

**WIRKUNGEN EINES EXTRAKTES VON CHINESISCHEM ZIMT
(*CINNAMOMUM CASSIA*) AUF DEN GLUCOSESTOFFWECHSEL
VON NICHT-INSULINPFLICHTIGEN TYP-2-DIABETIKERN**

**Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover**

**zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.**

**genehmigte Dissertation
von**

**Apothekerin Bärbel Mang
geboren am 11.04.1966, in Bad Tölz**

2007

Referent: Prof. Dr. Andreas Hahn
Korreferent: Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth
Tag der Promotion: 28.06.2007

Durch nichts vermag der Mensch uns
seine eigenen Kräfte besser zur Verfügung zu stellen,
als indem er an die unseren glaubt.

W. Bonsels

*Gewidmet drei wundervollen Menschen:
Meinen Eltern und meinem Mann Steffen*

KURZZUSAMMENFASSUNG DER DISSERTATION

Vor rund 15 Jahren wurde erstmals für Zimt eine potentielle antidiabetische Wirkung beschrieben. Inzwischen liegen zahlreiche In-vitro-Untersuchungen sowie tierexperimentelle Daten vor, die diese Hypothese untermauern. Allerdings ist die Datenlage zur Wirkung am Menschen bislang unzureichend. Zum Beginn dieser Arbeit lag erst eine, mit erheblichem methodischen Mängeln behaftete Untersuchung an Typ-2-Diabetikern aus Pakistan vor, in der gezeigt wurde, dass die Einnahme von Zimtpulver zu einer signifikanten Senkung des Nüchternglucosespiegels (18 - 29 %) führt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss von Zimtextrakt auf den Glucosestoffwechsel (HbA_{1c}-Wert, Nüchternglucose, Nüchterninsulin, Insulinresistenz (HOMA-IR)) und auf die Adipozytokine Adiponektin und Resistin in einer Interventionsstudie an nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern zu untersuchen. Zimtextrakt stellte in dieser Untersuchung keine pharmakotherapeutische Maßnahme, sondern eine zusätzliche nutritive Maßnahme zur Unterstützung der antihyperglykämischen Therapie dar.

Insgesamt wurden 98 diätetisch und/oder mit oralen Antidiabetika behandelte, nicht aber insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker in einer zweiarmligen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie über vier Monate untersucht, wobei die Probanden dreimal täglich entweder eine Verumkapsel mit wässrigem Zimtextrakt (*Cinnamomum cassia*) oder eine Placebokapsel einnahmen. Die Tagesdosis betrug 336 mg Zimtextrakt, entsprechend 3 g Zimtpulver. In die Auswertung gingen die Daten von 65 Probanden ein.

Im Verlauf der Intervention kam es in der Verumgruppe ($\Delta=1,11 \pm 1,59$ mmol/l bzw. $10,3 \pm 13,2$ %) zu einer signifikanten Absenkung der Nüchternglucosespiegel, in der Placebogruppe hingegen nicht ($\Delta=0,35 \pm 1,29$ mmol/l bzw. $3,37 \pm 14,2$ %). Die Abnahme der Nüchternglucosespiegel im Interventionsverlauf unterschied sich zwischen der Verum- und Placebogruppe signifikant. Wie die höchst signifikante, positive Korrelation zwischen den Nüchternglucosespiegeln zu t₀ und der Senkung der Nüchternglucosewerte im Interventionsverlauf in der Verumgruppe des Gesamtkollektives zeigte, trat bei Patienten mit höheren Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel eine stärkere Abnahme der Werte auf, wobei unterhalb eines Nüchternglucosespiegels von 6,95 mmol/l (126 mg/dl) im Mittel keine weitere Senkung der Werte beobachtet werden konnte. Somit scheint die Gefahr des Auftretens von Hypoglykämien nicht gegeben zu sein. Signifikante Veränderungen der HbA_{1c}-Werte, der Insulinpiegel, der Insulinresistenz (HOMA-IR) sowie der Adiponektin- und Resistinspiegel waren im Verlauf der Interventionsphase weder innerhalb, noch zwischen den Gruppen festzustellen.

