Wirkung auf. Über intrazelluläre Signalwege wird eine K^+_{ATP} -Kanal- unabhängige Insulinausschüttung bewirkt, was eine wichtige Rolle in der Phase der späten Insulinsekretion spielt (Tentolouris N. et al., 2007).

Nateglinide wird nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert ($\geq 90\%$) (Novartis Pharma, 2002). Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 72%. Nateglinide wird zu 97-99% an Plasmaproteine gebunden, zeigt jedoch kaum Bindungsinteraktionen mit anderen Arzneimitteln. Vor der Elimination wird Nateglinide zu einem Großteil über CYP2C9 metabolisiert. Nur etwa 8% des Arzneimittels werden unverändert ausgeschieden, wobei die Ausscheidung zu 85% renal erfolgt (Tentolouris N. et al., 2007).

Nateglinide ist also ein potentes Insulin-Sekretagogum mit sowohl K^+_{ATP} -Kanal- abhängiger Funktion als auch –unabhängiger Funktion, das vor allem zur Therapie der postprandialen Hyperglykämie eingesetzt wird.

1.8 Methoden zur Bestimmung der Betazellfunktion bzw. der Insulinsekretionsrate

Nach wie vor gibt es keinen Konsens, zu welchem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 der Beginn einer Insulintherapie indiziert ist.

In Bezug auf diese Entscheidung ist eine Evaluation der vorhandenen Restsekretionskapazität der Betazellen des Pankreas sinnvoll. In verschiedenen Studien wurden bereits unterschiedliche Ansätze zur Charakterisierung der Betazellfunktion vorgestellt.

1.8.1 Hyperglykämie-Clamp-Methode nach DeFronzo

Die Arbeitsgruppe DeFronzo hat 1979 den hyperglykämischen Glucoseklemmtest beschrieben. Dies ist ein zweistündiger Test, bei dem die arterielle Glucosekonzentration durch die Gabe eines Glucosebolus und einer kontinuierlichen Glucoseinfusion auf einen Wert von 125mg/dl gebracht bzw. gehalten wird. Der Insulinverlauf im Plasma gibt Auskunft über die Insulinsekretion des Pankreas. Der Test erlaubt zudem die Überprüfung der ersten und zweiten Phase der glucoseabhängigen Insulinsekretion im Bezug auf standardisierte Blutglucosekonzentrationen (DeFronzo RA et al., 1979).

Auch die Forschungsgruppe Stumvoll et al. nutzte den hyperglykämischen Klemmtest als Basis für die Berechnungen der Betazellfunktion. Bei diesem Modell ist die erste Phase der Insulinsekretion (1st PH) die Summe aus den Plasmainsulinkonzentrationen zum Zeitpunkt 2,5, 5, 7,5 und 10 Minuten des hyperglykämischen Klemmexperiments minus der mittleren basalen Plasmainsulinkonzentration. Die zweite Phase der Insulinfreisetzung (2nd PH) ergibt sich aus der mittleren Plasmainsulinkonzentration während der letzten Stunde des Experiments, wenn die Insulinkonzentration als Plateau verläuft, minus der mittleren basalen Insulinkonzentration im Plasma. 1st PH und 2nd PH spiegeln die Betazellfunktion wider (Stumvoll M. et al., 2000).

1.8.2 Intravenöser Glucosetoleranztest

Ein weiterer Ansatz zur Quantifizierung der Betazellfunktion ist der intravenöse Glucosetoleranztest (IVGTT=intravenous glucose tolerance test). Hierbei erfolgt eine intravenöse Bolusgabe von Glucose, gefolgt von einer 5-minütigen Insulininfusion 20 Minuten später. Es wird eine frequentierte Blutabnahme sowohl vor dem Test als auch während der dreistündigen Testdauer vorgenommen. Der Test erlaubt die gleichzeitige Bestimmung von Blutzuckerwerten, Insulinplasmaspiegeln und C-Peptidspiegeln im

Blut. Aus den erhaltenen Werten kann die Insulinsekretionsrate berechnet werden (Hermans M. et al., 1999).

1.8.3 Oraler Glucosetoleranztest

Der orale Glucosetoleranztest dient in der Klinik zur Screeninguntersuchung des Gestationsdiabetes und zur Diagnostik eines Diabetes mellitus. Er kann aber auch zur Bestimmung der Insulinsekretion zur Anwendung kommen. Nach einer 10stündigen Fastenperiode bekommt der Patient 75g Glucose in Wasser aufgelöst zu trinken. Nach 2 Stunden sollte der Blutzuckerwert auf unter 140mg/dl gesunken sein. Bei Werten über 200mg/dl spricht man von einem Diabetes mellitus (Herold G., 2002).

Poljakovic D. et al. schlug die Durchführung eines solchen oralen Glucosetoleranztest mit einer Insulinbestimmung im Nüchternzustand und nach jeweils 30, 60 und 120 Minuten vor. Aus den gewonnen Werten wurde der Alpha-Index der Stimulation bestimmt, der den Quotienten des Insulinwertes zum Zeitpunkt 60 Minuten dividiert durch den Insulinwert im Nüchternzustand darstellt. Den Alpha-Index nutzte er zur Beurteilung der noch vorhandenen Betazellfunktion und um die untersuchten Patienten in Bezug auf ihre Insulinsekretionskapazität und der daraus gefolgerten notwendigen Therapie in drei Untergruppen zu unterteilen: Patienten mit einem α -Index von $>2,5$ bekamen eine Behandlung mit einem einzelnen oder einer Kombination verschiedener oraler Antidiabetika zugewiesen. Die Gruppe der Patienten mit einem α -Index $<2,5$ und $>1,5$ wurde daraufhin mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika behandelt. Die dritte Gruppe mit einem α -Index $<1,5$ erhielt eine ausschließliche Insulintherapie (Poljakovic D. et al., 2003).

1.8.4 „Meal tolerance test“

Die Arbeitsgruppe um Hovorka et al. schlug die Bestimmung der pankreatischen Betazellfunktion während eines „meal tolerance test“ vor, einem Glucosetoleranztest nach Einnahme einer standardisierten Mahlzeit. Ihrem Modell liegt die Vorstellung zu Grunde, dass zwischen der C-Peptid-Sekretionsrate und der Plasmagluco-Konzentration eine lineare Abhängigkeit besteht. Man berechnet einen Index (M_i) der Betazellfunktion, der sich aus dem Zuwachs der C-Peptid Sekretion aufgrund der über dem Basalniveau erhöhten Plasmagluco-Konzentration ergibt. Es ist noch zu untersuchen, ob sich dieser Ansatz auf den OGTT ausdehnen lässt (Cretti A. et al., 2001).

1.8.5 Intravenöser Glukagontest

Auch mit Hilfe des intravenösen Glukagontest lässt sich die Betazellfunktion abschätzen. Dafür wird dem Patienten 1mg Glukagon, verdünnt mit 10ml steriler physiologischer NaCl-Lösung langsam als Bolus iv. verabreicht. Blutabnahmen für die Glucose-, Insulin- und C-Peptid-Bestimmung erfolgen vor sowie 5, 10, 15 und 30 Minuten nach der Glukagon-Injektion. Der Test beruht darauf, dass die intravenös verabreichte Bolusinjektion von Glukagon zur maximalen gegenregulatorischen Sekretion von Insulin und C-Peptid führt (Scheen AJ et al., 1996).

1.8.6 CIGMA-Test

Einen weiteren Test stellt der CIGMA-Test (=continuous infusion of glucose with model assessment) dar. Diese Methode kombiniert eine kontinuierliche Glucoseinfusion mit der Bestimmung der Plasmainsulin und -glucosewerte. Die Abschätzung der Betazellfunktion erfolgt durch die Anwendung eines mathematischen Modells der Glucosehomöostase (Davis T. et al., 1985).

1.8.7 HOMA- β -cell-Index

Eine weitere gebräuchliche, von Matthews et al. eingeführte Methode der Abschätzung der Betazellfunktion ist der HOMA- β -cell-Index. Grundlage der Berechnung sind die nüchtern bestimmten Konzentrationen von Plasmaglukose und -insulin. Der Index berechnet sich nach der Formel $20 \cdot I_0 / (VPG_0 - 3,5)$. Bei einem Sekretionsdefizit ist der Wert erniedrigt (Matthews D., 1985).

1.8.8 Glukagon-Insulin-Toleranztest

In einer aktuellen Studie stellten Dorkhan et al. den kombinierten Glukagon-Insulin-Toleranztest vor, der aus einem Glukagon-stimulierten C-Peptid-Test und einem Insulin-Toleranztest (GITT) besteht. In dem einstündigen Test wird die C-Peptid-Antwort auf 0,5mg intravenösem Glukagon gefolgt von der Gabe von 0,05U/kg Insulin (Insulin-Toleranz-Test) 30 Minuten später. Mit Hilfe dieses Tests lassen sich sowohl die Betazellfunktion als auch die Insulinsensitivität bestimmen (Dorkhan M. et al., 2008).

1.9 Zielsetzung der Arbeit

Das primäre Zielkriterium der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung des Nateglinide-stimulierten 50g-Glucose Toleranztestes im Rahmen einer Pilotstudie als Test zur Beurteilung der stimulierbaren Betazellkapazität (Insulin und C-Peptid), des Blutzucker-verlaufs und der Insulinresistenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

Sekundäres Ziel ist die Bestimmung von Grenzwerten für Blutzucker und Insulinsekretion, für die Entscheidung der Therapieeskalation einer oralen Therapie hin zu einer Insulin(unterstützten) Therapie. Dies muss jedoch noch in nachfolgenden Studien evaluiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienplan

2.1.1 Versuchsdesign

Es handelt sich um eine monozentrische Studie an 45 Patienten mit Typ-2-Diabetes und an 30 gesunden Vergleichspersonen, wovon 10 doppelt untersucht wurden. Das beteiligte Zentrum ist das Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Um eine Vergleichbarkeit der β -Zell-Stimulation zu erreichen, erfolgte am Untersuchungstag vor dem Test keine Einnahme von oralen Antidiabetika. Langwirksame Antidiabetika (z.B. Glimeperid) wurden bereits seit dem Vorabend pausiert. Eine Korrektur des Blutzuckers war mit kurzwirksamen Insulin bis 4 Stunden vor Testbeginn erlaubt. Darüber hinaus wurden die gesunden Probanden / Patienten angehalten, sich drei Tage lang kohlenhydratreich zu ernähren.

Für den Test nahmen die Studienteilnehmer nach einer nächtlichen Nüchternperiode 50 g Glucose oral sowie 120 mg Nateglinide ein.

Es erfolgten Blutabnahmen (5 ml) basal und jeweils 30 min, 60 min, 120 min und 180 min nach Einnahme der Glucose und der Medikation.

Aus den gewonnenen Blutproben wurden jeweils der aktuelle Blutzucker, das Insulin und das C-Peptid bestimmt.

2.1.2 Ethikvotum, BfArM und Versicherung

Die primär zuständige Ethikkommission ist die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Das Ethik-Mastervotum wurde hier eingeholt.

Bei der Studie handelt es sich um eine selbstinitiierte Studie (ITT) ohne kommerziellen Sponsor. Sie wurde vom Leiter der Studie beim zuständigen Regierungspräsidium (RP Darmstadt) und beim Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angemeldet.

Zum Schutz der teilnehmenden Patienten wurde eine Patientenversicherung abgeschlossen. Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über diese Patientenversicherung informiert.

2.1.3 Patienten- und Kontrollkollektiv

Untersucht wurden 30 gesunde Probanden. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18 und 70 Jahren sowie anamnestisch fehlendem Hinweis auf Diabetes mellitus oder Glucosestoffwechselstörung.

Untersucht wurden weiterhin 45 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Einschlusskriterium war ebenfalls eine Altersspanne zwischen 18 und 70 Jahren.

Ausschlusskriterien waren bei beiden Gruppen:

1. Aktive konsumierende Erkrankung (z.B. Karzinome, HIV)
2. Fortgeschrittene Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
3. Fortgeschrittene Leberinsuffizienz (GOT/GPT > 1,5-facher Normwert)
4. jede andere Erkrankung, bei der die Studiendurchführung unmöglich ist oder für den Patienten ein Risiko darstellt (z.B. psychiatrische Erkrankungen)
5. Überempfindlichkeit gegen Nateglinide oder sonstige Bestandteile der Prüfmedikation
6. Diabetes mellitus Typ 2 mit vorbestehender Insulintherapie
7. insulinpflichtiger Typ-1-Diabetes oder C-Peptid negativer Diabetes mellitus
8. diabetischer Ketoazidose, mit oder ohne Koma
9. Maltose-Malabsorption, wegen des Oligosaccharid-Gehaltes,
10. akute Magen-Darm-Erkrankungen
11. Zustand nach Magen-Darm-Resektion
12. fieberhafte Infekten
13. stark reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand
14. nicht geschäftsfähige Patienten
15. Teilnahme an einer anderen Studie
16. Schwangerschaft
17. Stillzeit
18. Kalium-, Magnesium oder Phosphatmangel

Ein Prüfarzt überprüfte die Ein- und Ausschlusskriterien des Patienten vor Einschluss in die Studie.

Die Patienten und gesunden Probanden wurden vom Prüfarzt ausführlich über den Studienhintergrund, die Prüfsubstanz, das Studienziel, die Untersuchungen, den Studienablauf, Begleiterscheinungen und Risiken sowie mögliche Vorteile durch die Studienteilnahme, über die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Patientenversicherung aufgeklärt. Dazu diente u.a. eine ausführliche schriftliche Patienteninformation und eine ebensolche Probandeninformation. Die Fragen der Versuchsteilnehmer wurden vom Prüfarzt ausführlich und umfassend beantwortet. Das schriftliche Einverständnis zur Testteilnahme lag bei allen Studienteilnehmern auf dem dafür vorgesehenen Aufklä-

rungsbogen vor Studienbeginn vor. Durch die Unterschrift erklärten sie sich gleichzeitig einverstanden mit der pseudonymisierten Auswertung ihrer Daten.

2.2 Methoden

2.2.1 Modifizierter OGTT

Es wurde bei allen gesunden Probanden und Patienten ein modifizierter oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Zuvor wurden die Teilnehmer gebeten, eine zwölfstündige Nahrungskarenz einzuhalten. Ungesüßter Kaffee, Tee und Wasser waren jedoch sowohl vor als auch während des Tests erlaubt.

Der Test begann morgens zwischen 8 und 9 Uhr und dauerte drei Stunden. Zu Beginn wurde ein Aufklärungsgespräch geführt, in dem der Teilnehmer über den Versuchsablauf und die möglichen Ergebnisse informiert wurde. Außerdem hatten sie neuerlich die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ferner wurde eine Anamnese erhoben, die Erkrankungsbeginn, Begleiterkrankungen und Medikamente umfasste. Es wurden neuerlich die Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. bestehende Infekte) überprüft.

Nach Messung von Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Taillenumfang wurde den Versuchsteilnehmern eine Venenverweilkanüle in eine Armvene gelegt und dabei gleichzeitig Blut abgenommen, um daraus den Nüchterblutzucker, Insulin und C-Peptid zu bestimmen. Sofort danach erhielt der Patient oder gesunde Proband einen 50g-Glucosetrunk und eine 120mg Nateglinide Tablette, die beide innerhalb von fünf Minuten eingenommen wurden.

Der Glucosetrunk Dextro® O.G.T. der Firma Roche und das Testmedikament Nateglinide (Starlix®) der Firma Novartis wurden von allen Versuchsteilnehmern gut toleriert. Der Belastungstest dauerte drei Stunden und nach 30, 60, 120 und 180 Minuten wurde jeweils Blut aus der Venenverweilkanüle abgenommen und daraus der Blutzuckerspiegel, Insulin und C-Peptid bestimmt.

2.2.2 Glucose im Serum

Der quantitative Nachweis von Glucose im venösen Vollblut erfolgte in Doppelbestimmung mit einer Enzymelektrode nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip. Bei dieser Methode wird die Glucose durch das Enzym Glucose-Oxidase (GOD) unter Sauerstoffaufnahme zur Gluconsäure oxidiert, während der Sauerstoff des Wassermoleküls zum einwertigen Sauerstoff im Wasserstoffperoxid reduziert wird. Das

entstandene H_2O_2 wird an einer Platinelektrode oxidiert und die dabei entstehenden Elektronen darüber abgeleitet.

GOD



Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe des Analysegerätes „EBIO compact“ der Firma Eppendorf im Labor der Diabetes-Ambulanz. Im Sensorblock des Gerätes befindet sich die Messkammer, die von der Enzymmembran begrenzt ist. In dieser Membran liegt das Enzym Glucoseoxidase für die Bestimmung der Glucose immobilisiert vor. Beim Ansatz wurden 20µl venöses Blut direkt nach der Entnahme in NH_4 -heparinisierte Einkapillaren aufgezogen und in Eppendorf-Reaktionsgefäßen mit 1ml Systemlösung vermischt. Alle Analysen wurden innerhalb von drei Stunden nach Entnahme durchgeführt. Die Messung beginnt mit dem Ansaugen der Probenlösung. Die bei der Probenahme in die Messkammer gelangte Glucose trifft nach Durchtritt durch die erste Membrangrenzschicht auf die immobilisierte GOD und wird zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) umgesetzt. Das H_2O_2 wird nach Durchtritt durch die 2. Membrangrenzschicht mittels der Platinelektrode quantitativ bestimmt. Von den Doppelbestimmungen wurde dann der Mittelwert errechnet. Als Standardreagenz wurde eine gebrauchsfertige Glucose-Standard-Lösung verwendet (216,2mg/dl bzw. 12mmol/l).

2.2.3 C-Peptid im Serum

Die quantitative C-Peptid-Bestimmung erfolgte mittels des Immulite 2000 Analyzers der Firma Siemens als Festphasen, Zweiphasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay. Die Festphase (Kugel) ist mit einem monoklonalen Maus anti-C-Peptid-Antikörper beschichtet. Die Flüssigphase besteht aus alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm), die an einen monoklonalen Maus anti-C-Peptid-Antikörper in Pufferlösung konjugiert ist. Nach der Blutentnahme in normale Blutentnahmeröhrchen wartet man die vollständige Gerinnung ab und zentrifugiert dann die Serumprobe. Das Serum wird daraufhin zur Analyse in den Immulite 2000 Analyzer gegeben, wobei mindestens eine Menge von 25µl erforderlich ist.

Patientenprobe und Reagenz werden zusammen mit der beschichteten Probe für 30 min. inkubiert. Während dieser Zeit bildet das C-Peptid aus der Probe einen Antikörper-Sandwichkomplex mit dem monoklonalen Maus anti-C-Peptid-Antikörper auf der Kugel und dem enzymkonjugierten Maus anti-C-Peptid Antikörper aus dem Reagenz. Ungebundene Patientenprobe und Enzymkonjugat werden anschließend durch einen zentrifugalen Waschschrift entfernt.

Die gebundene Substanz wird dann mittels des Dioxetansubstrates über Lichterzeugung gemessen. Dazu wird Chemielumineszenzsubstrat dem Reaktionsröhrchen mit der Kugel zugefügt, woraufhin das Chemilumineszenzsubstrat mit der an der Kugel gebundenen Alkaliphosphatase reagiert und Licht emittiert wird. Die ausgesandte Lichtmenge ist proportional zur Menge der ursprünglich in der Probe vorhandenen Analysesubstanz. Die Lichtemission wird durch einen Photoverstärker erfasst und dann für das Ergebnis für die Probe berechnet.

Die Referenzwerte für die C-Peptid-Bestimmung liegen bei 0,9-7,1ng/ml mit einem Konfidenzintervall von 95%. Der Median wird von der Firma mit 2,2 ng/ml angegeben.

2.2.4 Insulin im Serum

Die quantitative Insulin-Bestimmung erfolgte analog der C-Peptid-Bestimmung ebenfalls mit dem Immulite 2000 Analyzer. Für die Bestimmung sind 100µl Serum notwendig, die Inkubation erfolgt hier für 60min. Als Referenzwert wird ein Median von 9,3µIU/ml angegeben.

2.2.5 HbA_{1c} im Serum

Die HbA_{1c}-Bestimmung erfolgte mit dem Cobas 6000 der Firma Roche. Zu Beginn der Bestimmung wird venöses Blut mit einem Hämolyseagensatz im Verhältnis 1:101 verdünnt. Dieses Hämolyseagensatz enthält TTBA (Tetradecyltrimethylammoniumbromid) und schließt eine Störung durch Leukozyten aus. Die folgende HbA_{1c}-Bestimmung beruht auf dem turbidometrischen immunologischen Inhibitionsassay (TINIA) für hämolyisiertes Vollblut. Zunächst wird das Hämolysat mit dem Antikörperreagensatz R1 gemischt. Glycohämoglobin in der Probe bildet mit dem Anti-HbA_{1c}-Antikörper einen löslichen Antigen-Antikörper-Komplex. Anschließend wird das Polyhaptens-Reagensatz R2 zugegeben. Die Polyhaptene bilden mit den überschüssigen Anti-HbA_{1c}-Antikörpern einen unlöslichen Antikörper-Polyhaptens-Komplex, der turbidometrisch gemessen werden kann. Freigesetztes Hämoglobin aus der hämolytierten Probe wird in ein Derivat mit einem charakteristischen Extinktionsspektrum überführt und während der Präinkubationsphase (Probe + R1) der immunologischen Reaktion bichromatisch gemessen.

Das Endergebnis wird als HbA_{1c} in Prozent ausgedrückt und errechnet sich aus dem Verhältnis HbA_{1c}/Hb:

Protokoll 1: $\text{HbA}_{1c} (\%) = (\text{HbA}_{1c}/\text{Hb}) \times 100$

Protokoll 2: $\text{HbA}_{1c} (\%) = (\text{HbA}_{1c}/\text{Hb}) \times 87,6 + 2,27$

2.3 Materialien

2.3.1 Modifizierter OGTT

Dextro® O.G.T. der Firma Roche

200 ml Saft enthalten:

-arzneilich wirksame Bestandteile:

Mono- und Oligosaccharidgemisch, das nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 50 g wasserfreier Glucose entspricht

-sonstige Bestandteile:

Schwarzer Johannisbeer-Muttersaft

0,06 Vol-%Alkohol

Starlix® 120 mg Filmtabletten

1 Tablette enthält:

-arzneilich wirksame Bestandteile:

120 mg Nateglinide

-sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Eisenhydroxid-oxid (E172, gelb), Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol, hochdisperses Siliciumdioxid

S-Monovette 4,5ml, Sarstedt

Membrane-Adapter, Sarstedt

Multi-Adapter, Sarstedt

Combi-Stopper, Braun

Vasofix Safety, 20G x 1¼", 1,1 x 33mm, Braun

Isotone Natriumchloridlösung 0,9%, Braun

Inject 2ml Einmalspritzen, Braun

Mikropipetten, Na-heparinisiert, End-to-end 20µl, Eppendorf EKF Diagnostic

Glucose/Laktat-Hämolyselösung 1ml, Eppendorf EKF Diagnostic

2.3.2 HbA_{1c}-Bestimmung

R1 Antikörperreagenz: MES-Puffer: 0,025 mol/l; TRIS-Puffer: 0,015 mol/l, pH 6,2; HbA_{1c}-Antikörper (Rinderserum) ≥0,5 mg/ml; Stabilisatoren; Konservierungsmittel (flüssig)

R2 Polyhapten-Reagenz: MES-Puffer: 0,025 mol/l; TRIS-Puffer: 0,015 mol/l; pH 6,2; HbA_{1c}-Polyhapten: ≥8 µg/ml; Stabilisatoren; Konservierungsmittel (flüssig)

2.3.3 Geräte

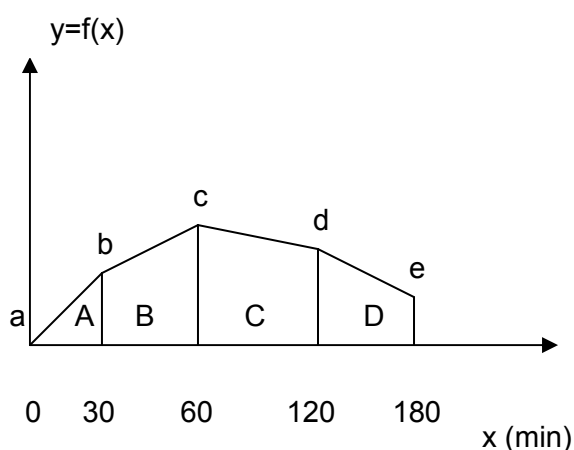
„Ebio compact“ (Firma Eppendorf)

„Immolute 2000“ (Firma Siemens)

„Cobas 6000“ (Firma Roche)

2.4 Berechnung der AUC

Die AUC beschäftigt sich mit der Berechnung eines Flächeninhalts, der durch den Graphen einer Funktion begrenzt wird. Die Ermittlung der AUC einer Funktion wird dann wie folgt berechnet: Der Graph der Funktion f , die x-Achse zwischen den Stellen t_1 und t_2 sowie die Vertikalen $t=a$ und $t=b$ begrenzen die Fläche A.



$$\text{Fläche A} = \frac{(30-0) \cdot (a+b)}{2}$$

2

$$\text{Fläche C} = \frac{(120-60) \cdot (a+b+c+d)}{2}$$

2

$$\text{Fläche B} = \frac{(60-30) \cdot (a+b+c)}{2} \quad \text{Fläche D} = \frac{(180-120) \cdot (a+b+c+d+e)}{2}$$

$$\text{AUC} = A+B+C+D$$

2.5 Statistische Auswertung

Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Darstellung der Daten als arithmetischer Mittelwert (M) \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Da es sich bei den untersuchten Kollektiven um Gruppen mit relativ niedriger Fallzahl handelt und da einige der ermittelten Parameter keine nachweisbare Gaußsche Normalverteilung zeigen, sind nichtparametrische Tests angewandt worden. Der Vergleich unabhängiger Stichproben erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Rang-Summen-Test mit Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit (p). Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ angesehen. Für den Fall des Vergleichs eines Merkmales zwischen 3 Gruppen wurde der Rangsummentest nach Kruskal Wallis angewendet, wobei ebenfalls ein Wert $p < 0,05$ das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes bezüglich des untersuchten Merkmals bedeutet.

Alle Berechnungen wurden auf einem PC mit Hilfe kommerzieller Programme (Microsoft® Excel, BiAS für Windows – Version 9.01) durchgeführt. Die statistische Auswertung fand in Zusammenarbeit mit Dr. Hanns Ackermann vom Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung am Fachbereich Medizin der J.W.G.-Universität Frankfurt am Main statt.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchungskollektiv

3.1.1 Probanden- und Patientencharakteristika

In die Studie aufgenommen wurden 30 gesunde Probanden, darunter 15 Männer und 15 Frauen.

Das Alter der ausgewerteten gesunden Probanden lag im Mittel bei 27,37 Jahren mit einer Spannweite von 21 bis 54 Jahren und einem Median von 25 Jahren.

Des Weiteren wurden für die Auswertung der Studie die Daten von 45 Typ-2-Diabetikern herangezogen, davon 30 Männer und 15 Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 56,87 Jahren mit einer Spannweite von 37 bis 82 Jahren und einem Median von 56 Jahren.

Tabelle 2 stellt die Charakteristika des Untersuchungskollektivs dar. Das Patientenkollektiv zeigt im Mittel ein höheres Gewicht ($85,43 \pm 20,5$ kg) als die Probanden ($68,81 \pm 16,65$ kg). Auch der mittlere BMI der Patienten ($28,55 \pm 5,88$) liegt über dem der Probanden ($23,58 \pm 4,81$).

Tabelle 2: Charakteristika des Untersuchungskollektivs

Merkmal	Gesunde Probanden gesamt	Männliche gesunde Probanden	Weibliche gesunde Probanden	Patienten gesamt	Männliche Patienten	Weibliche Patienten
Geschlecht	30	15	15	45	30	15
Alter [Jahre]	$27,37 \pm 6,78$	$26,21 \pm 3,14$	$28,38 \pm 8,68$	$56,87 \pm 12,03$	$58,9 \pm 12,32$	$52,8 \pm 10,29$
Größe [m]	$1,7 \pm 0,01$	$1,79 \pm 0,05$	$1,65 \pm 0,06$	$1,73 \pm 0,11$	$1,77 \pm 0,08$	$1,63 \pm 0,1$
Gewicht [kg]	$68,81 \pm 16,65$	$79,88 \pm 17,12$	$61,44 \pm 11,43$	$85,43 \pm 20,5$	$92,6 \pm 18,74$	$70,07 \pm 14,93$
BMI [kg/m²]	$23,58 \pm 4,81$	$24,98 \pm 4,97$	$22,65 \pm 4,46$	$28,55 \pm 5,88$	$29,63 \pm 6,09$	$26,25 \pm 4,61$

3.1.2 Medikation der Typ-2-Diabetiker

In Tabelle 3 sind die Wirkstoffe der verschiedenen oralen Antidiabetika dargestellt und die Anzahl der Patienten, die mit dem jeweiligen Präparat behandelt werden. Das am häufigsten eingenommene Medikament stellt hierbei Metformin dar, das von 22 Patienten (48,9%) regelmäßig genommen wird, gefolgt von Glimepirid, das 6 Patienten (13,3%) einnehmen.

Tabelle 3: Orale Antidiabetika und Anzahl der Patienten, die das jeweilige Präparat einnehmen

Medikamentenname	Anzahl der Patienten
Metformin	22
Glibenclamid	3
Glimepirid	6
Nateglinide	2
Repaglinide	2
Rosiglitazon	2
Pioglitazon	1
Acarbose	5

In Abbildung 1 erfolgt eine Darstellung der Anzahl der von den Patienten eingenommenen oralen Antidiabetika, wobei 20 der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine orale Therapie erhielten. Die Anzahl der eingenommenen Präparate reicht von keinem bis zu einer Kombinationstherapie von drei Antidiabetika.

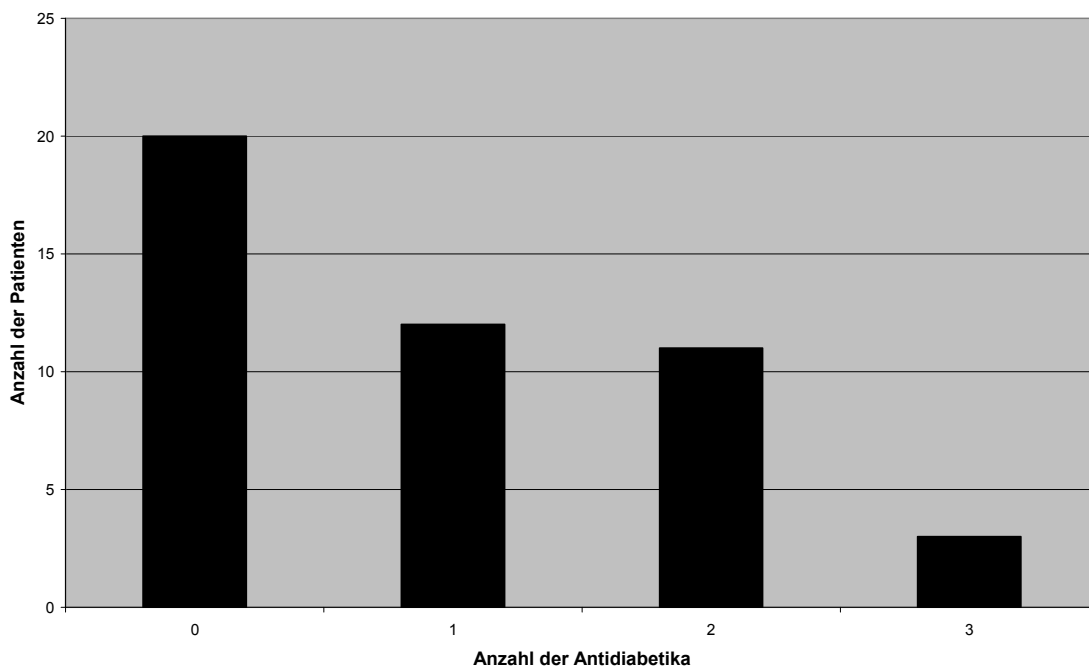


Abbildung 1: Anzahl der von den Patienten eingenommenen oralen Antidiabetika

3.2 Im OGTT erhobene Werte

3.2.1 Glucose

Tabelle 4 und Abbildung 2 stellen den mittleren Blutzuckerungsverlauf der Typ-2-Diabetiker und der gesunden Probanden über die dreistündige Testdauer dar. Alle Blutzuckerwerte wurden in venösem Plasma bestimmt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in den Werten zum Zeitpunkt 0, 30 und 60 Minuten signifikant voneinander ($p < 0,04$). Die Blutzuckerwerte der untersuchten Patienten sind bereits als Nüchternwerte zu Testbeginn höher ($141,92 \pm 38,97$ mg/dl) als die der untersuchten gesunden Probanden ($84,68 \pm 7,94$ mg/dl) und liegen auch während der gesamten Testdauer deutlich über denen der Vergleichsgruppe. Während das Blutzuckermaximum in der gesunden Probandengruppe bereits 30 Minuten nach Testbeginn erreicht wird ($121,51 \pm 28,17$ mg/dl), wird der höchste Blutzuckerwert in der Patientengruppe erst nach 60 Minuten Testdauer erreicht ($229,42 \pm 64,93$ mg/dl). Die untersuchten gesunden Probanden sind im Mittel zum Zeitpunkt 120 Minuten unter den Nüchternwert zu Testbeginn abgesunken ($69,41 \pm 20,77$ mg/dl). Zwischen den Messzeitpunkten 120 und 180 Minuten bleibt der Blutzuckerspiegel relativ konstant. In der Patientengruppe sinkt der Blutzuckerspiegel nach dem Maximum bei 60 Minuten konstant und erreicht erst zum Zeitpunkt 180 Minuten das Ausgangsniveau vom Testbeginn ($135,77 \pm 71,56$ mg/dl).

Tabelle 4: Glucosespiegel in mg/dl in venösem Plasma

Testgruppe	Glucose in mg/dl in venösem Plasma				
	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
Gesunde Probanden	84,68±7,94	121,51±28,17	95,87±29,87	69,41±20,77	63,68±11,13
Patienten	141,92±38,97	220,63±50,55	229,42±64,93	183,96±77,28	135,77±71,56

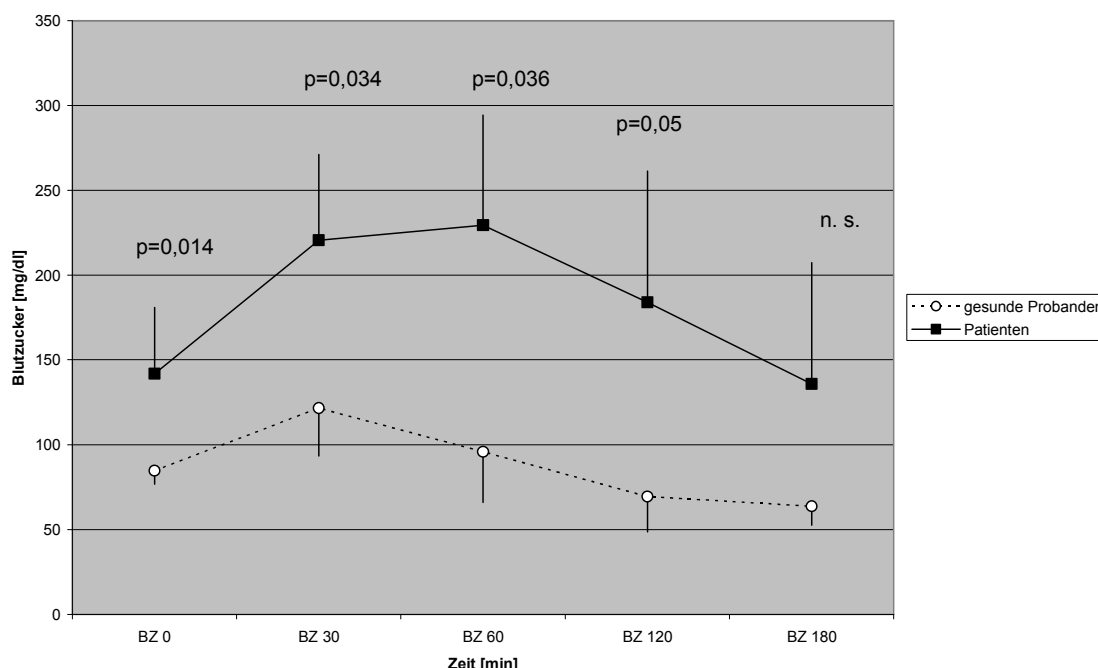


Abbildung 2: mittlerer Blutzuckerlauf über 3h Testdauer im Vergleich

In der Einleitung wurden bereits die Diagnosekriterien der DDG für Diabetes mellitus anhand der während eines OGTT im venösen Plasma erhobenen Blutglucosewerte vorgestellt. Das Kreisdiagramm 3 stellt im Folgenden die jeweilige Anzahl an Patienten dar, die im modifizierten OGTT unter Zugabe von 120 mg Nateglinide den verschiedenen Glucosetoleranzstadien zugeordnet werden können. 18 Patienten zeigen nach Gabe von Nateglinide eine normale Glucosetoleranz, indem ihre Blutglucosewerte zum Messzeitpunkt 120 Minuten unter dem Grenzwert von 140 mg/dl liegen. 7 Patienten gehören zur Gruppe der sogenannten „impaired glucose tolerance“ mit Werten zwischen 140 und 200 mg/dl nach 120 Minuten und 20 Patienten und somit fast die Hälfte der teilnehmenden Typ-2-Diabetiker zeigen auch nach Gabe von Nateglinide diabetische Blutzuckerwerte über 200 mg/dl 120 Minuten nach Testbeginn.

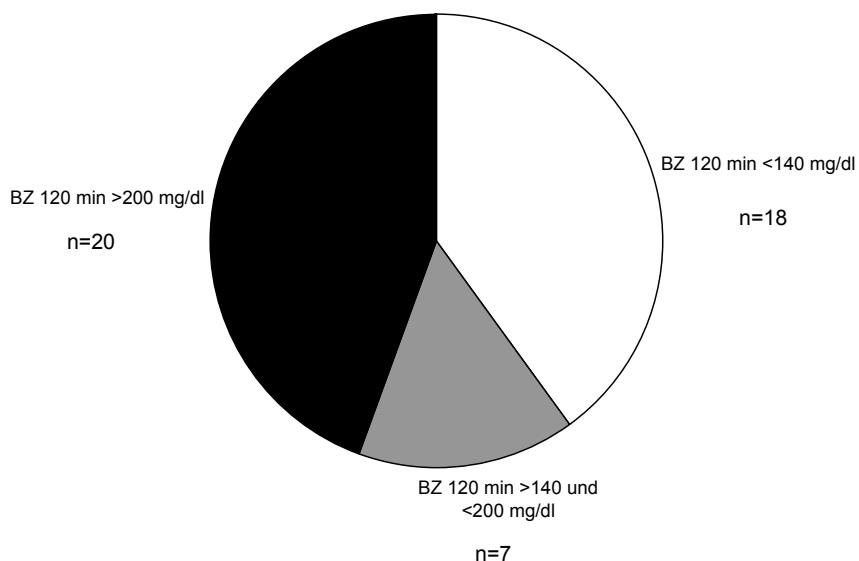


Abbildung 3: Einteilung der Patienten in verschiedene Glucosetoleranzgruppen anhand des Blutglucosewertes zum Messzeitpunkt 120 Minuten

Tabelle 5 zeigt, dass der bei den Typ-2-Diabetikern gemessene maximale Blutglucosewert mit $234,78 \pm 64,58$ mg/dl deutlich höher liegt als in der Vergleichsgruppe und zudem auch mit $63,33 \pm 31,76$ min später erreicht wird als in der Gruppe der gesunden Probanden ($125,05 \pm 25,97$ mg/dl nach $35,25 \pm 17,61$ min).

Tabelle 5: Wert und Zeitpunkt der maximalen Glucosekonzentration in venösem Plasma

	Gesunde Probanden	Patienten		p
Max Glucose	$125,05 \pm 25,97$	$234,78 \pm 64,58$	mg/dl	<0,001
Tmax Glucose	$35,25 \pm 17,61$	$63,33 \pm 31,76$	min	<0,001

3.2.2 Insulin

Tabelle 6 und Abbildung 4 zeigen den mittleren Insulinverlauf von gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern über 3 Stunden Testdauer im Vergleich. Die Patientengruppe hat im Mittel bereits im Nüchternzustand eine höhere basale Insulinsekretion als die Vergleichsgruppe ($15 \pm 16,07$ mU/l gegenüber $5,9 \pm 4,84$ mU/l). Im Testverlauf steigt die Sekretionsrate der Typ-2-Diabetiker langsamer an, das Sekretionsmaximum wird erst zum Zeitpunkt 60 Minuten erreicht ($47,57 \pm 38,05$ mU/l), bleibt während der folgenden Stunde relativ konstant und fällt dann bis Testende nur leicht ab ($39,63 \pm 31,46$ mU/l). In

der Vergleichsgruppe wird das Sekretionsmaximum bereits 30 Minuten nach Testbeginn erreicht ($59,38 \pm 43,04$ mU/l), bleibt während der folgenden 30 Minuten relativ konstant und fällt dann bis zum Messzeitpunkt 120 Minuten um im Mittel $33,86$ mU/l. Bis Testende ist dann nur noch eine geringe Abnahme zu verzeichnen.