Die Ergebnisse zeigen, dass der untersuchte Zimtextrakt bei nicht-insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt werden, zu einer moderaten Senkung der Nüchternglucosespiegel führt, wenn die Stoffwechseleinstellung der Patienten nicht optimal ist.

Schlagworte: Diabetes mellitus Typ 2, Zimtextrakt, Glucosestoffwechsel

ABSTRACT

About 15 years ago the potential antidiabetic effect of cinnamon was reported for the first time. Meanwhile there are a lot of in vitro and in vivo animal studies corroborating this hypothesis. Solid evidence that cinnamon effectively improves glucose metabolism in humans remains to be established. At the beginning of this doctoral thesis only one human study in Pakistani patients with type 2 diabetes was published, which showed substantial methodical deficiencies. This study demonstrated that cinnamon powder significantly reduces fasting glucose concentration (18 - 29 %) and improve lipid profile.

The objective of this study was to investigate the effects of cinnamon extract on HbA_{1c}, fasting plasma glucose, fasting serum insulin, insulin resistance (HOMA-IR) and on the adipokines adiponectin and resistin in patients with type 2 diabetes not on insulin therapy. In this study cinnamon extract was not used as a medicinal product but as a nutritive supplement in support of the antidiabetic therapy. A total of 98 patients with type 2 diabetes not on insulin therapy but treated with diet and/or oral antidiabetics participated in a two-tailed, randomized, placebo controlled, double blind study during which they took either an aqueous cinnamon extract (*Cinnamomum cassia*) or placebo capsule three times a day for four month. The daily dose was 336 mg cinnamon extract, corresponding to 3 g of cinnamon. Data from 65 subjects were included in the evaluation. During the intervention period fasting glucose concentrations decreased significantly within the verum group ($\Delta=1.11 \pm 1.59$ mmol/l resp. $10.3 \pm 13.2\%$), but not within the placebo group ($\Delta=0.35 \pm 1.29$ mmol/l resp. $3.37 \pm 14.2\%$). Verum and placebo group were significantly different regarding the decrease of fasting glucose concentrations. The significant, positive correlation between fasting glucose concentrations at baseline and the decrease in fasting glucose levels during intervention in the cinnamon group of the study cohort indicated that reduction of the fasting glucose levels was higher in subjects with higher initial fasting glucose concentrations. Below a fasting glucose level of 6.95 mmol/l (126 mg/dl) no further reduction of fasting glucose was seen. Therefore occurrence of hypoglycaemia seems not to be presumable. No significant intragroup or intergroup differences were observed regarding HbA_{1c}, fasting serum insulin, insulin resistance (HOMA-IR) and the adipokines adiponectin and resistin between pre- and post-intervention levels of these variables.

The results show that the cinnamon extract examined in this study has a moderate effect in reducing fasting glucose concentrations in patients with type 2 diabetes not on insulin therapy but on antidiabetic therapy, which is standard practice in western countries, if glycemic control of these patients is not optimal.