Tabelle 6: Insulinspiegel in mU/l in venösem Plasma

Testgruppe	Insulinspiegel in mU/l in venösem Plasma				
	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
Probanden	$5,9 \pm 4,84$	$59,38 \pm 43,04$	$58,58 \pm 45,62$	$24,72 \pm 17,65$	$12,9 \pm 9,12$
Patienten	$15 \pm 16,07$	$36,17 \pm 23,72$	$47,57 \pm 37,15$	$47,06 \pm 38,05$	$39,63 \pm 31,46$

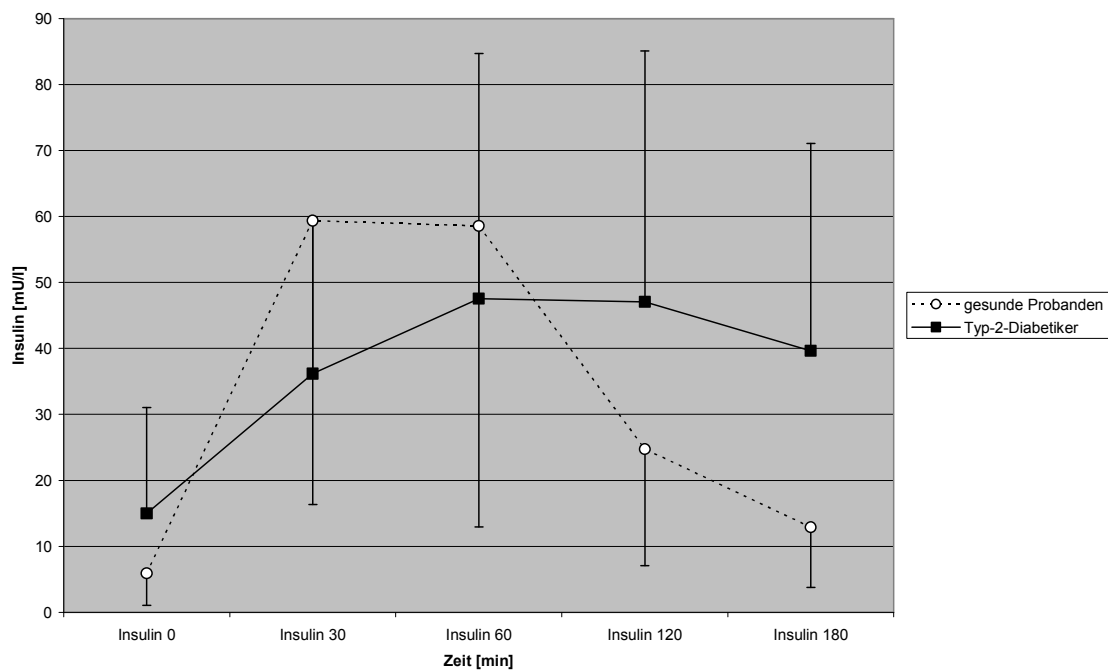


Abbildung 4: Mittlere Insulinausschüttung über 3h-Testdauer im Vergleich, Werte nicht signifikant

Tabelle 7 stellt die maximale Insulinkonzentration und den Zeitpunkt, an dem diese erreicht wird, dar.

Tabelle 7: Wert und Zeitpunkt der maximalen Insulinkonzentration in venösem Plasma

	Gesunde Probanden	Patienten		p
Max Insulin	74,3±52,13	55,22±40,31	mU/l	0,05
Tmax Insulin	48,75±21,93	98±41,18	min	<0,001

3.2.3 C-Peptid

Tabelle 8 und Abbildung 5 zeigen die mittleren C-Peptidwerte beider Untersuchungsgruppen, die im venösen Plasma erhoben wurden. Der Kurvenverlauf stellt sich analog zum Insulinverlauf in Diagramm 4 dar, jedoch mit einer Zeitversetzung von 30 Minuten aufgrund der längeren Halbwertszeit des C-Peptids gegenüber Insulin.

Die C-Peptidwerte der Patientengruppe liegen bei der basalen Blutabnahme zu Testbeginn bei 3,14±1,9 ng/ml. Während des Tests nimmt die C-Peptidkonzentration kontinuierlich zu und erreicht das Maximum mit 7,48±3,59 ng/ml zum Messzeitpunkt 120 Minuten. Danach fällt die Kurve bis Testende leicht ab.

Die gesunde Vergleichsgruppe hat zu Testbeginn einen niedrigeren C-Peptidspiegel von 1,91±0,95 ng/ml. Die Sekretionsrate steigt dann in den folgenden 30 Minuten steil an und nimmt dann bis zum Maximum bei 60 Minuten noch weiter leicht zu bis auf 8,38±2,59 ng/ml. Damit liegt die maximal erreichte C-Peptidkonzentration über jener der Typ-2-Diabetiker. Nach Erreichen des Kurvenmaximums fällt die Kurve zunächst schnell und dann etwas flacher bis zum Testende ab, wo ein mittlerer C-Peptidspiegel von 3,15±1,71 ng/ml gemessen werden konnte.

Tabelle 8: C-Peptidspiegel in ng/ml in venösem Plasma

Testgruppe	C-Peptid in ng/ml in venösem Plasma				
	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
Gesunde Probanden	1,91±0,95	7,43±2,78	8,39±2,59	4,99±2,16	3,15±1,71
Patienten	3,14±1,9	5,12±2,72	6,89±3,05	7,48±3,59	6,75±3,93

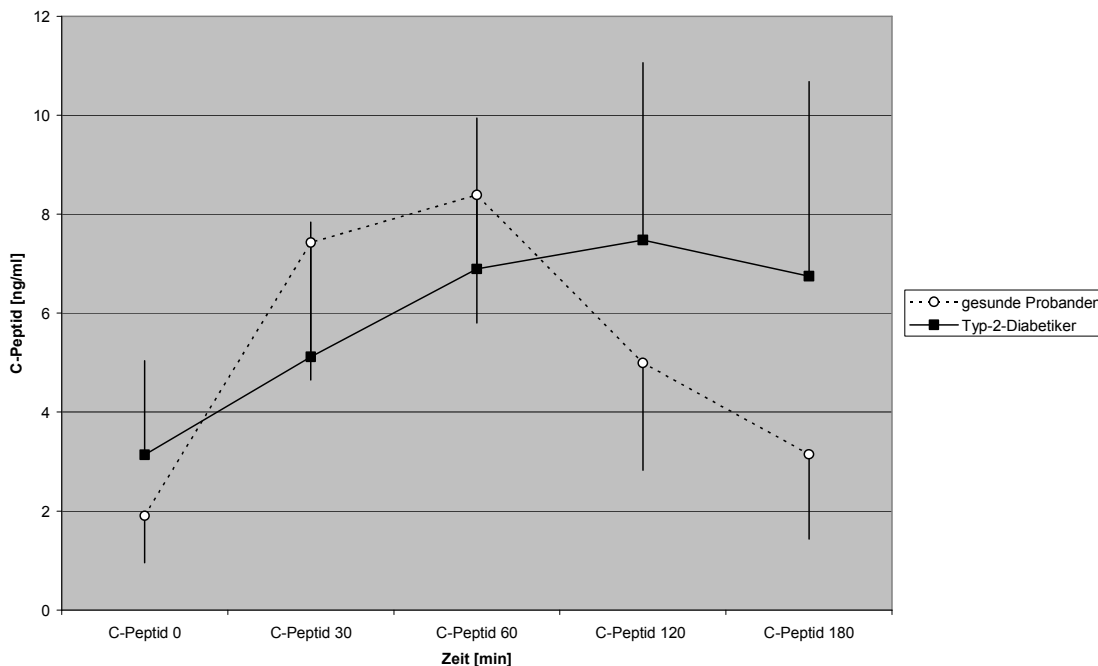


Abbildung 5: Mittlerer C-Peptidspiegel im venösen Plasma über 3h-Testdauer im Vergleich, Werte nicht signifikant

In Tabelle 9 findet sich eine Darstellung der maximalen C-Peptid-Konzentration und des Zeitpunktes, zu dem diese erreicht wird.

Tabelle 9: Wert und Zeitpunkt der maximalen C-Peptid-Konzentration in venösem Plasma

	Gesunde Probanden	Patienten		p
Max C-Peptid	9±2,64	8,09±3,64	ng/ml	n.s.
Tmax C-Peptid	56,25±25,27	112±44,9	min	<0,001

3.2.4 Korrelation von Blutzucker und C-Peptid

Abbildung 6 untersucht die Korrelation vom Zeitpunkt der maximalen C-Peptid-Konzentration mit der maximalen Blutglucosekonzentration. Es zeigt sich, dass je später das Maximum der Insulin- bzw. C-Peptidkonzentration erreicht wird, desto höher ist der gemessene maximale Blutglucosewert.

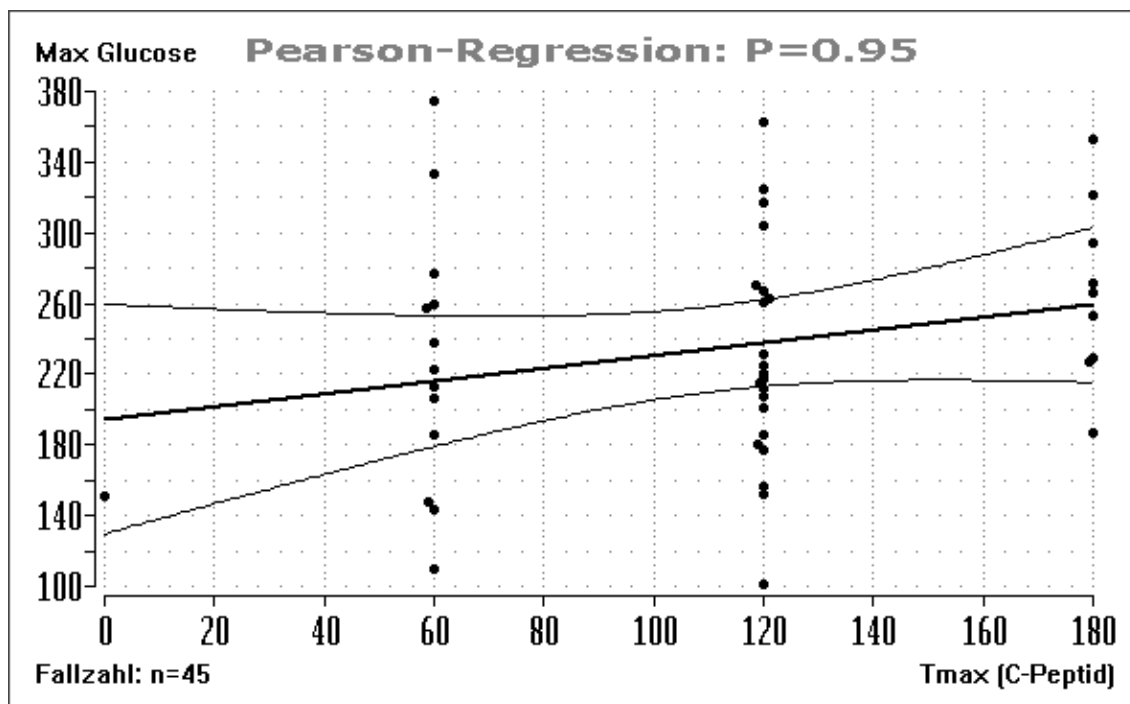


Abbildung 6: Korrelation von Zeitpunkt der maximalen C-Peptid-Konzentration und maximalem Blutglucosespiegel

3.3 Vergleich mit Daten der Firma Novartis

Im Folgenden wird ein Vergleich vorgenommen zwischen den im Test erhobenen C-Peptidwerten mit den Daten aus einer von der Firma Novartis durchgeführten 20-wöchigen multizentrischen, doppelt verblindeten und randomisierten Studie zur Evaluation der Effizienz, Sicherheit und Tolerabilität einer oralen Monotherapie mit 120 mg Nateglinide verglichen mit einer oralen Monotherapie mit 8 mg Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetikern. Die Teilnehmer der Novartis-Studie nahmen ebenfalls 120 mg Nateglinide zu Testbeginn ein, jedoch wurde anstatt 50g Glucose eine Mahlzeit (mixed meal) gegeben.

Die an der von Novartis durchgeführten Studie teilnehmenden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind bezüglich Alter und BMI vergleichbar mit der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe. Die basalen C-Peptidwerte der mit Nateglinide therapierten Typ-2-Diabetiker in der Novartis-Studie liegen bei Studienende bei 3,9 $\mu\text{g/l}$. Das Maximum des Kurvenverlaufs wird nach 120 Minuten mit Werten von 11,4 $\mu\text{g/l}$ erreicht. Bis zum Messzeitpunkt 180 Minuten fällt der C-Peptidspiegel wieder auf Werte von 8,9 $\mu\text{g/l}$ ab.

Vergleicht man diese Werte mit den im Test erhobenen Werten der Patientengruppe, so erkennt man einen ähnlichen Kurvenverlauf, der ebenfalls ein Maximum beim Zeitpunkt 120 Minuten hat, jedoch liegen die gemessenen Werte im Mittel deutlich unter

denen der Novartis-Testgruppe. Die Typ-2-Diabetiker unserer Testgruppe zeigen basale C-Peptidwerte von $3,14 \pm 1,9 \mu\text{g/l}$, die auf ein Maximum von $7,48 \pm 3,59 \mu\text{g/l}$ nach 120 Minuten ansteigen. Bei Testende nach 180 Minuten liegen die C-Peptidwerte bei $6,75 \pm 3,93 \mu\text{g/l}$.

Tabelle 10: Vergleich der bei Patienten im Test erhobenen C-Peptidwerte im venösen Plasma mit denen der Typ-2-Diabetiker in der Novartis-Studie

Gruppe	C-Peptid in $\mu\text{g/l}$				
	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
Typ-2-Diabetiker (Nateglinide-Test) <i>50g Glucose</i>	$3,14 \pm 1,9$	$5,12 \pm 2,72$	$6,98 \pm 3,05$	$7,48 \pm 3,59$	$6,75 \pm 3,93$
Typ-2-Diabetiker (Novartis-Studie) <i>Mahlzeit</i>	3,9	8,6	10,4	11,4	8,9

3.4 HbA_{1c}

Tabelle 11 stellt den HbA_{1c} der Typ-2-Diabetiker in unterschiedlichen Einteilungen dar. In der gesamten Untersuchungsgruppe liegt er im Mittel bei $6,94 \pm 1,49\%$. Mit steigendem BMI lässt sich auch ein höherer HbA_{1c} messen. Während er in der Gruppe mit einem BMI < 25 bei $6,44 \pm 0,73\%$ liegt, steigt er in der nächsten Gruppe schon leicht an und in der Gruppe mit einem BMI > 30 konnten im Mittel Werte von $7,58 \pm 1,93$ gemessen werden.

Tabelle 11: Vergleich des HbA_{1c} der Typ-2-Diabetiker nach verschiedenen Einteilungskriterien, Werte nicht signifikant

Einteilungskriterium	HbA _{1c} in %	p
Gesamt	6,94±1,49	
Männlich	6,73±1,12	0,28
Weiblich	7,39±1,99	
BMI<25	6,44±0,73	0,09
BMI 25-30	6,72±1,18	
BMI>30	7,58±1,93	

Für die Darstellung in Abbildung 7 wird anhand des HbA_{1c} eine Einteilung der Typ-2-Diabetiker in drei Gruppen vorgenommen:

Gruppe 1: HbA_{1c} <6,5%

Gruppe 2: HbA_{1c} 6,5-8,5%

Gruppe 3: HbA_{1c} >8,5%

26 und somit 58% der untersuchten Patienten erreichen das von der DDG festgesteckte Therapieziel mit einem HbA_{1c} <6,5%. Jedoch wurde auch bei 10 bzw. 22% der Typ-2-Diabetiker ein HbA_{1c} >8,5% gemessen.

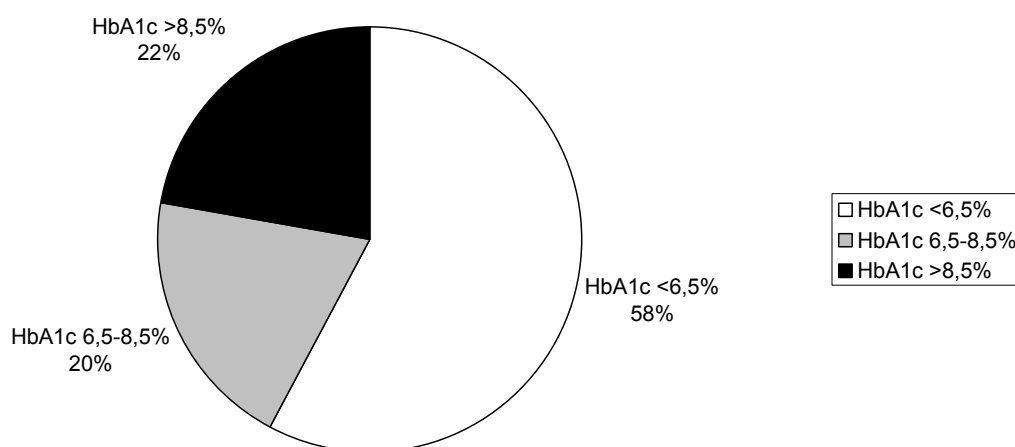


Abbildung 7: Einteilung der Typ-2-Diabetiker nach dem HbA_{1c}

Abbildung 8 stellt die Korrelation von HbA_{1c} mit der Differenz zwischen basalem und maximalem C-Peptid-Spiegel der Patienten dar. Es zeigt sich, dass ein steigender HbA_{1c} mit einer Abnahme der gemessenen C-Peptid-Differenz einhergeht.

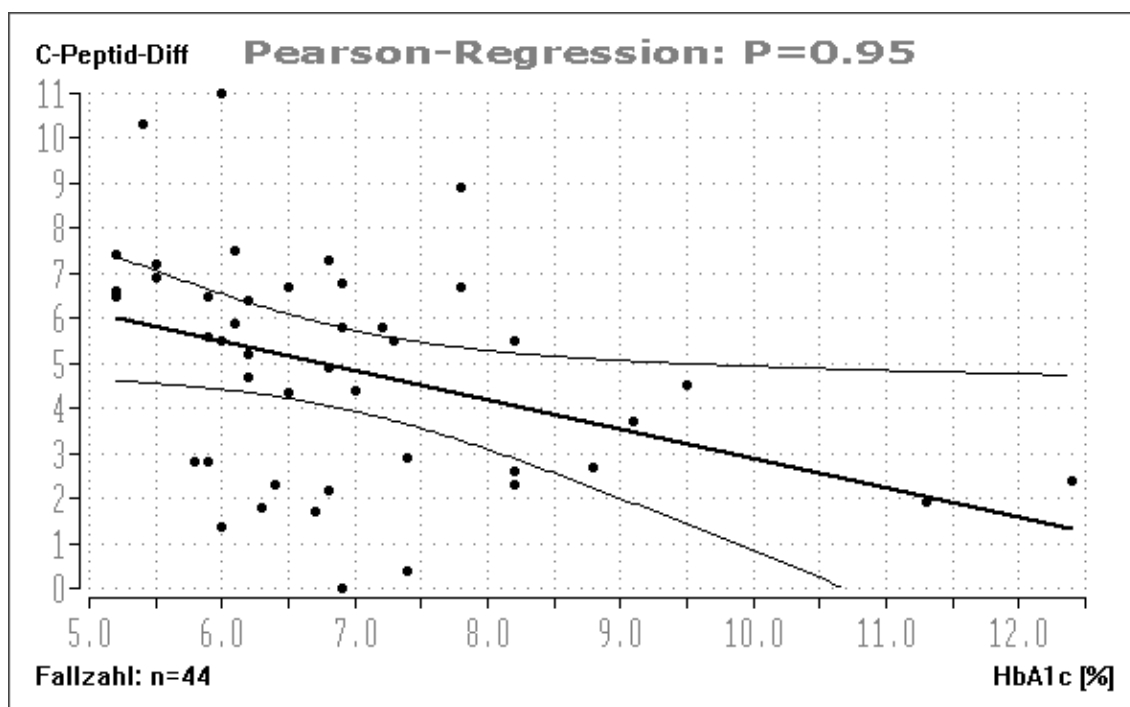


Abbildung 8: Korrelation von HbA_{1c} [%] und C-Peptid-Differenz [ng/ml]

3.5 Untersuchung von Einflussfaktoren

3.5.1 Geschlecht

Tabelle 12 stellt den Einfluss des Geschlechts auf die im Testverlauf gemessenen Blutzuckerwerte bei den Typ-2-Diabetikern dar. Es zeigt sich, dass die Patientinnen während der gesamten Testdauer durchschnittlich höhere Blutzuckerwerte aufweisen als die Patienten männlichen Geschlechts. Bei beiden Geschlechtern wird das Blutzuckermaximum zum Messzeitpunkt 60 Minuten erreicht. Die männlichen Patienten fallen jedoch im Durchschnitt vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 30 Minuten sogar ein wenig ab mit dem Glucosespiegel und steigen dann jedoch steil an, wohingegen die weiblichen Patienten schon 30 Minuten nach Testbeginn gestiegene Blutzuckerspiegel aufweisen. Bei Testende sind beide Geschlechter wieder auf den Ausgangswert gefallen, die männlichen Patienten liegen im Durchschnitt sogar unter ihren basalen Blutzuckerwerten.

Tabelle 12: Geschlechtsspezifischer Blutzucker Verlauf der Typ-2-Diabetiker, Ergebnisse nicht signifikant

Zeitpunkt der Blutzuckerbestimmung	Blutzuckerwerte in venösem Plasma in mg/dl	
	Männliche Patienten	Weibliche Patienten
0	138,13±33,71	149,5±46,87
30 min	131±104,75	198,88±99,84
60 min	217,32±58,11	252,87±74,24
120 min	181,63±73,81	188,6±83,59
180 min	121,57±70,3	148,27±77,13

Abbildung 9 stellt den geschlechtsspezifischen Blutzucker Verlauf über die dreistündige Testdauer graphisch dar und beinhaltet zusätzlich einen Vergleich mit den Daten der untersuchten gesunden Probanden. Die Blutzuckerkurven der gesunden Probanden verlaufen deutlich unterhalb von denen der Typ-2-Diabetiker. Geschlechtsspezifisch lässt sich hier kein signifikanter Unterschied ausmachen, sie verlaufen weitgehend parallel, lediglich zum Zeitpunkt 30 Minuten und 60 Minuten liegen der Blutzuckerspiegel der männlichen gesunden Probanden geringfügig über denen der weiblichen.

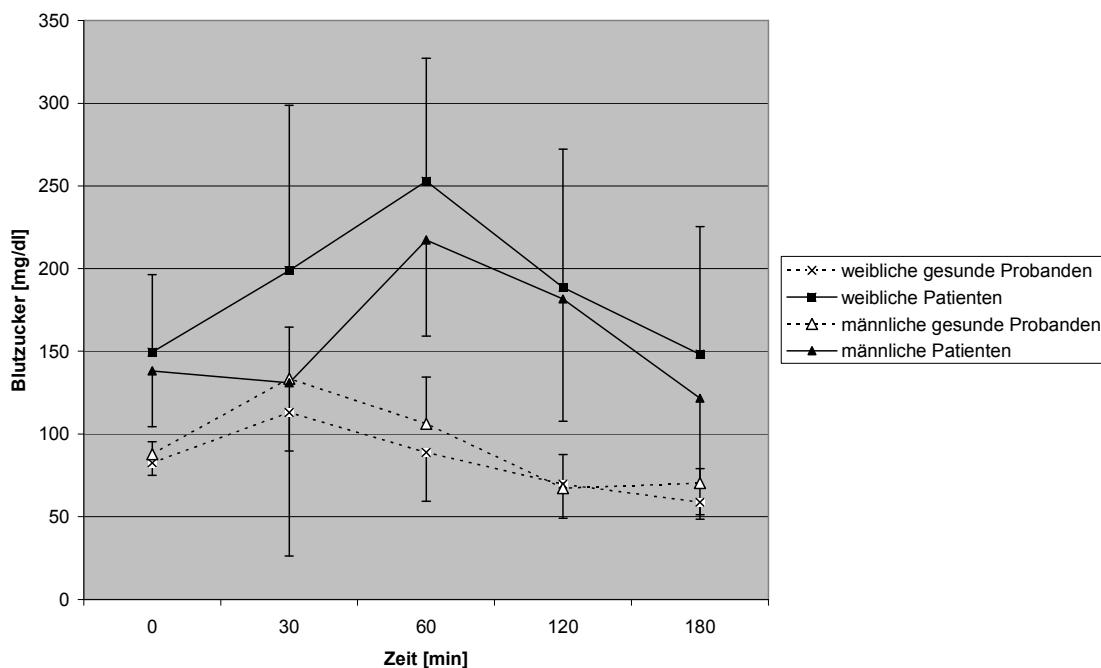


Abbildung 9: Geschlechtsspezifischer Blutzucker Verlauf von gesunden Probanden und Patienten über 3h-Testdauer

Analog zu den beiden vorhergehenden Darstellungen zeigen Tabelle 13 und Abbildung 10 einen geschlechtsspezifischen Vergleich der Insulinwerte im dreistündigen Testverlauf. Während sich im Blutzuckerlauf ein unterschiedlicher Kurvenverlauf bei männlichen und weiblichen Patienten zeigte, sind bei den Insulinwerten kaum geschlechtsspezifische Unterschiede auszumachen und die Insulinkurven der Typ-2-Diabetiker verlaufen weitgehend parallel. Wie bereits oben aufgeführt steigen die Insulinsekretionskurven der untersuchten gesunden Probanden früher an. Die männlichen gesunden Probanden liegen zum Zeitpunkt 30 Minuten über den Werten der weiblichen gesunden Probanden ($74,06 \pm 54,97$ gegenüber $47,7 \pm 28,01$) (n.s.). Beide Kurven bleiben in den folgenden 30 Minuten stabil und fallen dann bis Testende wieder ab, wobei die Kurve der männlichen gesunden Probanden leicht unter die der weiblichen fällt.

Tabelle 13: Geschlechtsspezifischer Insulinverlauf der Typ-2-Diabetiker, Ergebnisse nicht signifikant

Zeitpunkt der Insulinbestimmung	Insulin in venösem Plasma in mU/l	
	Männliche Patienten	Weibliche Patienten
0 min	$15,77 \pm 17,71$	$13,44 \pm 11,98$
30 min	$27,47 \pm 28,57$	$23,83 \pm 21,11$
60 min	$46,69 \pm 32,78$	$49,33 \pm 44,57$
120 min	$45,72 \pm 34,73$	$49,72 \pm 43,81$
180 min	$39,3 \pm 34,7$	$37,12 \pm 26,12$

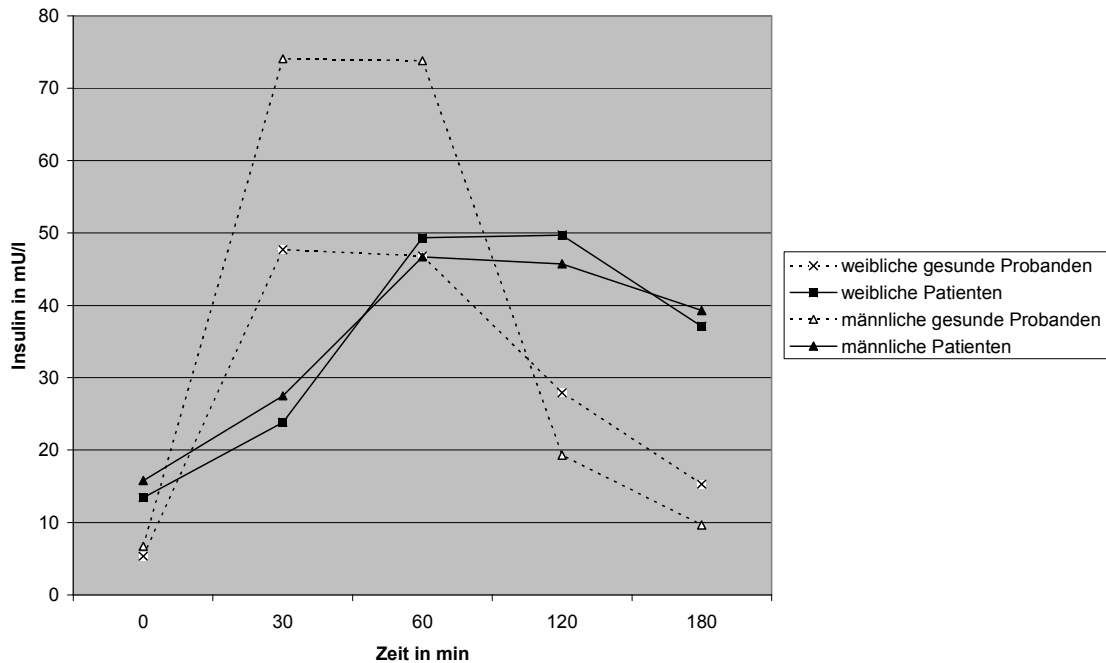


Abbildung 10: Geschlechtsspezifischer Insulinverlauf von Probanden und Patienten über 3h-Testdauer

3.5.2 BMI

Für die Darstellung in Tabelle 14 wurden die Patienten hinsichtlich ihres BMIs in drei Gruppen eingeteilt: $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ (normalgewichtig), $BMI 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ (übergewichtig) und $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ (adipös), um zu untersuchen, ob dieser einen unabhängigen Einflussfaktor auf den Blutglucosespiegel darstellt. Es zeigt sich, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels mit dem BMI korreliert. Die Patienten mit einem höheren BMI haben schon zu Testbeginn durchschnittlich höhere basale Blutzuckerwerte ($160,75 \pm 43,17 \text{ mg/dl}$) als Patienten mit einem niedrigeren BMI ($132,07 \pm 34,36 \text{ mg/dl}$ und $131,03 \pm 29,65 \text{ mg/dl}$). In allen drei Testgruppen wird das Blutzuckermaximum zum Messzeitpunkt 60 Minuten erreicht und fällt dann bis Testende wieder auf Werte auf Ausgangsniveau bzw. in den Gruppen mit niedrigem und mittlerem BMI sogar unterhalb des Ausgangsniveaus.

Tabelle 14: Darstellung der Blutzuckerwerte der untersuchten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit vom BMI, [Anzahl der Patienten], Werte nicht signifikant

Mittlere Blutzuckerwerte in venösem Plasma in mg/dl			
Zeitpunkt der Blutzuckermessung	BMI <25 kg/m ² [14]	BMI 25-30 kg/m ² [14]	BMI >30 kg/m ² [17]
0	131,03±29,65	132,07±34,36	160,75±43,17
30 min	141,5±96,72	146,33±108,45	183,42±112,89
60 min	225,64±53,4	203,77±67,04	254,38±67,31
120 min	170,3±80,49	169,68±74,86	216,96±71,82
180 min	107,62±61,13	119,3±81,15	166,33±66,63

In Tabelle 15 erfolgt die analoge Darstellung der bei den Typ-2-Diabetikern gemessenen C-Peptid-Konzentrationen, ebenfalls unterteilt anhand des BMI. Nur zum Zeitpunkt 0 min zeigt die Gruppe mit einem BMI<25kg/m² signifikant niedrigere C-Peptidspiegel als die Diabetiker mit einem höheren BMI.

Tabelle 15: Darstellung der C-Peptid-Werte der untersuchten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit vom BMI, Werte nicht signifikant

Mittlere C-Peptid-Konzentration in venösem Plasma in µg/l			
Zeitpunkt der Blutzuckermessung	BMI <25 kg/m ²	BMI 25-30 kg/m ²	BMI >30 kg/m ²
0 min	2,43±1,44	3,52±2,44	3,48±1,5
30 min	3,51±2,71	4,24±4,34	3,41±2,67
60 min	6,72±3,39	6,82±2,89	7,12±2,83
120 min	7,31±3,25	7,99±4,34	7,18±3,08
180 min	6,6±2,82	6,33±5,78	6,68±3,23

3.5.3 Metformin-Therapie

Wie bereits aus Tabelle 3 ersichtlich wurde, wurden 22 der 45 an der Studie teilnehmenden Typ-2-Diabetiker mit Metformin therapiert. Abbildung 11 untersucht die Unterschiede im Blutzuckerlauf bei Patienten, die eine Metformintherapie erhalten und

solchen, die dieses Medikament nicht einnehmen. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich ein ähnlicher mittlerer Glucoseverlauf. Beide Testgruppen weisen ähnliche basale Blutzuckerwerte auf ($148,02 \pm 41,26$ mg/dl mit und $136,58 \pm 36,01$ mg/dl ohne Metforminbehandlung). Auch im Zeitraum 60 bis 180 Minuten zeigen die beiden Kurven einen parallelen Verlauf mit nur geringen Werteunterschieden. Nur zum Zeitpunkt 30 Minuten liegen die gemessenen mittleren Glucosewerte in der Gruppe mit Metforminbehandlung höher ($251,78 \pm 46,85$ mg/dl) als in der Vergleichsgruppe ohne Metformineinnahme ($200,61 \pm 41,51$ mg/dl) (n.s.).

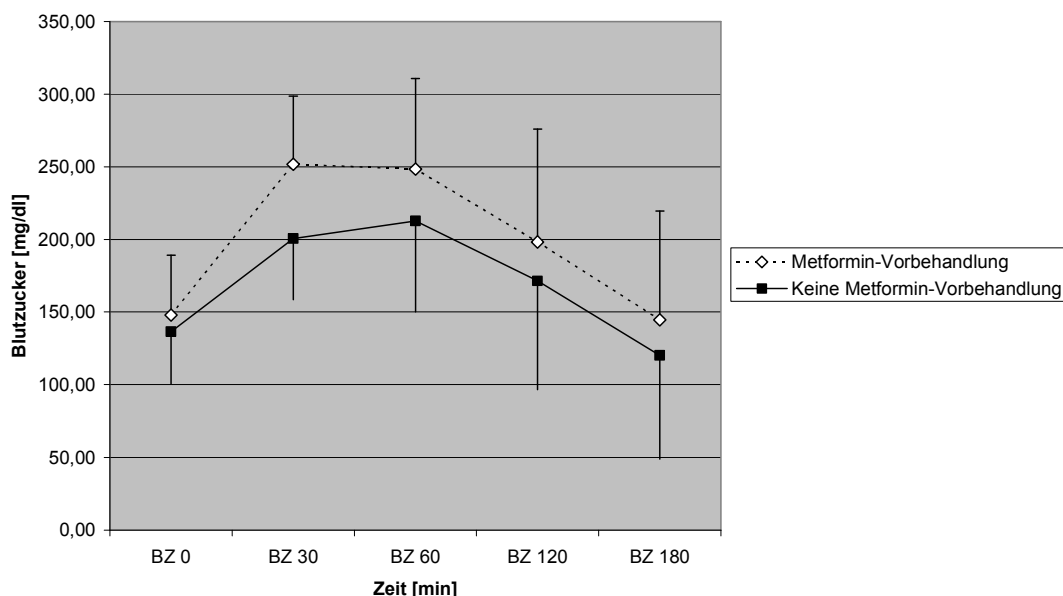


Abbildung 11: Blutzuckerverlauf über 3h-Testdauer mit und ohne Metformin-Vorbehandlung, Ergebnisse nicht signifikant

3.6 AUC

Eine weitere Möglichkeit, den Blutglucoseverlauf der beiden Untersuchungsgruppen zu beschreiben und zu quantifizieren, besteht in der bereits erwähnten Darstellung der „Area under the curve“ (AUC). Sie gibt die Gesamtmenge der Blutglucose eines gesunden Probanden oder eines Patienten über die dreistündige Testdauer an.

Tabelle 16 zeigt die AUC der Glucose während der dreistündigen Testdauer, zunächst für die Gesamtheit der beiden Untersuchungsgruppen und dann in einer Aufspaltung nach Geschlecht und nach BMI.

Die AUC der Typ-2-Diabetiker ist mehr als doppelt so groß wie die der untersuchten gesunden Probanden $34022,05 \pm 11142,17 \text{ mg/dl}$ und $15197,25 \pm 2798,9 \text{ mg/dl}$ und stellt somit ein signifikantes Unterscheidungskriterium der beiden Gruppen dar ($p=0,03$). Auch die Aufschlüsselung nach Geschlecht zeigt eine höhere AUC der weiblichen Patienten gegenüber den männlichen Patienten ($37469,42 \pm 12101,69 \text{ mg/dl}$ und $30267,86 \pm 11751,5 \text{ mg/dl}$), wohingegen dies in der gesunden Probandengruppe nicht nachgewiesen werden kann. Hier liegen die Werte der weiblichen gesunden Probanden bezüglich der AUC im Mittel sogar geringfügig unter denen der Männer ($14388,59 \pm 3062,57 \text{ mg/dl}$ und $16245,47 \pm 1963,21 \text{ mg/dl}$).

Tabelle 16: Vergleich AUC des Blutzuckerverlaufs im venösen Plasma über 3h-Testdauer nach verschiedenen Kriterien

Einteilungskriterium	Gesunde Probanden	Typ-2-Diabetiker	p-Wert
Gesamt	$15197,25 \pm 2798,9$ mg/dl	$34022,05 \pm 11142,17$ mg/dl	0,02
Männlich	$16245,47 \pm 1963,21$ mg/dl	$30267,86 \pm 11751,5$ mg/dl	n.s.
Weiblich	$14388,59 \pm 3062,57$ mg/dl	$37469,42 \pm 12101,69$ mg/dl	
BMI <25	$14270,43 \pm 2466,71$ mg/dl	$28862,5 \pm 9590,86$ mg/dl	n.s.
BMI 25-30	$16823,57 \pm 1985,7$ mg/dl	$28809 \pm 13957,64$ mg/dl	
BMI >30	$19070,63 \pm 1210,35$ mg/dl	$40690,63 \pm 9476,13$ mg/dl	

3.7 Parameter zur Abschätzung von Insulinsekretionsleistung und -resistenz

3.7.1 HOMA-IR

In der Praxis ist der HOMA-IR ein gebräuchlicher Index zur Abschätzung der Insulinresistenz eines Patienten. Er wird nach der HOMA-Methode (Homeostatic Model As-

essment) aus den Nüchternwerten von Glucose und Insulin berechnet, wobei das Ausmaß der Insulinresistenz mit der Höhe des HOMA-Wertes steigt (Masanori E. et al., 1999).

Der HOMA-IR berechnet sich wie folgt:

$$\text{HOMA-IR} = \text{FIRI} \times \text{FPG} / 22,5$$

wobei FIRI für den Nüchterninsulinspiegel im Plasma ($\mu\text{U/ml}$) und FPG für den Nüchtern-glucosewert im Plasma (mmol/l) stehen.

Im Patientenkollektiv liegt der HOMA-IR im Mittel bei $5,39 \pm 5,72$ und liegt damit deutlich über dem mittleren HOMA-IR der untersuchten gesunden Probanden von $1,33 \pm 1,22$.

Bei einem HOMA-IR $>2,5$ ist von einer Insulinresistenz auszugehen. Dieser Wert wird von 29 Patienten (64,4%) und 5 gesunden Probanden (16,7%) überschritten.

Des Weiteren wird analog zum HOMA-IR, der nur für Nüchternwerte definiert ist, eine Berechnung mit den zu den übrigen postprandialen Messzeitpunkten erhobenen Insulin- und Blutglucosewerten erstellt und die Ergebnisse in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Vergleichende Darstellung des HOMA-IR der untersuchten Typ-2-Diabetiker und gesunden Probanden und der analogen Berechnung zu den verschiedenen Messzeitpunkten, Ergebnisse nicht signifikant

Messzeitpunkt [min]	Gesunde Probanden	Typ-2-Diabetiker
0	$1,33 \pm 1,22$	$5,39 \pm 5,72$
30	$19,13 \pm 18,05$	$18,56 \pm 10,76$
60	$15,96 \pm 18,99$	$27,39 \pm 22,39$
120	$4,52 \pm 4,44$	$21,84 \pm 22,31$
180	$1,94 \pm 1,3$	$15,13 \pm 21,28$

Für die Darstellung in Abbildung 12 wird bezüglich des HOMA-IR eine Einteilung der untersuchten Typ-2-Diabetiker in drei Untergruppen vorgenommen:

Gruppe 1: HOMA-IR $<2,5$ (keine Insulinresistenz)

Gruppe 2: HOMA-IR 2,5-4 (leichte Insulinresistenz)

Gruppe 3: HOMA-IR >4 (deutliche Insulinresistenz)

16 und somit 36% der untersuchten Patienten befinden sich unterhalb der Grenze für eine Insulinresistenz mit einem HOMA-IR $<2,5$. Andererseits umfasst die Gruppe mit einem HOMA-IR >4 auch 25 und somit 55% der Typ-2-Diabetiker.

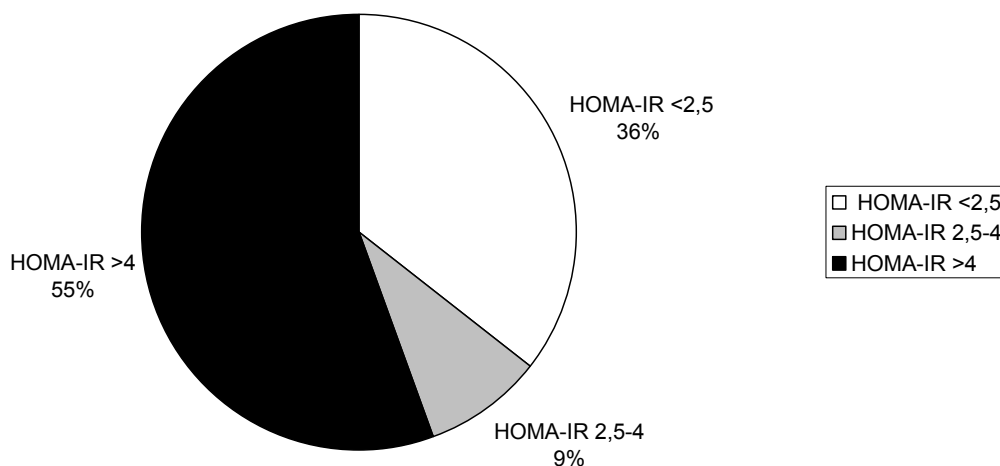


Abbildung 12: Einteilung der Typ-2-Diabetiker nach dem HOMA-IR

3.7.2 HOMA- β -cell-Index

Für die Darstellung in Tabelle 18 wird der unter 1.8.7 beschriebene HOMA- β -cell-Index, ein Maß für die β -Zell-Funktion, berechnet und die gesunden Probanden den untersuchten Typ-2-Diabetikern gegenübergestellt, wobei letztere einen im Mittel geringfügig erniedrigten Index mit jedoch großer Schwankungsbreite aufweisen.