Key words: diabetes mellitus type 2, cinnamon extract, glucose metabolism

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	4
2.1	INSULIN	4
2.1.1	BIOSYNTHESE	4
2.1.2	SEKRETION	5
2.2	INSULINSIGNALTRANSDUKTION.....	9
2.2.1	INSULINREZEPTOR.....	9
2.2.2	INSULINBINDUNG	9
2.2.3	POSTKINASESIGNALTRANSDUKTION	10
2.2.4	REGULIERUNG DER INSULINSIGNALTRANSDUKTION	15
2.2.5	GLUCOSETRANSPORTSYSTEM	17
2.3	DEFINITION, KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS	19
2.3.1	DEFINITION	19
2.3.2	KLASSIFIKATION.....	19
2.3.3	DIAGNOSE.....	21
2.4	DIABETES MELLITUS TYP 2	22
2.4.1	EPIDEMIOLOGIE	23
2.4.2	VERLAUF	25
2.4.3	KLINIK	25
2.4.3.1	AKUTE KOMPLIKATIONEN.....	25
2.4.3.2	FOLGE- UND BEGLEITERKRANKUNGEN.....	26
2.4.4	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	29
2.4.4.1	ÜBERBLICK	29
2.4.4.2	INSULINRESISTENZ	32
2.4.4.3	β-ZELLDYSFUNKTION.....	40
2.5	METABOLISCHES SYNDROM	44
2.6	ADIPOZYTOKINE	45
2.6.1	ADIPONEKTIN	46

2.6.2	RESISTIN	50
2.7	THERAPIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2.....	54
2.7.1	NICHTMEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN	54
2.7.1.1	BASISTHERAPIE	54
2.7.1.2	ADJUVANTE THERAPIE MIT ANTIDIABETISCH WIRKSAMEN SUBSTANZEN AUF PFLANZLICHER BASIS.....	56
2.7.2	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT ORALEN ANTIDIABETIKA.....	56
2.8	ZIMT.....	58
2.8.1	GESCHICHTE UND VERWENDUNG VON ZIMT	58
2.8.2	DIE PFLANZE <i>CINNAMOMUM CASSIA</i> BLUME	59
2.8.2.1	HERKUNFT UND ANBAU	60
2.8.2.2	BESCHREIBUNG DER DROGE <i>CORTEX CINNAMOMI CASSIAE</i>	60
2.8.2.3	GEWINNUNG DER DROGE <i>CORTEX CINNAMOMI CASSIAE</i>	61
2.8.2.4	INHALTSSTOFFE <i>CORTEX CINNAMOMI CASSIAE</i>	61
2.8.3	WIRKUNGEN VON ZIMT (<i>CINNAMOMUM</i> - ARTEN) AUF AUSGEWÄHLTE STOFFWECHSELPARAMETER BEI DIABETES MELLITUS TYP 2.....	62
2.8.3.1	IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN	62
2.8.3.2	TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	67
2.8.3.3	HUMANSTUDIEN.....	72
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	74
3.1	ZIEL DER INTERVENTIONSSTUDIE.....	74
3.2	STUDIENDESIGN.....	75
3.3	RECHTLICHE ASPEKTE.....	77
3.4	ABLAUF DER INTERVENTIONSSTUDIE	77
3.5	STICHPROBENGEWINNUNG, AUSWAHLKRITERIEN UND STICHPROBENUMFANG.....	79
3.5.1	STICHPROBENGEWINNUNG	79
3.5.2	KRITERIEN DER PROBANDENAUSWAHL	79
3.5.3	STICHPROBENUMFANG, FALLZAHLSCHÄTZUNG UND BIOMETRISCHE PLANUNG	81
3.6	STUDIENPRÄPARAT UND DOSIERUNG	82