Tabelle 18: Vergleichende Darstellung des HOMA- β -cell-Index von gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern

	HOMA- β -cell-Index	p
Gesunde Probanden	96,67 \pm 58,48	n.s.
Patienten	83,61 \pm 127,11	

3.7.3 Insulinsekretionsvermögen

In Tabelle 19 ist die Differenz zwischen maximalem und basalem Insulinspiegel als Indikator für die noch vorhandene Sekretionsleistung des Pankreas dargestellt. Die gesunden Probanden weisen im Mittel eine größere Differenz auf als die untersuchten Typ-2-Diabetiker. Die gesunden Probanden mit einem BMI >30 kg/m² zeigen eine größere Insulindifferenz als die gesunden Probanden mit niedrigerem BMI, jedoch ist die Standardabweichung auch sehr groß (96,08 \pm 80,95 mU/l), wodurch keine Signifikanz

erreicht wird. Die nach BMI eingeteilten Patienten zeigen in allen Gruppen ähnliche Insulinzunahmen.

Tabelle 19: Differenz zwischen maximalem und basalem Insulinspiegel im venösen Plasma, Ergebnisse nicht signifikant

Einteilungskriterium	Δ Insulin in mU/l	
	Probanden	Patienten
Gesamt	68,41±50,02	40,22±29,81
Männlich	89,37±66,09	38,92±26,52
Weiblich	53,01±27,5	42,83±35,35
BMI<25	65,47±47,6	46,05±35,12
BMI 25-30	64,74±26,16	35,39±26,81
BMI>30	96,08±80,95	39±25,7

3.7.4 C-Peptid-Differenz

In Tabelle 20 ist die Differenz zwischen maximalem und basalem C-Peptid-Spiegel dargestellt. Analog zur vorher dargestellten Insulindifferenz ist auch die C-Peptid-Differenz ein Indikator für die stimulierbare Betazellsekretionskapazität.

Die gesunden Probanden weisen im Mittel eine höhere C-Peptid-Zunahme auf als die Typ-2-Diabetiker (7,1±2,27 ng/ml gegenüber 4,95±2,52 ng/ml). In Bezug auf das Geschlecht zeigen die männlichen gesunden Probanden eine leicht höhere Differenz als die weiblichen, bei den Typ-2-Diabetikern lässt sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der C-Peptid-Differenz nachweisen. Bezieht man den BMI als Kriterium ein, so zeigen sich bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern gegenläufige Entwicklungen. Während die gesunden Probanden mit einem niedrigeren BMI auch niedrigere C-Peptid-Differenzen aufweisen (6,81±2,25 ng/ml) ($p=0,4$) und die gesunden Probanden mit dem höchsten BMI auch die höchste C-Peptid-Differenz (8,5±1,49 ng/ml) ($p=0,07$), so findet man die höchste C-Peptid-Differenz bei den Typ-2-Diabetikern in der Gruppe mit einem BMI <25 kg/m² (5,68±2,83 ng/ml) ($p=0,4$). Mit steigendem BMI nimmt die C-Peptid-Differenz ab und die Gruppe mit einem BMI >30kg/m² zeigt nur noch eine Differenz von 4,41±1,89 ng/ml ($p=0,07$).

Tabelle 20: Differenz zwischen maximalem und basalem C-Peptid-Spiegel in venösem Plasma, Werte nicht signifikant

Einteilungskriterium	Δ C-Peptid in ng/ml	
	Probanden	Typ-2-Diabetiker
Gesamt	7,1±2,27	4,95±2,52
Männlich	7,72±2,16	4,86±2,54
Weiblich	6,68±2,25	5,12±2,47
BMI <25	6,81±2,25	5,68±2,83
BMI 25-30	7,5±2,38	4,78±2,6
BMI >30	8,5±1,49	4,41±1,89

Für die Darstellung in Tabelle 21 wird der Faktor errechnet, um den sich der basale C-Peptid-Wert zum maximalen Wert steigert.

Tabelle 21: Steigerungsfaktor von basalem zu maximalem C-Peptid-Spiegel in venösem Plasma

	Faktor	p
Gesunde Probanden	5,4±2,44	n.s.
Patienten	3,04±1,39	

Abbildung 13 zeigt eine Einteilung der untersuchten Typ-2-Diabetiker in drei Gruppen anhand des oben definierten Steigerungsfaktors des C-Peptids. Bei 24% der Diabetiker zeigt sich eine stimulierbare Sekretionssteigerung von Insulin bzw. C-Peptid um weniger als das 2-fache.

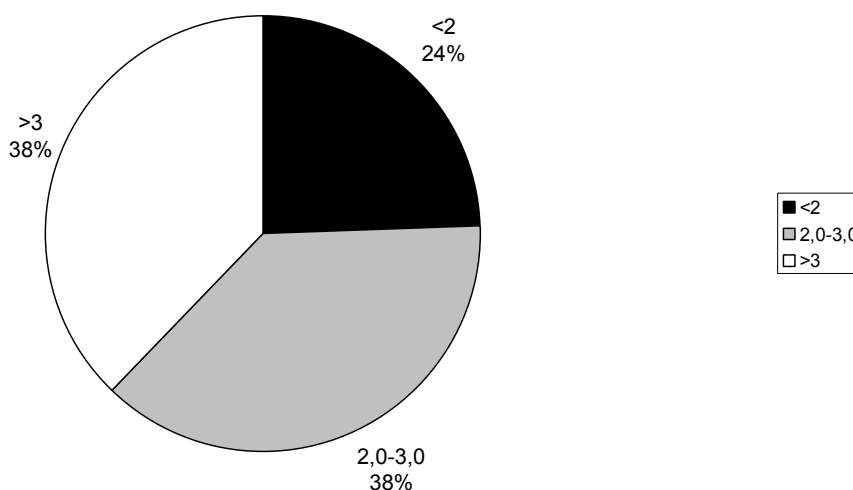


Abbildung 13: Gruppierung der Typ-2-Diabetiker bezüglich des Steigerungsfaktors von basalem zu maximalem C-Peptid-Spiegel

3.8 Gruppierung bezüglich Insulinsekretion und -resistenz

Für die beiden folgenden Diagramme wird eine Einteilung der untersuchten Typ-2-Diabetiker in drei Gruppen vorgenommen:

- Gruppe 1: Patienten, bei denen die Insulinsekretionsstörung im Vordergrund steht (Maximaler C-Peptid-Spiegel <4 ng/ml, HOMA-IR $<2,5$) [n=6]
- Gruppe 2: Patienten, bei denen die Insulinresistenz im Vordergrund steht (Maximaler C-Peptidspiegel ≥ 4 ng/ml, HOMA-IR $>2,5$) [n=26]
- Gruppe 3: Patienten, bei denen eine Kombination beider Störungen besteht (Maximaler C-Peptidspiegel <4 ng/ml und HOMA-IR $>2,5$) [n=3]

Die Einteilung erfolgte nach den im Folgenden erläuterten Kriterien:

- Bei den Patienten, die in die Gruppe 1 eingeteilt werden, liegt der maximal gemessene C-Peptid-Spiegel unter 4 ng/ml, was auf verminderte Stimulierbarkeit der Insulinsekretionsleistung durch die im Test verwendete Kombination von Glucose und Nateglinide schließen lässt. Der bei diesen Patienten bestimmte HOMA-IR liegt jedoch im Bereich $<2,5$.
- In der zweiten Gruppe finden sich Patienten, deren HOMA-IR den Wert von 2,5 überschreitet, was als Zeichen für eine bestehende Insulinresistenz zu werten ist. Eine Insulinsekretionsstörung, wie oben definiert, besteht in dieser Gruppe jedoch nicht.
- In der dritten Gruppe finden sich Patienten, auf die beide Kriterien zutreffen und bei denen somit eine Kombination aus Insulinsekretionsdefizit und –resistenz besteht.

3.8.1 Glucose

Abbildung 14 vergleicht die drei Gruppen hinsichtlich ihres Blutglucosespiegels über die dreistündige Testdauer. Es zeigt sich, dass die Patienten mit einer kombinierten Störung mit einem durchschnittlich höheren basalen Blutzuckerspiegel den Test beginnen ($197,67 \pm 50 \text{ mg/dl}$ gegenüber $147,54 \pm 36,75 \text{ mg/dl}$ in Gruppe 2 und $145,1 \pm 29,85 \text{ mg/dl}$ in Gruppe 1). In der Gruppe 3 wird der maximale Blutglucosespiegel schon nach 30 Minuten erreicht ($303,5 \pm 33,5 \text{ mg/dl}$) und fällt danach bis Testende kontinuierlich ab. Gruppe 1 hat ein Blutzuckermaximum nach 60 Minuten ($225 \pm 63,27 \text{ mg/dl}$), danach sinkt der Wert wieder ab. Patienten in der Gruppe 2 mit einer vorherrschenden Insulinresistenz haben ihr Blutzuckermaximum im Mittel ebenfalls nach 60 Minuten mit $236,9 \pm 54,05 \text{ mg/dl}$.

Die Patienten der Gruppe 3 liegen insgesamt bezüglich ihrer Blutzuckerwerte während des gesamten Testverlaufs über den beiden anderen Gruppen. Die niedrigsten Blutglucosewerte finden sich in der Gruppe mit der Insulinsekretionsstörung, die fast über die gesamte Testdauer mit ihren Glucosewerten unterhalb der anderen Gruppen bleibt.

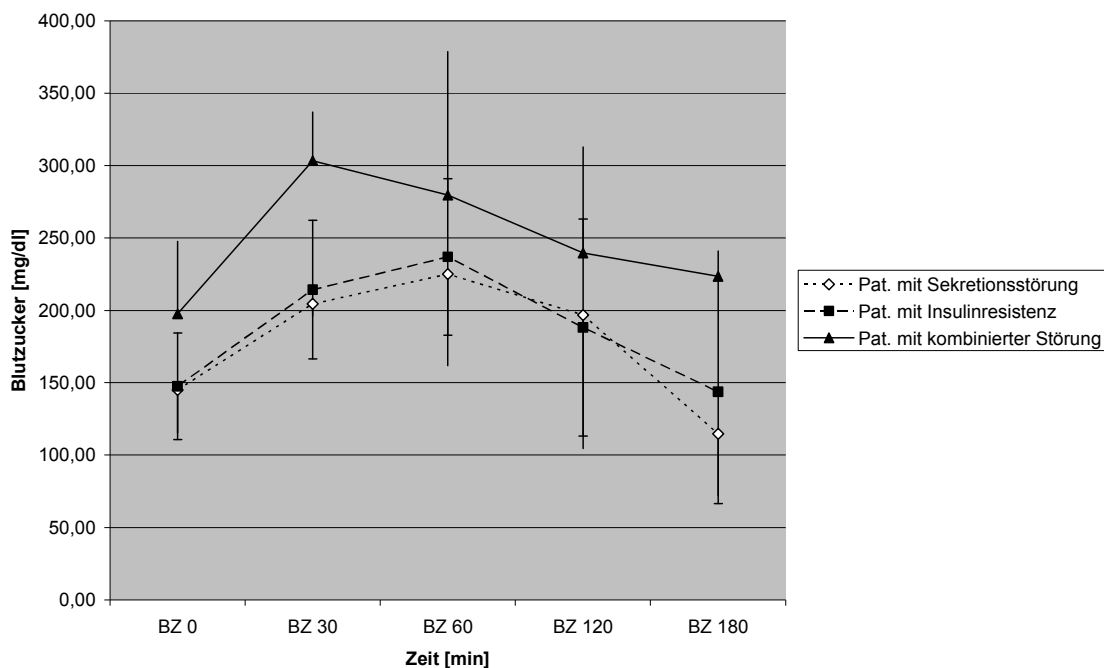


Abbildung 14: Gruppenvergleich Blutzuckerlauf im venösen Plasma über 3 Testdauer, Werte nicht signifikant

3.8.2 C-Peptid

In Abbildung 15 wird ein Vergleich der oben aufgeführten Gruppen hinsichtlich der gemessenen C-Peptid-Werte über die dreistündige Testdauer vorgenommen. Es zeigt sich, dass in der Gruppe 1 die Insulinsekretionsstörung im Vordergrund steht, wohingegen die Insulinresistenz im Normbereich liegt. Schon der basale C-Peptid-Spiegel ist mit $1,21 \pm 0,66$ ng/ml niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Auch während des gesamten Testverlaufs liegen die Werte unterhalb der anderen Gruppen, die Kurve steigt kaum an und erreicht nur ein Maximum von $2,6 \pm 0,3$ zum Zeitpunkt 120 Minuten. In der Gruppe der Patienten mit kombinierter Störung liegt der basale C-Peptid-Spiegel bei $2,77 \pm 1,35$ ng/ml, es ist ebenfalls kaum eine Steigung der Kurve zu verzeichnen, die weitgehend parallel zur C-Peptid-Kurve der Gruppe 1 verläuft und nur gering nach oben verschoben ist. Die Patienten, bei denen die Insulinresistenz überwiegt, weisen die höchsten basalen C-Peptid-Werte mit im Mittel $4,05 \pm 1,89$ ng/ml auf, die Kurve steigt steiler an als in den anderen Gruppen und erreicht ihr Maximum bei 120 Minuten mit $9,27 \pm 3,26$ ng/ml und fällt bis Testende wieder auf $8,18 \pm 4,04$ ng/ml ab.

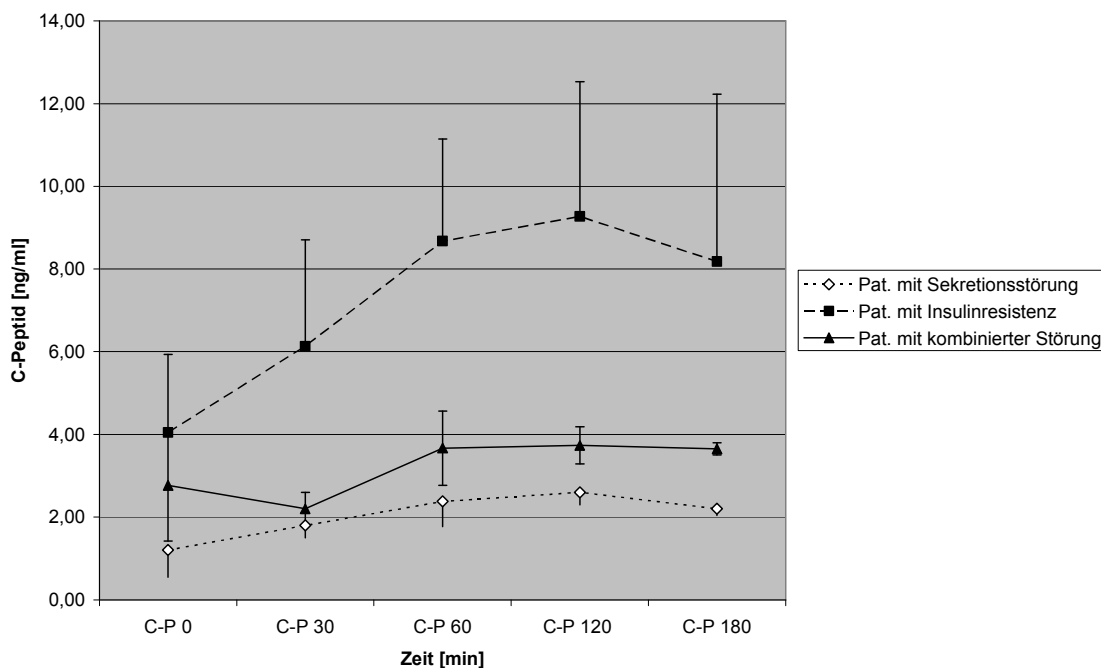


Abbildung 15: Gruppenvergleich C-Peptid-Spiegel über 3h-Testdauer, Werte nicht signifikant

In Tabelle 22 ist ein Gruppenvergleich der Differenz zwischen maximalem und basalem C-Peptid-Spiegel als Maß für die Produktionsreserve der Betazellen während des Testverlaufs dargestellt. Gruppe 1 mit der vorherrschenden Insulinresistenz weist die kleinste Differenz mit nur $1,59 \pm 0,69$ ng/ml auf. Die Gruppe mit der kombinierten Störung liegt nur knapp darüber, wohingegen in Gruppe 2 mit der im Vordergrund stehenden Insulinresistenz eine vergleichsweise große mittlere Differenz von $6,07 \pm 2,2$ ng/ml errechnet werden konnte.

Tabelle 22: Gruppenvergleich der Differenz zwischen maximalem und basalem C-Peptid-Spiegel im venösen Plasma

Gruppe	Δ C-Peptid in ng/ml	Statistische Signifikanz
1	$1,59 \pm 0,69$	n.s.
2	$6,07 \pm 2,2$	
3	$2,15 \pm 0,25$	

3.8.3 HbA_{1c}

In Tabelle 23 ist der HbA_{1c} der oben genannten Gruppen dargestellt. Gruppe 1 und 2 unterscheiden sich kaum hinsichtlich ihres HbA_{1c}, wohingegen bei Patienten mit einer kombinierten Störung der mittlere HbA_{1c} bei 10,2±2,38% und somit deutlich über den anderen Gruppen liegt.

Tabelle 23: Gruppenvergleich des HbA_{1c} im venösen Plasma, Ergebnisse nicht signifikant

Gruppe	HbA _{1c} in %
1	6,66±0,46
2	6,91±1,24
3	10,2±2,38

3.9 Punktescore

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob auf Grundlage der Testergebnisse eine Weiterführung der oralen antihyperglykämischen Therapie sinnvoll wäre oder ob aufgrund der niedrigen stimulierbaren Insulin- und C-Peptidspiegel in Zusammenspiel mit anderen Faktoren die Umstellung auf eine Insulintherapie zu empfehlen wäre. Hierzu wird ein Punktescore erstellt, der die Parameter Blutzuckerspiegel zum Testzeitpunkt 120 min, maximaler C-Peptidspiegel, HOMA-IR sowie den Steigerungsfaktor von basalem zu maximalem C-Peptidspiegel im Rahmen des Nateglinide-Tests berücksichtigt.

Die Anzahl der Punkte in den einzelnen Kategorien werden anschließend addiert. Die insgesamt erreichbare Punktezahl reicht von 0 bis maximal 8 Punkten.

Tabelle 24: Punktescore auf Grundlage der im Nateglinide-Test erhobenen Werte

Wert	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
BZ 120 min [mg/dl]	<140	140-200	>200
HOMA-IR	<2,5	2,5-4	>4
Max C-Peptid [ng/ml]	>6	4-6	<4
Faktor Δ C-Peptid	>3	2-3	<2

Auf der Basis des in Tabelle 24 dargestellten Punktescores werden die Testergebnisse der 45 im Rahmen dieser Arbeit getesteten Typ-2-Diabetiker beurteilt. Anhand der er-

reichten Punkteanzahl werden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt. Die Darstellung dieser Einteilung findet sich in der nachfolgenden Tabelle 25.

Tabelle 25: Anzahl der untersuchten Typ-2-Diabetiker in den 3 Punktgruppen, Einteilung nicht signifikant

Anzahl der Punkte	Anzahl der Typ-2-Diabetiker
Gruppe 1: 0-3	23
Gruppe 2: 4-5	16
Gruppe 3: 6-8	6

In Tabelle 26 findet sich ein Vergleich der drei Gruppen in Hinblick in Bezug auf die Parameter BMI, HbA_{1c} und HOMA- β -cell-Index. Der BMI in Gruppe 3 liegt mit $37,63 \pm 6,81 \text{ kg/m}^2$ deutlich höher als in den anderen Gruppen, ebenso der HbA_{1c}. Der HOMA- β -cell-Index in Gruppe 3 weist einen mittleren Wert von $53,13 \pm 36,9$ auf und ist somit niedriger als in Gruppe 1 und 2.

Tabelle 26: Vergleich der in Tabelle 25 eingeteilten Gruppen bezüglich verschiedener Parameter, Werte nicht signifikant

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
BMI [kg/m ²]	26,58 \pm 4,61	27,85 \pm 3,42	37,63 \pm 6,81
HbA _{1c} [%]	6,19 \pm 0,62	6,64 \pm 1,99	9,38 \pm 1,82
HOMA- β -cell-Index	102,94 \pm 174,15	69,36 \pm 45,04	53,13 \pm 36,9

Die Diagramme 16 und 17 stellen die Gruppen hinsichtlich BMI und HbA_{1c} graphisch dar.

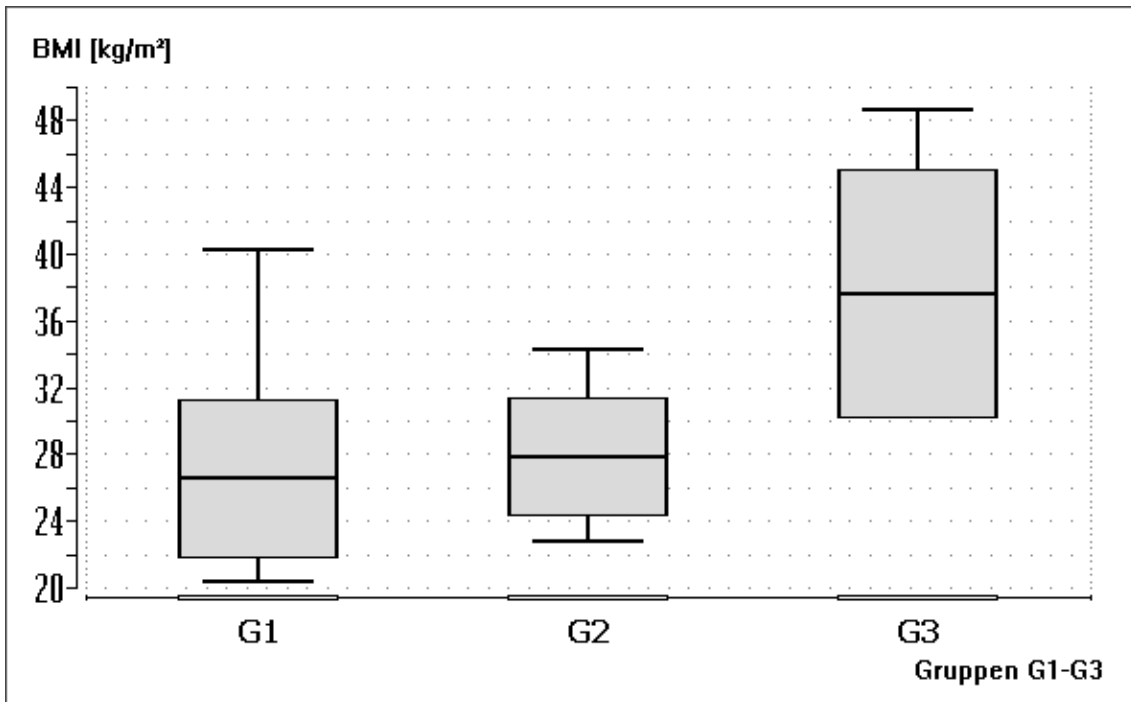


Abbildung 16: Gruppenvergleich bezüglich des BMI

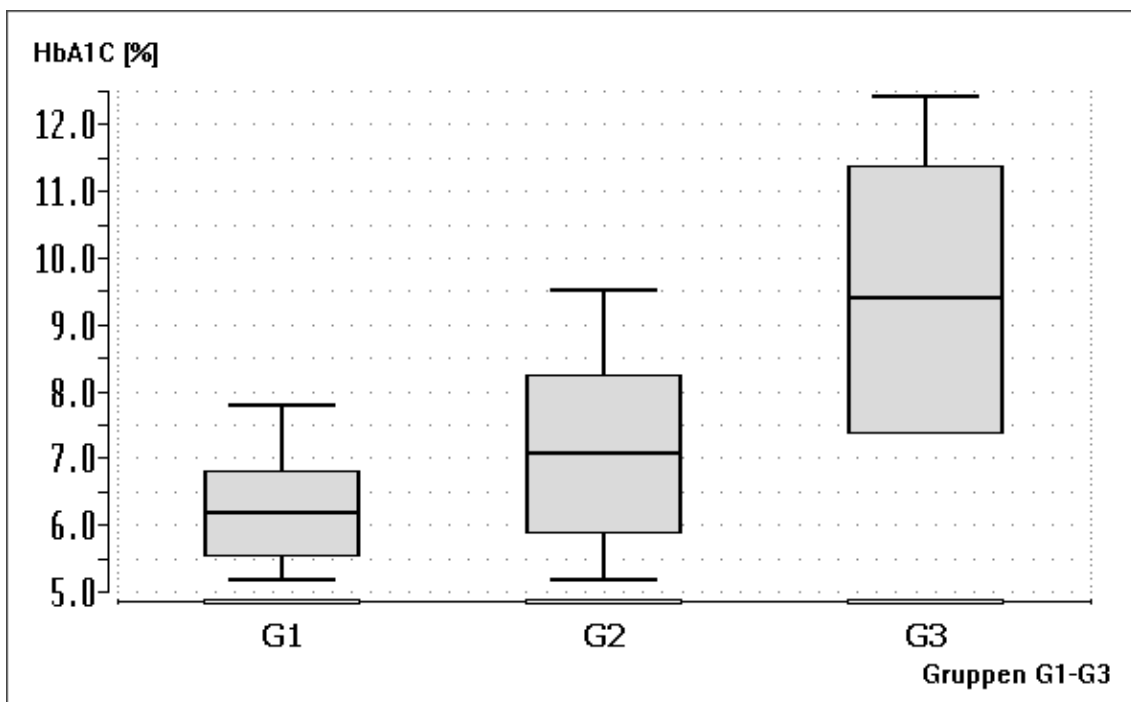


Abbildung 17: Gruppenvergleich bezüglich des HbA_{1c}

4 Diskussion

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine fortschreitende Erkrankung, die sich durch eine Abnahme der Betazellfunktion und eine Zunahme der Insulinresistenz charakterisiert. Bereits zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung sind zumeist nur noch etwa 50% der normalen Betazellfunktion vorhanden (Mayfield J. et al., 2004). Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) hat gezeigt, dass die Betazellfunktion trotz antihyperglykämischer Therapie mit Diät, Sport, Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin weiter abnimmt (Braunstein S. et al., 2005). Dies ist für die Therapieentscheidung ein wichtiger Aspekt, denn die Wirkung zahlreicher oraler Antidiabetika ist abhängig von der noch vorhandenen Betazellfunktion und wenn diese nicht mehr ausreichend ist, kann keine adäquate Blutzuckereinstellung mehr gewährleistet werden. Folglich steigt der basale Blutzuckerspiegel und zugleich erhöht sich damit das Risiko für neuropathische, mikro- und makrovaskuläre diabetische Komplikationen (Korytkowski M., 2002). Um Spätfolgen zu verhindern, ist bei einem sekundären Versagen der oralen Antidiabetika eine Therapieumstellung oder –erweiterung auf Insulin notwendig. Daten der UKPDS-Studie zeigen, dass 50% der Typ-2-Diabetiker etwa 6 Jahre nach Diagnosestellung eine Therapieerweiterung auf Insulin benötigen, um geforderte Therapieziele einhalten zu können (Marre M., 2002).

Die Abnahme der Betazellfunktion ist jedoch individuell sehr unterschiedlich und somit auch die Zeitspanne bis der Beginn einer Insulintherapie notwendig wird, so dass sich diesbezüglich keine generelle zeitliche Empfehlung geben lässt. Hinzu kommt, dass der Beginn einer Insulintherapie für die Patienten immer ein einschneidendes Erlebnis ist und sowohl als Einschränkung der Lebensqualität, aber auch als Ausdruck der Verschlimmerung des Diabetes empfunden wird. Dies führt häufig, gemeinsam mit einer Unsicherheit der Behandler, zu einer verzögerten oder einem verspätetem Beginn der Insulintherapie und somit zu längeren Zeiträumen mit vermeidbar hohen Blutglucosespiegeln (Nichols G. et al., 2007). Der Schritt zur Therapieeskalation mit Insulin sollte jedoch nicht verzögert werden; Patienten mit schlechter glykämischer Kontrolle haben eine hohe Mortalität und Morbidität, eine schlechte Lebensqualität und verursachen hohe Kosten im Gesundheitssystem (Marre M., 2002).

Der Übergang zu einer Insulintherapie könnte durch einfache Richtlinien erleichtert werden, die die verschiedenen Aspekte der metabolischen Kontrolle berücksichtigen. Ein einfacher und gut in die tägliche Klinikroutine integrierbarer Test zur Abschätzung der noch vorhandenen Betazellfunktion wäre somit eine sinnvolle Hilfestellung bei der Entscheidung über die weiteren Therapiemodalitäten bei Typ-2-Diabetikern. In der vorliegenden Arbeit wurde der orale 50 g Nateglinide Glucose-Toleranz-Test als ein solches Instrument zur Evaluation der Betazellfunktion untersucht und die Ergebnisse sollen im Folgenden vor dem Hintergrund der themenbezogenen Literatur betrachtet werden.

4.1 Versuchspersonen

Die Rekrutierung der in der vorliegenden Studie untersuchten Versuchspersonen erfolgte aus dem Patientengut der Diabetesambulanz der Medizinischen Klinik I sowie durch persönlichen Kontakt vorwiegend unter Studierenden der Hochschule Frankfurt am Main.

In der Gruppe der gesunden Probanden sind beide Geschlechter gleichermaßen repräsentiert, wohingegen in der Patientengruppe die Männer 2/3 der Untersuchungsgruppe darstellen. Die beiden Untersuchungsgruppen sind nur bedingt vergleichbar, da sie sich in mehreren Merkmalen unterscheiden. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt mit $56,87 \pm 12,03$ Jahren deutlich über dem der gesunden Probanden ($27,37 \pm 6,78$) und auch der durchschnittliche BMI ist in der erstgenannten Gruppe höher ($28,55 \pm 5,88$ gegenüber $23,58 \pm 4,81$ kg/m²).

4.2 OGTT

Wie bereits in der Einleitung dargestellt wurde, gibt es zahlreiche Methoden zur Analyse von Störungen der Insulinsekretion bei Typ-2-Diabetikern. Viele dieser Methoden sind jedoch sehr anspruchsvoll und für den klinischen Alltag nicht geeignet. Der gebräuchlichste Test zur Bestimmung von Insulinreserven ist der Glucagon-Stimulationstest. Seine Validität und die methodologischen Aspekte bei der Auswertung wurden von Scheen et al. diskutiert (Scheen AJ et al., 1996). Auch die Hyperglykämie-Clamp-Methode hat sich als verlässliche Methode zur Quantifizierung der Betazellfunktion erwiesen (De Fronzo RA et al., 1979). Mit Hilfe beider Ansätze gewinnt man genaue Informationen über die Betazellfunktion eines Individuums, jedoch sind die Bedingungen, unter denen Plasmaglucose, Insulin und C-Peptid gemessen werden, unphysiologisch. Alternativ kann man für diesen Zweck den Stimulationstest mittels einer Mahlzeit oder den oralen Glucosetoleranztest mit einer standardisierten Glucoselösung nutzen. Während des oralen Glucosetoleranztests ist ebenfalls eine Evaluation der Insulinsekretion möglich und im Gegensatz zu den obigen Tests findet dies unter physiologischen Bedingungen statt. Der Test ist relativ einfach durchzuführen und lässt sich auch in größeren Studien anwenden (Breda E. et al., 2001). Die gewonnenen Werte weisen eine gute Korrelation mit in Glucagon-Stimulationstests erhaltenen Werten auf (Kostinen P. et al., 1988).

Der in dieser Studie vorgestellte Nateglinide stimulierte 50g-OGTT ist einfach durchführbar, erfordert bis auf die Blutentnahmen keine invasiven Maßnahmen und lässt sich gut in die Klinikroutine integrieren. Ursprünglich auf eine Testdauer von drei Stunden ausgelegt, hat die Ergebnisauswertung gezeigt, dass auch eine Dauer von zwei Stunden hinlänglich gute Ergebnisse zur Beurteilung der Insulinsekretion und des Ansprechens auf orale Antidiabetika liefert. Als nachteiliger Aspekt gegenüber dem Glucagon-Stimulationstest wäre jedoch die Abhängigkeit der Glucose- und Medikationsresorption von der Darmfunktion zu nennen, die jedoch klinisch zumeist keine Relevanz hat.

4.3 Glucose

Nach wie vor gibt es in der Literatur keine einheitlichen Aussagen über die Höhe des postprandialen Blutglucosespiegels, der als Grenzwert für ein Sekundärversagen von oralen Antidiabetika angesehen werden kann.

Groop et al. betrachten es als Sekundärversagen, wenn der basale Blutglucosewert über 10 mmol/l und der 2-h-Wert über 14 mmol/l unter maximaler Therapie mit oralen Antidiabetika liegt und diese Therapie über die Dauer von mindestens 1 Jahr effektiv war (Groop L. et al., 1989).

Prando et al. sehen ein mittleres Blutglucoselevel von 8,5 mmol/l als Grenze für eine gute Blutzuckereinstellung (Prando R. et al., 1996), Madsbad et al. steckten die Grenze bei einem basalen Blutglucosewert von 8 mmol/l (Madsbad S. et al., 1981).

Die ADA (American Diabetes Association) definiert einen basalen Blutglucosespiegel von <130 mg/dl und postprandial von <180 mg/dl als Zielwert für eine Blutzuckereinstellung (American Diabetes Association, 2006). Das ACE (American College of Endocrinology) und die AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) setzen sogar noch niedrigere Werte an mit einem basalen Zielwert für die Blutglucose von <110 mg/dl und postprandial von <140 mg/dl (Jellinger P. et al., 2007).

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft empfiehlt in der 2008 aktualisierten Leitlinie zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 einen HbA_{1c}-Zielbereich von <6,5%. Liegt der Spiegel trotz konservativer Maßnahmen und Metformin-Therapie >7,5%, sollte die Therapie durch Insulin ergänzt werden. Dies gilt auch für den Fall, dass der HbA_{1c} zwar <7,5% liegt, sich aber auch durch eine OAD-Kombinationstherapie nach 3-6 Monaten nicht unter 6,5% senken lässt (Matthaei S. et al., 2008).

Referenzwerte für den Blutglucosespiegel von Patienten, die ein Sekundärversagen von oralen Antidiabetika zeigen und solchen, die gut auf eine orale Therapie ansprechen finden sich in der Literatur bei Grant et al. In der Studie waren in der Gruppe mit der oralen Medikation sowohl basale als auch 2-h-Glucosewerte signifikant niedriger ($11 \pm 3,7$ und $17,6 \pm 5,2$ mmol/l) als in der Gruppe der Therapieversager ($14,4 \pm 6,2$ und $23,1 \pm 5,9$ mmol/l) (Grant PJ et al., 1984).

Auch Scionti et al. fanden in ihrer Studie zur Diskrimination zwischen echtem und Pseudo-Therapieversagen bei Typ-2-Diabetikern signifikant höhere basale Glucosekonzentrationen in der Gruppe der echten Therapieversager ($14,4 \pm 0,5$ vs. $12,3 \pm 0,4$ mmol/l). Alle Patienten dieser Studie unterzogen sich einem oralen Glucosetoleranztest (mixed meal) sowie einem Glucagon-Test. Auch im weiteren Testverlauf zeigte die Gruppe der echten Therapieversager durchschnittlich höhere Glucosewerte. Zudem fand sich eine positive Korrelation zwischen basalem C-Peptid und dem BMI (Scionti L. et al., 1992).

Auch in der hiesigen Studie zeigen die Typ-2-Diabetiker in den ersten 120 Minuten des Testes signifikant höhere Glucosewerte als die Vergleichspersonen. Schon basal liegen die Werte mit $141,92 \pm 38,97$ mg/dl bzw. $7,88 \pm 2,16$ mmol/l deutlich über denen der

gesunden Probanden ($84,68 \pm 7,94$ mg/dl bzw. $4,7 \pm 0,44$ mmol/l). Auch der 2-h-Wert ist mit im Mittel $183,96 \pm 77,28$ mg/dl bzw. $10,21 \pm 4,29$ mmol/l fast dreimal höher als der der gesunden Vergleichspersonen ($69,41 \pm 20,77$ mg/dl bzw. $3,85 \pm 1,15$ mmol/l). In der Dynamik des Blutzuckerverlaufs lassen sich ebenfalls Unterschiede erkennen. So erreichen die Typ-2-Diabetiker aufgrund ihrer verzögerten und niedrigeren Insulinsekretion das Blutzuckermaximum erst zum Zeitpunkt 60 Minuten, während das Maximum in der gesunden Vergleichsgruppe schon nach 30 Minuten gemessen wird. In unserer Untersuchung eignete sich der Blutglucosespiegel zum Zeitpunkt 120 min mit einem Grenzwert von 140 mg/dl am besten zur Unterscheidung einer guten medikamentösen Einstellung. Dieses Ziel wird von 18 bzw. 40% der Typ-2-Diabetiker erreicht und spricht für ein ausreichendes Ansprechen auf die verabreichte Medikation. Die obere Grenze liegt bei einer Blutglucose von >200 mg/dl nach 2 Stunden. Die Grenze wird von 20 bzw. 44% der Patienten überschritten. Für diese Patienten sollte nach unseren Ergebnissen eine Therapieausweitung überlegt werden, da die orale insulinotrope Medikation keine ausreichende Blutzuckerreduktion erreicht. 7 bzw. 16% liegen im Bereich zwischen den Grenzwerten, was als Anzeichen für ein Sekundärversagen der oralen Therapie zu werten ist.

4.4 C-Peptid

Vor nahezu 50 Jahren haben Yalow und Berson einen sensitiven und spezifischen Immunoassay für die Bestimmung von Insulin im Plasma entwickelt (Yalow RS, 1961). Darauf basierend wurden seitdem eine Vielzahl von Studien durchgeführt und publiziert, die zum Verständnis der Physiologie der Insulinsekretion und ihrer Pathophysiologie bei Typ-2-Diabetikern beigetragen haben. Doch trotz gutem Verständnis ist die Bestimmung von Insulin bzw. seinem Stellvertreter C-Peptid noch immer nicht Teil der täglichen Laborroutine. Dabei könnte die Bestimmung von Insulin und C-Peptid wichtige Hilfestellungen bei der Frage nach Behandlungsoptionen von Typ-2-Diabetikern geben.

In den vergangenen Jahren wurden sowohl die Bestimmung von basalen C-Peptid-Werten als auch solche nach Stimulation durch Glucagon zur Festlegung von Therapieoptionen bei Typ-2-Diabetikern vorgeschlagen. Bereits 1981 propagierten Madsbad et al. die Bestimmung der C-Peptid-Antwort auf eine Stimulation durch 1 mg Glucagon als Instrument zur Unterscheidung von Insulin-abhängigen von nicht-Insulin-abhängigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Sie postulierten, dass eine C-Peptid-Konzentration von 0,6 pmol/ml 6 Minuten nach Stimulation für eine nicht-insulinabhängige Form des Typ-2-Diabetes spricht. Die Bestimmung von basalen C-Peptid-Werten hingegen zeigte große Überschneidungen und half in dieser Studie nicht bei der Unterscheidung zwischen den beiden Behandlungsformen (Madsbad S. et al., 1981).

Koskinen et al. berichteten, dass ein basaler C-Peptid-Spiegel von 0,6 nmol/l oder ein Anstieg von 0,3 nmol/l nach Glucagon-Applikation zwar eine hohe Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität bezüglich der Beurteilung der Notwendigkeit einer Insulinbe-

handlung hat, wohingegen ein poststimulatorisches C-Peptid von 0,6 nmol/l eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist (Koskinen P. et al., 1985).

Auch Grant et al. bestimmten C-Peptid im Nüchternzustand und 2 Stunden nach einer Glucosegabe und publizierten, dass sowohl basale C-Peptid-Konzentration als auch die nach zwei Stunden bei insulinabhängigen Typ-2-Diabetikern signifikant niedriger waren ($0,02 \pm 0,03$ und $0,02 \pm 0,03$ nmol/l) als in der Gruppe mit oraler Diabetesmedikation ($0,11 \pm 0,09$ und $0,17 \pm 0,12$ nmol/l) (Grant PJ et al., 1984).

Groop et al. veröffentlichten ebenfalls einen Artikel über das Sekundärversagen von oralen Antidiabetika. Sie fanden bei Therapieversagern, definiert als Patienten mit einem mittleren Blutzuckerspiegel größer 12mmol/l nach vorherigem gutem Therapieansprechen von mindestens zweijähriger Dauer, 50% niedrigere C-Peptidkonzentrationen als bei Typ-2-Diabetikern, die auf orale Antidiabetika ansprechen ($p < 0,001$). Jedoch konnten sie aufgrund großer Überlappungen keinen Grenzwert definieren, der Patienten, die Insulin benötigen von solchen unterscheidet, die weiterhin oral therapiert werden können (Groop L. et al., 1986).