3.7	ERHEBUNGSINSTRUMENTE, MATERIAL, MESSMETHODEN.....	83
3.7.1	BESCHREIBUNG DER ERHEBUNGSINSTRUMENTE.....	83
3.7.2	BESTIMMUNG ANTHROPOMETRISCHER DATEN	83
3.7.3	BEURTEILUNG DER COMPLIANCE.....	84
3.7.4	ERHEBUNG KLINISCHER BEFUNDE.....	84
3.8	DATENERFASSUNG UND STATISTISCHE VERFAHREN	87
4	ERGEBNISSE	90
4.1	BESCHREIBUNG STUDIENKOLLEKTIV	90
4.1.1	ANZAHL DER PROBANDEN UND URSACHEN FÜR EINEN	
	STUDIENAUSSCHLUSS BZW. –ABBRUCH.....	90
4.1.2	CHARAKTERISITISCHE KENNDATEN DES STUDIENKOLLEKTIVES	92
4.1.2.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG	92
4.1.2.2	ALTER	92
4.1.2.3	ANTHROPOMETRISCHE DATEN.....	93
4.1.2.4	VITALPARAMETER, RAUCHEN UND ERNÄHRUNG	99
4.2	KENNDATEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER DIABETESERKRANKUNG	100
4.2.1	DIABETESDAUER	100
4.2.2	ANTIHYPERGLYKÄMISCHE THERAPIEFORMEN.....	101
4.2.3	NICHTMEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN	102
4.3	WEITERE ERKRANKUNGEN UND BEGLEITMEDIKATIONEN	102
4.3.1	HYPERTONIE	102
4.3.2	DYSLIPIDÄMIE.....	103
4.3.3	METABOLISCHES SYNDROM.....	104
4.4	ERGEBNISSE GLUCOSESTOFFWECHSEL.....	105
4.4.1	HbA _{1c} -WERT	105
4.4.2	NÜCHTERNGLUCOSESPIEGEL.....	114
4.4.3	NÜCHTERNINSULINSPIEGEL	126
4.4.4	INSULINRESISTENZ (HOMA-INDEX HOMA-IR)	129
4.4.5	KORRELATIONEN PARAMETER DES GLUCOSESTOFFWECHSELS.....	132
4.5	ERGEBNISSE ADIPOZYTOKINE.....	135

4.5.1	ADIPONEKTIN	135
4.5.2	RESISTIN	138
4.5.3	KORRELATIONEN ADIPOZYTOKINE.....	140
5	DISKUSSION	142
5.1	BEWERTUNG DER BISHERIGEN INTERVENTIONSSTUDIEN MIT ZIMT.....	145
5.2	BEWERTUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN UNTER	
	METHODISCHEN GESICHTSPUNKTEN.....	153
5.2.1	STUDIENKOLLEKTIV	153
5.2.2	STUDIENDESIGN	158
5.2.3	PRÜFPRÄPARAT	160
5.2.4	LEBENSSTILFAKTOREN UND ANTHROPOMETRISCHE DATEN.....	162
5.3	GLUCOSESTOFFWECHSEL	164
5.3.1	HbA _{1c} -WERT	164
5.3.2	NÜCHTERNGLUCOSEWERTE IM BLUT	168
5.3.3	NÜCHTERNINSULINSPIEGEL	171
5.3.4	INSULINRESISTENZ (HOMA-INDEX HOMA-IR)	173
5.3.5	DIE WIRKUNG VON ZIMT ALS ADJUVANTE NUTRITIVE MASSNAHME	175
5.4	ADIPOZYTOKINE	177
5.4.1	ADIPONEKTIN	177
5.4.2	RESISTIN	180
5.5	SCHLUSSBETRACHTUNG	183
6	ZUSAMMENFASSUNG	187
7	SUMMARY	192
8	LITERATURVERZEICHNIS	196
9	ANHANG	216