Scioni et al. versuchten echte von Pseudo-Therapieversagern anhand ihrer C-Peptid-Werte zu unterscheiden. Von 25 schlecht eingestellten, normalgewichtigen Patienten mit offensichtlichem Therapieversagen von oralen Antidiabetika, konnten 10 ihren Glucosespiegel unter klinischer Aufsicht mit Diät und oralen Antidiabetika normalisieren. Sie hatten eine basale C-Peptidkonzentration von $0,7 \pm 0,03$ nmol/l und von $1,02 \pm 0,06$ nmol/l nach Glucagonstimulation. Die echten Therapieversager wiesen niedrigere Spiegel auf ($0,25 \pm 0,02$ und $0,5 \pm 0,04$ nmol/l). Auch im Test mit einer standardisierten Mahlzeit zeigten sich signifikante Unterschiede in Hinblick auf C-Peptid- und Insulin-Kurven. Die Bestimmung des C-Peptidanstiegs zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Scioni L. et al., 1992).

Die Arbeitsgruppe um Balázszi untersuchte 35 Typ-2-Diabetiker mit einem Therapieversagen von Sulfonylharnstoffen. Bei allen Patienten wurden ein Glucagon-Stimulationstest und ein Test mit einer standardisierten Mahlzeit durchgeführt und die basalen und poststimulatorischen C-Peptid-Konzentrationen bestimmt. Nur 3 Patienten wiesen subnormale basale C-Peptidwerte auf, die als $< 0,3$ nmol/l definiert wurden. 9 Patienten hingegen hatten nach der Stimulation C-Peptidkonzentrationen von $< 0,6$ nmol/l. In dieser Studie gaben die C-Peptidkonzentrationen mit einer Sensitivität von 81,8% und einer Spezifität von 70,8% Aufschluss über die Notwendigkeit einer Insulintherapie. Der statistisch signifikanteste Parameter zur Diskrimination der beiden Gruppen war hier der poststimulatorische C-Peptidwert im Glucagon-Test (Balázszi I. et al., 1993).

Prando et al. nutzten ebenfalls die postprandiale C-Peptid-Konzentration als Indikator für eine Insulinabhängigkeit. Sie führten einen Glucagon-stimulierten und einen Mahlzeit-stimulierten Test durch. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der C-Peptid-Differenz und dem Glucosespiegel. Die Auswertung der basalen C-Peptid-Spiegel war weniger aussagekräftig, so dass der bedeutsamste Marker dieser Studie der C-Peptid-Anstieg war, der kaum Überlappungen zwischen den beiden Gruppen

zeigte. Basale, postprandiale und poststimulatorische Werte waren weniger hilfreich für die Unterscheidung (Prando R. et al., 1996).

Rattarasarn et al. führten bei 8 Therapieversagern und 11 Patienten mit Sulfonylharnstoff-Therapie jeweils einen intravenösen Glucagon-Stimulationstest und einen OGTT durch. Dabei zeigte sich, dass sowohl basale ($0,37 \pm 0,05$ vs. $0,8 \pm 0,14$ nmol/l) und stimulierte C-Peptid-Konzentrationen ($0,66 \pm 0,08$ vs. $0,73 \pm 0,1$ nmol/l) nach Glucagoninfusion als auch basale ($0,46 \pm 0,06$ vs. $0,73 \pm 0,1$ nmol/l) und maximale C-Peptid-Werte ($1,41 \pm 0,14$ vs. $1,97 \pm 0,14$ nmol/l) nach Glucosegabe in der Gruppe der Therapieversager signifikant niedriger waren als in der Gruppe mit gutem Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe. Die C-Peptid-Differenz nach Glucagon- oder Glucoseapplikation zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied, woraus geschlossen wurde, dass ein erniedrigter basaler nicht jedoch ein niedriger poststimulatorischer C-Peptid-Wert ein wichtiger mit einem sekundären Versagen von Sulfonylharnstoffen bei Typ-2-Diabetikern assoziierter Faktor ist (Rattarasarn C. et al., 2001).

In der vorliegenden Studie liegen die basalen C-Peptid-Werte und die Serumglucosewerte der gesunden Probanden unter denen der Patienten ($1,91 \pm 0,95$ vs. $3,14 \pm 1,9$ ng/ml bzw. $0,54 \pm 0,27$ vs. $0,88 \pm 0,53$ nmol/l). Jedoch zeigen die gesunden Vergleichspersonen eine bessere Stimulierbarkeit der Insulin- bzw. C-Peptid-Werte – das erreichte Maximum liegt im Mittel bei $8,39 \pm 2,59$ ng/ml ($2,35 \pm 0,73$ nmol/l) und damit über dem der untersuchten Typ-2-Diabetiker ($7,48 \pm 3,59$ ng/ml bzw. $2,09 \pm 1,01$ nmol/l). In dieser Studie zeigen die gesunden Probanden zudem eine größere C-Peptid-Differenz als die Gruppe der Diabetiker ($7,1 \pm 2,27$ vs. $4,95 \pm 2,52$ ng/ml bzw. $1,99 \pm 0,64$ vs. $1,39 \pm 0,71$ nmol/l), der Unterschied ist aber nicht signifikant. Die Teststruktur bietet zudem den Vorteil, dass sich die Dynamik der Insulin- und C-Peptid-Sekretion beurteilen lässt. Die Typ-2-Diabetiker reagieren mit einer langsameren und späteren Insulinsekretion als die gesunden Vergleichspersonen.

Analog zur Studie von Prando et al. wird diese C-Peptiddifferenz zur Diskrimination zwischen Diabetikern mit suffizientem Ansprechen auf orale Antidiabetika genutzt und solchen, bei denen ein Sekundärversagen anzunehmen ist. Als Cut-off wurde hier ein Steigerungsfaktor von basalem zu maximalem C-Peptid-Spiegel von 2 angenommen. Es zeigt sich, dass dieser Wert von 11 bzw. 24% der untersuchten Patienten nicht erreicht wird. Hingegen weisen 17 bzw. 38% der Typ-2-Diabetiker ein gutes Ansprechen auf die Kombination von Glucose und Nateglinide auf mit einem Steigerungsfaktor des C-Peptids von mehr als dem Dreifachen, was wir als gute Grundlage für eine Fortführung der oralen Therapie werten. Die übrigen Patienten liegen in einem Graubereich zwischen diesen Werten.

Zusätzlich wird der maximal erreichte C-Peptid-Spiegel als Kriterium für ein gutes Therapieansprechen herangezogen und hier ein C-Peptid-Spiegel von 6 ng/ml bzw. 1,97 nmol/l als Zeichen für eine gute Insulinsekretionskapazität festgelegt. Dieses Ziel wird von 32 bzw. 71% der untersuchten Patienten erreicht. Der untere Grenzwert liegt hier bei 4 ng/ml bzw. 1,32 nmol/l. Unter diesen Kriterien sprechen 7 bzw. 16% der Diabetiker nur mit einem unzureichenden C-Peptid-Anstieg auf die orale Medikation an. 3 Pa-

tienten liegen zwischen diesen Grenzwerten und weisen somit Zeichen eines beginnenden Sekundärversagens auf.

Zudem erlaubt die Teststruktur der vorliegenden Studie die Beurteilung der Dynamik von Glucose- und Insulinverlauf und es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Insulinsekretion und dem Blutglucosespiegel. Je später das Maximum der Insulin- bzw. C-Peptid-Sekretion, desto höher der gemessene Glucosepiegel (Diagramm 6).

4.5 BMI

Es gibt in der Literatur einige Untersuchungen zur Frage, ob das Gewicht des Typ-2-Diabetikers die Insulinsekretion des Pankreas beeinflusst.

Pontiroli et al. fanden, dass ein Sekundärversagen von OAD häufiger und früher bei Typ-2-Diabetikern mit einem niedrigen relativen Körpergewicht auftritt als bei adipösen oder übergewichtigen Patienten. Sie verglichen zudem die Insulinausschüttung von OAD-therapierten Typ-2-Diabetikern mit der von Insulin-therapierten und stellten fest, dass der C-Peptid-Spiegel nur bei schlanken und mäßig übergewichtigen Insulin-behandelten Patienten niedriger ist, beim Vergleich von adipösen Typ-2-Diabetikern ließen sich keine Unterschiede in der C-Peptidkonzentration feststellen (Pontiroli AE et al., 1989). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Groop et al. Sie schrieben das Sekundärversagen von OAD bei mäßig übergewichtigen Typ-2-Diabetikern (mittlerer BMI 27,7 kg/m²) auch eher einer Zunahme der Insulinresistenz und der hepatischen Gluconeogenese zu als einer Abnahme der Insulinsekretion (Groop L. et al., 1989).

Auch Prando et al. fanden in ihrer Studie keine Korrelation zwischen dem BMI und der noch vorhandenen Betazellfunktion bei Typ-2-Diabetikern. Sie schreiben das Sekundärversagen hauptsächlich einer Abnahme der Betazellfunktion zu, wobei Übergewicht nur eine untergeordnete Rolle in diesem Prozess spielt (Prando R. et al., 1998).

Scheen et al. stellten fest, dass normalgewichtige Patienten mit schlecht eingestelltem Typ 2 Diabetes sowohl postprandial als auch im Glucagon-Stimulationstest niedrigere Plasma-Insulin- und C-Peptid-Spiegel haben als gut eingestellte Patienten. Anders hingegen bei adipösen Typ-2-Diabetikern: hier fanden sich bei schlecht eingestellten Patienten niedrigere C-Peptid-Konzentrationen, jedoch waren die Werte trotzdem höher als bei normalgewichtigen Personen (Scheen AJ et al., 1996).

Zu analogen Ergebnissen kamen auch Scianti et al. und Laakso et al. Sie beschrieben eine negative Korrelation zwischen basalen Blutzuckerwerten und dem BMI und zugleich eine positive Korrelation von Betazellfunktion und BMI und kamen zu dem Schluss, dass eine Gewichtsreduktion die Blutzuckereinstellung bzw. das Ansprechen auf OAD verbessern kann (Scianti L. et al., 1992 und Laakso M. et al., 1989).

Folglich ist es unabdingbar, das Gewicht bzw. den BMI in die Überlegungen mit einzubeziehen, wenn man die Insulinsekretion abschätzen und die Notwendigkeit einer Insulintherapie diskutieren will.

In der vorliegenden Studie wird eine Einteilung der Typ-2-Diabetiker anhand ihres BMI in drei Gruppen vorgenommen: BMI $<25\text{kg/m}^2$ (normalgewichtig), $25\text{-}30\text{kg/m}^2$ (übergewichtig) und $>30\text{kg/m}^2$ (adipös). Betrachtet man den Blutzucker, so zeigen sich die im Folgenden erläuterten Unterschiede. Schon die basalen Blutzuckerwerte sind in der Gruppe mit einem BMI $<25\text{kg/m}^2$ niedriger als in den anderen Gruppen ($131,03\pm 29,65$ vs. $132,07\pm 34,36$ und $160,75\pm 43,17$ mg/dl) und auch über die übrige Testdauer hinweg sind die Blutzuckerwerte in der Gruppe mit einem BMI $>30\text{kg/m}^2$ höher als bei niedrigerem BMI. Die BMI-Gruppen $<25\text{kg/m}^2$ und $25\text{-}30\text{kg/m}^2$ zeigen jedoch kaum Unterschiede in der Blutzuckerkonzentration, so dass sich folgern lässt, dass ein BMI $>30\text{kg/m}^2$ einen Risikofaktor für eine unzureichende Blutzuckereinstellung mit oralen Antidiabetika darstellt. Dies bestätigt sich nochmals bei der Betrachtung der AUC des Blutzuckerverlaufs, der ebenfalls in der Gruppe BMI $>30\text{kg/m}^2$ deutlich höher ist als in den Gruppen mit niedrigerem BMI ($40690\pm 9476\text{mg/dl}$ gegenüber $28809\pm 13957\text{mg/dl}$ und $28862\pm 9590\text{mg/dl}$) Bezüglich der C-Peptid-Konzentration zeigt sich, wie schon von Scionti et al. und Laakso et al. beschrieben, eine positive Korrelation von basalen C-Peptid-Werten und BMI. In der Gruppe der Diabetiker mit einem BMI $<25\text{kg/m}^2$ liegt die C-Peptid-Konzentration bei $2,43\pm 1,44$ ng/ml bzw. $0,68\pm 0,4$ mmol/l und somit niedriger als in der Gruppe mit mittlerem BMI ($3,52\pm 2,44$ ng/ml bzw. $0,99\pm 0,68$ mmol/l) und hohem BMI ($3,48\pm 1,5$ ng/ml bzw. $0,97\pm 0,42$ mmol/l). In der Gruppe mit mittlerem und hohem BMI lässt sich diese Korrelation jedoch nicht beobachten.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich in Hinsicht auf den Faktor BMI die Aussage ableiten, dass dieser bei der Entstehung eines Sekundärversagens einer oralen antidiabetischen Therapie vorrangig die Entstehung einer Insulinresistenz bedingt und somit eine Gewichtsreduktion das Ansprechen auf OAD verbessern kann.

Das Insulinsekretionsvermögen scheint hingegen eher von anderen Faktoren beeinflusst zu werden. Zwar ist die basale Insulinsekretion bei übergewichtigen und adipösen Patienten kompensatorisch erhöht bei gleichzeitig erniedrigter Steigerungsfähigkeit bei Glucosebelastung, jedoch ist dieser Einfluss des BMI in der hiesigen Studie nicht signifikant.

4.6 HbA_{1c}

Der HbA_{1c} eines Patienten sollte ebenfalls in die Überlegungen mit einbezogen werden, wenn man über das Thema Sekundärversagen von OAD und den eventuellen Therapiebeginn mit Insulin diskutiert. Bo et al. untersuchten den Zusammenhang von Betazellfunktion, metabolischer Kontrolle und Spätkomplikationen bei Typ-2-Diabetikern und stellten eine negative Korrelation zwischen den C-Peptid-Konzentrationen und dem HbA_{1c} der jeweiligen Patienten fest und schlussfolgerten daraus, dass eine Abnahme der Betazellfunktion mit einer schlechteren metabolischen Kontrolle assoziiert ist (Bo S. et al., 2000).

Auch die Ergebnisse der UKPDS zeigen, dass der Diabetes mellitus Typ 2 trotz Therapie eine fortschreitende Erkrankung mit einer stetigen Zunahme des HbA_{1c} und einem zeitgleichen linearen Abfall der Betazellfunktion ist (Monnier L. et al., 2006). Der im

Krankheitsverlauf steigende HbA_{1c} kann als Maß für die zunehmende Entgleisung der Blutzuckerkontrolle genommen werden.

In der vorliegenden Studie lässt sich eine positive Korrelation des BMI mit dem HbA_{1c} beobachten, jedoch sind die Ergebnisse nicht signifikant. Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² weisen im Mittel einen HbA_{1c} von 6,44 ± 0,73% auf und solche mit einem BMI > 30 kg/m² haben einen HbA_{1c} von 7,58 ± 1,93%, was nochmals die oben genannte These unterstützt, dass ein BMI > 30 kg/m² die Blutzuckereinstellung negativ beeinflusst. Zur besseren Einteilung werden die untersuchten Typ-2-Diabetiker in drei Gruppen eingeteilt, wobei 6,5% die untere und 8,5% die obere Grenze darstellen. 26 bzw. 58% der Patienten liegen unterhalb der unteren Grenze, was für eine gute Blutzuckerkontrolle über einen längeren Zeitraum und somit auch für ein gutes Ansprechen auf die bisherige orale Medikation spricht. Die obere Grenze wird jedoch auch von 10 bzw. 22% der Patienten überschritten, was als Zeichen für eine längere ungenügende Blutzuckerkontrolle steht und auf ein sekundäres Versagen der oralen Medikation hinweist.

Die Ergebnisse der hiesigen Studie zeigen zudem eine negative Korrelation von HbA_{1c} und Insulinsekretionsvermögen (Abb. 8). Dies bedeutet, dass die im Krankheitsverlauf abnehmende Betazellfunktion mit einer zunehmenden Entgleisung der Blutzuckereinstellung assoziiert ist. Dieser Entwicklung könnte durch einen rechtzeitigen Beginn einer Insulin(unterstützten) Therapie entgegengewirkt werden und somit eine Eskalation der Erkrankung verhindert werden.

4.7 Homa-IR

Homeostatic model assessment (HOMA) ist eine Methode zur Bestimmung der Insulinresistenz auf der Grundlage von basalen Glucose- und Insulin- oder C-Peptid-Konzentrationen. Das Modell wurde erstmals 1985 von Matthews et al. beschrieben. Aus den Nüchternwerten von Glucose und Insulin wird ein Resistenzindex berechnet (HOMA-IR), wobei das Ausmaß der Insulinresistenz mit der Höhe des HOMA-Wertes ansteigt. Es zeigte sich eine hohe Korrelation des HOMA-IR mit den Indizes für Insulinresistenz, die mit der euglykämisch-hyperglykämischen Clamp-Methode erhoben wurden (Matthews D. et al., 1985). Seit der Erstveröffentlichung wurde das Modell häufig angewandt und über 500 Mal in Veröffentlichungen erwähnt. Die Validität der hiermit erhobenen Werte für die Bestimmung der Insulinresistenz wurde in zahlreichen Studien überprüft. Muniyappa et al. bestätigten ebenfalls eine gute lineare Korrelation des HOMA-IR mit Glucose-Clamp- und Minimal-Model-Werten, warnten jedoch, dass bei Patienten mit stark reduzierter oder aufgehobener Betazellfunktion eventuell fehlerhafte Ergebnisse erhoben werden könnten (Muniyappa R. et al., 2008). Auch Bonora et al. wiesen den HOMA-IR als ein verlässliches Instrument für die Abschätzung der Insulinresistenz in epidemiologischen Studien aus (Bonora E. et al., 2000). Wallace et al. konnten ebenfalls eine gute Korrelation des HOMA-IR mit der euglykämischen Klemme nachweisen und sahen den HOMA-IR als ein einfaches Instrument für die Anwendung in größeren klinischen und epidemiologischen Studien, das, richtig angewandt, die Erhebung verlässlicher Daten ermöglicht (Wallace T. et al., 2004).

Wie bereits in der Einleitung dargelegt ist neben der abnehmenden Betazellfunktion auch eine zunehmende Insulinresistenz verantwortlich für ein Fortschreiten des Diabetes mellitus Typ 2. Um auch diesen Faktor bei der Beurteilung des Erfolgs einer oralen Diabetesmedikation zu berücksichtigen, wird im Folgenden der HOMA-IR der untersuchten Typ-2-Diabetiker betrachtet. Als Grenze für eine bestehende Insulinresistenz wird hier ein HOMA-IR von 2,5 gesetzt. 16 bzw. 36% der untersuchten Patienten liegen unterhalb dieser Grenze. 25 und somit 55% der Diabetiker überschreiten hingegen einen HOMA-IR von 4 und weisen somit eine ausgeprägte Insulinresistenz auf, was wiederum bedeutsam ist für den Erfolg einer oralen antihyperglykämischen Therapie, da aufgrund der Resistenzlage höhere Insulinkonzentrationen notwendig sind, diese aber bei gleichzeitig bestehender Insulinsekretionsstörung nicht mehr oder nur unzureichend erbracht werden können (Abb. 12).

4.8 Score-Modell

4.8.1 Modellvorstellung

In Hinblick auf die bisher diskutierten Schlussfolgerungen, die sich aus den Studienergebnissen ergeben, erscheint ein Score sinnvoll, der die verschiedenen Faktoren berücksichtigt, anhand derer sich die Betazellfunktion beurteilen lässt und die den Erfolg einer oralen antihyperglykämischen Therapie bedingen. Auch Poljakovic et al. publizierten 2003 einen sogenannten „alfa index of stimulation“. Sie führten einen OGTT durch und definierten diesen „alfa index of stimulation“ als den Quotienten aus der Insulinkonzentration zum Zeitpunkt 60 Minuten und der basalen Insulinkonzentration. Bei einem Index $>2,5$ empfahlen sie eine Fortführung der oralen Diabetestherapie, den Patienten mit einem Alfa-Index zwischen 1,5 und 2,5 wurde zu einer insulinunterstützten Therapie geraten und bei einem Wert $<1,5$ wurde zu einer Insulintherapie geraten (Poljakovic D. et al., 2003).

Auch Rajasoorya et al. führten einen Glucagon-Stimulationstest durch und bestimmten den basalen C-Peptid-Spiegel sowie C-Peptid zwei Stunden nach Stimulation. Aus den gewonnenen Ergebnissen leiteten sie eine Empfehlung für das weitere therapeutische Management der untersuchten Patienten mit Typ-2-Diabetes ab (Rajasoorya C. et al., 1990).

In der vorliegenden Studie habe ich die im Nateglinide stimulierten oralen Glucosetoleranztest gewonnenen Werte ausgewertet und einen Score entwickelt, der unter Punkt 3.9 vorgestellt wird. Dieser umfasst die Parameter Blutzuckerspiegel zum Zeitpunkt 120 min, HOMA-IR, maximaler C-Peptidspiegel und Steigerungsfaktor von basalem zu maximalem C-Peptid. Er berücksichtigt somit mehr Faktoren als in den von Poljakovic et al. und Rajasoorya et al. vorgestellten Modellen und repräsentiert auf diese Weise die Multikausalität des Sekundärversagens von oralen Antidiabetika, das sich nicht auf ein Versagen der Betazellfunktion reduzieren lässt, sondern durch ein Zusammenspiel einer Vielzahl von Einflussfaktoren bedingt wird.

Um nun in Hinblick auf die klinische Anwendung eine Hilfestellung zu geben, wann eine Umstellung der oralen Therapie auf eine Insulintherapie überlegt werden sollte und wann eine Fortführung oder auch Intensivierung der bisherigen oralen Medikation sinnvoll erscheint, nehme ich anhand der erreichten Punktzahl eine Einteilung in drei Gruppen vor. Bei einer minimalen Punktzahl von 0 und einer maximal erreichbaren Punktzahl von 8 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl für eine verminderte Betazellfunktion und ein vermindertes Ansprechen auf die orale antihyperglykämische Therapie spricht, erreichen 23 bzw. 51% der untersuchten Typ-2-Diabetiker zwischen 0 und 3 Punkten (Tabelle 25). Bei diesen Patienten scheint eine gute Insulinsekretion vorhanden zu sein und auch die anderen Risikofaktoren für ein Sekundärversagen der oralen Diabetestherapie sind gering, so dass ein Beibehalten dieser Therapie empfohlen werden kann. 16 bzw. 36% der Patienten erzielen eine mittlere Punktzahl von 4 bis 5 Punkten. In diesem Fall zeigt der in dieser Studie vorgestellte Nateglinide-stimulierte OGTT entweder eine verminderte Insulinsekretionskapazität des Pankreas oder es bestehen andere Risikofaktoren für ein Versagen der oralen Medikation. Die bisherige Therapie sollte gegebenenfalls intensiviert werden und es wird empfohlen, den Blutzuckerspiegel und den HbA_{1c} in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren bzw. den vorgestellten Test nach einer gewissen Zeit zu wiederholen, um auf eine weitere Progression des Diabetes rechtzeitig reagieren zu können und die Therapie anpassen zu können. 6 bzw. 13% der teilnehmenden Diabetiker erreichen eine Punktzahl zwischen 6 und 8 Punkten. Diesen Patienten wird die Umstellung der oralen Therapie auf eine Insulintherapie oder eine insulinunterstützte Medikation empfohlen, da die ermittelte Betazellsekretion unzureichend ist und zusätzlich noch weitere Risikofaktoren für ein Sekundärversagen der oralen antihyperglykämischen Therapie bestehen, so dass mit einer alleinigen oralen Diabetestherapie eine adäquate Blutzuckereinstellung nicht mehr gewährleistet werden kann.

Die von mir vorgeschlagenen Cut-off-Werte sind das Ergebnis der Auswertung der oben dargestellten Testdaten. Aufgrund der begrenzten Fallzahl der vorliegenden Studie sollten sie nicht als endgültig festgelegte Richtwerte verstanden werden, sondern vielmehr als eine Orientierung und Diskussionsgrundlage im Rahmen einer Fortführung der Studie mit einer Erweiterung der Fallzahl.

4.8.2 Evaluation

Zur Evaluation des im vorangehenden Abschnitt vorgestellten Scores, werden die eingeteilten Gruppen in Hinblick auf die Parameter BMI, HOMA- β -cell-Index und HbA_{1c} beurteilt (Tabelle 26). Wie bereits in Absatz 4.5 erläutert, stellt ein erhöhter BMI einen Risikofaktor für ein Sekundärversagen der oralen Medikation bei Typ-2-Diabetikern dar und die Studie zeigt, dass ein BMI > 30 kg/m² mit der Höhe der AUC der Blutglucosekonzentration korreliert. Die Gruppe, die anhand des Scores eine Punktzahl zwischen 6 und 8 Punkten erreicht, weist auch einen deutlich erhöhten BMI mit im Mittel 37,63 ± 6,81 kg/m² auf, wohingegen dieser in Gruppe 2 und 1 niedriger ist (27,85 ± 3,42 kg/m² bzw. 26,58 ± 4,61 kg/m²).

Ein hoher HbA_{1c} gilt als Zeichen für eine ungenügende Blutzuckerkontrolle und weist auf ein eventuelles Sekundärversagen der oralen Medikation hin. Auch in Hinblick auf diesen Parameter zeigt die Gruppe mit einer Punktzahl zwischen 6 und 8 mit einem Wert von $9,38 \pm 1,82\%$ höhere Werte auf als in den anderen beiden Gruppen ($6,64 \pm 1,99\%$ in Gruppe 2 und $6,19 \pm 0,62\%$ in Gruppe 1), was somit die oben vorgenommene Einteilung unterstützt.

Als ein weiterer Evaluationsparameter wird der HOMA- β -cell-Index herangezogen, der, wie in Absatz 1.8.7 erläutert, eine gebräuchliche Methode zur Abschätzung der Betazellfunktion darstellt. Hier korreliert die im Score erreichte Punktzahl ebenfalls mit der Höhe des Index. Gruppe 3, die 6 bis 8 Punkte erreichte, weist einen mittleren HOMA- β -cell-Index von $53,13 \pm 36,9$ auf, wohingegen dieser Index in der Gruppe mit einer mittleren Punktzahl bei $69,36 \pm 45,04$ und in der Gruppe mit bis zu 4 Punkten bei $102,94 \pm 174,15$ liegt und somit höher ist. Die Patienten, denen anhand des Scoremodells eine unzureichende Betazellkapazität bzw. ein hohes Risiko für ein Sekundärversagen der oralen Diabetesmedikation diagnostiziert wird, weisen also auch im HOMA-Modell eine erniedrigte Insulinsekretionskapazität auf.

4.9 Schlussfolgerung

In der hier beschriebenen Studie wird der orale Nateglinide 50g Glucose-Toleranz-Test als Instrument zur Evaluation der stimulierbaren Betazellfunktion, des Blutzuckerverlaufs und der Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetikern vorgestellt und ein Modell entwickelt, das eine Hilfestellung bei der Entscheidung geben soll, ob eine Therapieintensivierung oder –umstellung auf eine Insulin(unterstützte) Therapie notwendig ist.

Die erhobenen Daten stammen aus einer Untersuchung von 45 bisher nicht mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern und 30 gesunden Kontrollpersonen und zeigen, dass das Sekundärversagen einer oralen antihyperglykämischen Therapie durch das Zusammenspiel einer Vielzahl von Einflussfaktoren bedingt wird. Der vorgestellte Test lässt sich gut in die Klinikroutine integrieren und die erhobenen Daten ermöglichen die gleichzeitige Beurteilung von residualer Betazellfunktion und Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetikern.

Ein hoher Prozentsatz der Patienten mit Typ-2-Diabetes wird im Verlauf der Krankheit eine Therapieeskalation mit Insulin benötigen, um die empfohlenen Zielwerte für die Blutzuckereinstellung zu erreichen und aufrecht zu halten. Doch trotz der erwiesenen Effizienz einer Insulintherapie bestehen Bedenken sowohl von Seiten der Patienten als auch aus der Sicht der behandelnden Ärzte hinsichtlich der Therapieerweiterung um Insulin. Dies führt zu längeren Zeitspannen mit unzureichender glykämischer Kontrolle und setzt die Patienten einem erhöhten Risiko für diabetische Komplikationen aus. Dieses Verhalten wird auch als „psychologische Insulinresistenz“ bezeichnet (Korytkowski M., 2002). Das von mir im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte und vorgestellte Scoremodell auf Grundlage von Daten aus einem Nateglinide stimulierten oralen Glucosetoleranztest greift diese bekannte Problematik auf und könnte Ärzten als Instrument zur Risikostratifizierung in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern dienen.

Wie bereits oben dargestellt ist das Sekundärversagen von oralen Antidiabetika auf ein Zusammenspiel unterschiedlicher Parameter zurückzuführen. Der von mir erstellte Punktescore berücksichtigt diese Multikausalität des Sekundärversagens einer oralen Diabetestherapie. Im klinischen Alltag angewendet könnte er helfen, eine Progression des Typ-2-Diabetes mellitus rechtzeitig zu erkennen und eine Eskalation der Krankheit zu verhindern. Dies könnte die Folgen einer dauerhaft unzureichenden Blutzuckereinstellung vermindern, indem der Zeitpunkt für den Beginn einer Insulintherapie bzw. einer insulinunterstützten Therapie genauer definiert wird.

Zusätzlich sind Themen wie Betazellsekretion und zunehmende Insulinresistenz für viele Patienten abstrakte und schwer verständliche Themen. Auch im Hinblick auf diese Problematik stellt der hier vorgestellte Test eine sinnvolle Ergänzung zu den bisherigen Kontrollen der Therapieeinstellung dar, denn die erhobenen Verlaufswerte und auch der Punktescore können vom Arzt als Hilfsmittel genutzt werden, um dem Patienten das aktuelle Krankheitsstadium zu veranschaulichen und das Verständnis und die Akzeptanz einer eventuell notwendigen Therapieeskalation zu verbessern.

Die im Rahmen dieser Studie gewonnen Erkenntnisse und vorgeschlagenen Grenzwerte haben aufgrund der eingeschränkten Fallzahl von 45 untersuchten Typ-2-Diabetikern und der dadurch bedingten großen Schwankungen der Ergebnisse natürlich nur eine begrenzte Aussagekraft und sollten als Anstoß und Grundlage für eine Erweiterung der Fallzahl im Rahmen einer Fortführung der vorgestellten Studie und als Diskussionsgrundlage für andere Arbeiten zur dargestellten Thematik verstanden werden.

Literaturverzeichnis

American Diabetes Association: American Diabetes Association (ADA) guidelines: clinical practice recommendations. *Diabetes Care* (2006); 29 (Suppl. 1): 1-85

Balázsi I. et al.: C-peptide levels in secondary sulfonylurea resistant diabetics. *Orv Hetil* (1993) Dec. 26;134(52):2859-62

Ball A.J. et al.: Acute and long-term effects of nateglinide on insulin secretory pathways. *British Journal of Pharmacology* (2004) 142, 367-373

Bo S. et al.: Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* (2000) 37: 125-129

Bonora E. et al.: Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, Volume 23(1), January (2000): 57-63

Braunstein S. et al.: Trends in the Management of Type 2 Diabetes: An Emerging Role for Insulin. *Journal of Managed Care Pharmacy* (2005);11(1)(suppl S-b): 2-11

Breda E. et al.: Oral Glucose Tolerance Test Minimal Model Indexes of β -Cell Function and Insulin Sensitivity. *Diabetes*, Vol. 50, January (2001): 150-156

Burgis E.: „Diabetes mellitus“, in: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. *Urban und Fischer*, 3. Auflage 2005, 466-474

Cheng A. et al.: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* (18.01.2005); 172(2): 213-226

Cretti A. et al.: Assessment of β -cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *European Journal of Clinical Investigation*, 31 (2001), 405-416

Davis T. et al.: CIGMA Assessment of Insulin Resistance and Beta-Cell Function in the Elderly. *Age and Ageing* (1985); 14: 220-224

DeFronzo RA et al.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237 (1979): E214-E223

Del Prato S. et al.: Beta- and Alpha-Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* (2004); 36: 775-781

Del Prato S. et al.: The Importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* (2001); 17: 164-174

Diabetes World: Diagnostik. URL: <http://www.diabetes-world.net/Portal-f%C3%BCr-Fachleute-Mediziner-und-Therapeuten/Diagnostik.htm?ID=2104>, (23.05.2007), Zugriff am 22.05.2008

Diabetes-World: Geschichte des Diabetes. URL: <http://www.diabetes-world.net/index.php/Druckversion.htm?ID=2102&printview=1>, (25.04.2007), Zugriff am 22.05.2008

Dorkhan M. et al.: Independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: the glucagon-insulin tolerance test. *Journal of Internal Medicine*, Blackwell Publishing Ltd, (2008), 1-6

Fauci A. et al.: "Diabetes mellitus", in: Harrison's Principles of Internal Medicine. *McGraw-Hill Professional*, 17th ed. (2008), chapter 338

Grant PJ et al.: Plasma C-peptide levels identify insulin-treated diabetic patients suitable for oral hypoglycaemic therapy. *Diabet Med.* (1984) Nov 1(4): 284-286

Groop L. et al.: Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 87 (1989): 183-190

Groop L. et al.: Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* (1986) Mar-Apr 9(2): 129-133

Haeckel R. et al.: Comparability of indices for insulin resistance and insulin secretion determined during oral glucose tolerance tests. *Clin Chem Lab Med* (2006); 44(7): 817-823

Hermans M. et al.: Comparison of Tests of β -Cell Function Across a Range of Glucose Tolerance From Normal to Diabetes. *Diabetes Vol 48* (9/1999): 1779-1786

Herold G., Menke H.: Diabetes mellitus, in: „Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung“. Hrsg.: Herold G.; Verlag Gerd Herold (Eigenverlag); Auflage Jahrgang 2002, Köln (2002), S. 792

Hu S. et al.: The mechanisms underlying the unique pharmacodynamics of nateglinide. *Diabetologia* (2003) 46 [Suppl 1]: M37-M43.

Jellinger P. et al.: Road Map for the prevention and treatment of type 2 diabetes. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. [URL: http://www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf](http://www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf), Zugriff am 05.04.2009

Kahn S.: The Importance of β -Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(9) (2001): 4047-4068

Kahn S. et al.: The Importance of the β -Cell in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med.* (2000); 108(6A): 2S-8S

Kahn S. et al.: Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* (1993) 42:1663-1672

Kerner W., Brückel J.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologia* (2007); Suppl. 2: 147-149

Kerner W., Brückel J., Böhm B.O.: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie – Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Deutsche Diabetes-Gesellschaft* (1-11.2004): 1-11

Korytkowski M.: When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *International Journal of Obesity* (2002) 26, Suppl 3, 18-24

Koskinen P. et al.: C-peptide determination in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* (1985) 45: 589-597

Kostinen PJ et al.: Glucagon-stimulated and postprandial plasma C-peptide values as measures of insulin secretory capacity. *Diabetes Care* 11 (1988): 318-322

Laakso M. et al.: Factors associated with fasting and post-glucagon plasma C-peptide levels in middle-aged insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* 12 (1989): 83-88

LeRoith et al.: "The Two Phases of Glucose-Stimulated Insulin Secretion Mechanisms and Controls", in: Diabetes Mellitus: A fundamental and Clinical Text. *Lippincott Williams & Wilkins, 3rd Edition* (2004)

Madsbad S. et al.: Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand.* (1981) 210(3): 153-6

Marre M.: Before oral agents fail: the case for starting insulin early. *International Journal of Obesity* (2002) 26(3): 25-30

Masanori E. et al.: Homeostasis Model Assessment as a Clinical Index of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients Treated With Sulfonylureas. *Diabetes Care* 22 (1999): 818-822

Matthaei S. et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Evidenzbasierte Leitlinie der DDG, Update vom Oktober 2008: 42*

Matthaei S. et al.: Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocrine Reviews* 21(6) (2000): 585-618

Matthews D. et al.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 (1985): 412-419

Mayfield J. et al.: Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Rescue, Augmentation, and Replacement of Beta-Cell Function. *American Family Physician*, Vol. 70, Number 3 (08/2004): 489-500

Mehnert H.: Typ-2-Diabetes auf dem Weg zu einer weltweiten Epidemie. *Novartis* (1/2001), 5-7

Möller, J.: Geschichte des Diabetes. URL:
<http://www.diabetesinfo.de/geschichte.index.php>, Zugriff am 21.05.2008

Monnier L. et al.: Insulin secretion and sensitivity as determinants of HbA1c in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation* (2006) 36: 231-235

Mudaliar S. et al.: Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* (30.12.2001)4: 935-982

Muniyappa R. et al.: Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294 (2008): E15-E26

Nichols G. et al.: Delay Of Insulin Addition To Oral Combination Therapy Despite Inadequate Glycemic Control. *Society of General Internal Medicine* (2007):22:453-458

Novartis Pharma, Merck: Fachinformation STARLIX® 60mg Filmtabletten, STARLIX® 120mg Filmtabletten, *Stand der Information: 03.09.2002*

Petzoldt R.: Von der Pathogenese zur Therapie des Typ-2-Diabetes. *Innovartis* (1/2001):21-23

Poljakovic D. et al.: The role of insulin reserve in choice of therapy in type 2 diabetes mellitus. *Med Arh.* (2003); 57(3): 131-136

Pontiroli AE et al.: Secondary failure to oral hypoglycaemic agents in non-obese patients with non-insulin-dependent diabetes is related to reduced insulin release. *Diabete Metab.* (1989) Mar-Apr; 15(2): 79-84

- Prando R. et al.: Is type 2 diabetes a different disease in obese and nonobese patients? *Diabetes Care* (1998) Oct; 21 (10): 1680-5
- Prando R. et al.: Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency. *Diabetes Metab.* (1996) Jun; 22(3): 185-191
- Rajasoorya C. et al.: The value of C-peptide level measurements in diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore* (1990) Jul; 19(4): 463-466
- Rattarasarn C. et al.: The role of diminished beta cell reserve and insulin resistance in secondary sulfonylurea failure of type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* (2001) Dec 84(12): 1754-62
- Renz-Polster H. et al.: „Diabetes mellitus“, in: Basislehrbuch Innere Medizin, *Urban & Fischer Verlag, 3. Auflage (März, 2004), 804-840*
- Ritzel R.: Rationale für frühe Basalinsulin-Therapie bei Typ-2-Diabetes. Den chronischen Betazellstress durchbrechen. *Kirchheim-Forschung-Diabetes*, 5(2007), 6
- Scheen AJ et al.: Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: methodological aspects and clinical applications. *Diabetes Metab* 22 (1996): 397-406
- Scionti L. et al.: A simple clinical approach to discriminate between “true” and “pseudo” secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Acta Diabetol* 29 (1992): 20-24
- Spellman C. et al.: Insulin therapy for Maximal Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAOA Vol 107, No 7 (July 2007), 260-269*
- Stumvoll M. et al.: Use of the Oral Glucose Tolerance Test to Assess Insulin Release and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*, Vol. 23, number 3, (3/2000): 295-301
- Tentolouris N. et al.: A review of nateglinide in the management of patients with type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* (2007) 3(6): 797-807

UKPDS 34. *Lancet* 352 (1998): 854-865

Wajchenberg B.: β -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocrine Reviews* 28(2)(2007): 187-218

Wallace T. et al.: Use and Abuse of HOMA Modelling. *Diabetes Care*, Volume 27 (6), June (2004): 1487-1495

Yalow RS, Berson SA: Immunoassay of plasma insulin in man. *Diabetes* 10 (1961): 331-344

Zeit online: Geschichte und Entwicklung des Diabetes. *DIE ZEIT* Nr. 48 vom 20.11.2003, URL: http://www.zeit.de/2003/48/diabetes_geschichte, Zugriff am 21.05.2008

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Bestimmung der stimulierten β -Zell-Kapazität
im oralen Nateglinide 50 g Glukose-Toleranz-Test
„Nateglinide-Test“

im Zentrum der Inneren Medizin Frankfurt am Main, Medizinische Klinik I, unter der Leitung von Prof. Dr. med. Klaus Badenhoop, mit Unterstützung durch Dr. med. J. Reusch, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Reusch J., Willms A., Boehncke S., Badenhoop K., Nateglinide stimulated oral glucose tolerance test for functional assessment of residual beta cell capacity in type 2 diabetes, 45th EASD Annual Meeting, 2009, Vienna, Austria, Poster

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Alena Willms

Geboren: 27. Januar 1984 in Bremen

Eltern: Klaus Willms und Angela Willms, geb. Brand

Studium

10/2003-11/2009 Medizinstudium an der J.W.G.-Universität Frankfurt am Main

09/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

25.11.2009 Approbation als Ärztin

Pflegepraktikum

06/2003 Innere Medizin, Krankenhaus Johanneum, Wildeshausen

08/2003 Chirurgie, Krankenhaus Johanneum, Wildeshausen

08/2004 Gynäkologie, Klinikum Links der Weser, Bremen

Famulatur

04/2006 Kardiologie, Klinikum Links der Weser, Bremen

08/2006 Anästhesie und Intensivmedizin, Semmelweis Klinik, Budapest/Ungarn

03/2007 Allgemeinmedizin bei Dr. med. Herbert von Laer, Frankfurt am Main

02/2008 Innere Medizin, Karatu Lutheran Hospital, Karatu/Tansania

Praktisches Jahr

08/2008-12/2008 Chirurgie, Kantonsspital Münsterlingen, Schweiz

12/2008-03/2009 Innere Medizin, Gastroenterologie und Geriatrie, Städtische Kliniken Frankfurt am Main/Höchst

03/2009-07/2009 Allgemeinmedizin, Praxis Dr.med. Weier und Beck, Hofheim am Taunus

Berufstätigkeit

seit 02/2010 Assistenzärztin für Innere Medizin, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden

Ort, Datum

Unterschrift