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung des biphasischen Verlaufs der Insulinsekretion nach einem intravenösen Glucosestimulus	8
Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Insulinsignaltransduktionskaskade.	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung des hyperbolischen Zusammenhangs zwischen Insulinsensitivität und Insulinsekretion bei Personen mit unterschiedlicher Glucosetoleranz. NGT: normale Glucosetoleranz; IGT: gestörte Glucosetoleranz.	30
Abbildung 4: Diabetogene Effekte freier Fettsäuren	38
Abbildung 5: Struktur der zweifach verknüpften Procyanidinoligomere vom Typ-A.	66
Abbildung 6: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Interventionsstudie ...	78
Abbildung 7: Altersverteilung des Gesamtkollektives (n = 65) zu t0	93
Abbildung 8: Verteilung des Studienkollektives differenziert nach Verum- und Placebogruppe auf BMI-Klassen zu t0 (Klassifikation nach WHO 2000)	95
Abbildung 9: Anwendung der unterschiedlichen antihyperglykämischen Therapieformen innerhalb der Verum- und Placebogruppe	101
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der HbA _{1c} -Werte des Gesamtkollektives zu t0	106
Abbildung 11: Korrelation der HbA _{1c} -Werte zu t0 mit den absoluten Differenzen (t0-t4) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe.....	113
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Nüchternglucosespiegel des Gesamtkollektives zu t0.....	115
Abbildung 13: Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t0 und t4.....	117
Abbildung 14: Korrelation der Nüchternglucosespiegel im Plasma zu t0 mit der absoluten Differenz (t0-t4) in der Verumgruppe.....	125
Abbildung 15: Korrelation der Nüchterninsulinspiegel zu t0 mit der absoluten Differenz (t0-t4) in der Verumgruppe	129
Abbildung 16: Korrelation des HOMA-Indexes "HOMA-IR" zu t0 mit der absoluten Differenz (t0-t4) in der Verumgruppe	132

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Wichtige Stimulatoren und Modulatoren der Insulinsekretion.....	7
Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten Isoformen des Glucosetransporters (GLUT).....	17
Tabelle 3: Hauptmerkmale von Diabetes mellitus Typ 1 und 2	20
Tabelle 4: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus für venöse Plasmaglukose	22
Tabelle 5: Klassische Symptome des Diabetes mellitus	26
Tabelle 6: Spätkomplikationen des Diabetes mellitus	28
Tabelle 7: Wirkstoffgruppen und Wirkungen oraler Antidiabetika.....	57
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien	80
Tabelle 9: Untersuchungsmaterial (Probenart), Labor und Analysenmethode der in..... der vorliegenden Arbeit berücksichtigten klinisch-chemischen Parameter	86
Tabelle 10: Übersicht über Signifikanztests, die im Rahmen der „Zimt-Studie“	88
verwendet wurden, und deren Voraussetzungen.....	88
Tabelle 11: Signifikanzniveaus	88
Tabelle 12: Übersicht über die verwendeten Abstufungen zur Beschreibung der Stärke	89
des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen	89
Tabelle 13: Übersicht über die Anzahl an Probanden vom Zeitpunkt des Einschlusses.....	91
in die Studie bis zur statistischen Auswertung	91
Tabelle 14: Gründe für einen Studienabbruch bzw. -ausschluss	91
Tabelle 15: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv	92
Tabelle 16: Alter des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0	92
(Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum)).....	92
Tabelle 17: Körpergröße, Körpergewicht und BMI des Studienkollektives, der Verum-.....	94
und Placebogruppe zu t0 und t4 (Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum)) und	94
absolute Differenzen (t0–t4) des Körpergewichtes und der BMI-Werte der Verum-.....	94
und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)	94
Tabelle 18: Klassifikation des Körpergewichtes anhand des BMI und assoziiertes	95
Risiko für Komorbidität [nach WHO 2000]	95
Tabelle 19: Taillenumfang des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0	96
und t4 (Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4)	96
des Taillenumfanges der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)	96
Tabelle 20: Taillenumfang und BMI der Frauen zu t0 und t4 (Mittelwert \pm SD,	97
(Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4) des Taillenumfanges	97
und der BMI-Werte der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD).....	97
Tabelle 21: Taillenumfang und BMI der Männer zu t0 und t4 (Mittelwert \pm SD,	98
(Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4) des Taillenumfanges	98
und der BMI-Werte der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD).....	98
Tabelle 22: Einteilung in Risikoklassen (kardiovaskuläre Erkrankungen) anhand	99
des Fettverteilungsmusters [nach Lean et al. 1995]	99
Tabelle 23: Zeitraum zwischen Diagnose der Typ-2-Diabetes und Studienbeginn	100
in Jahren (Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum)).....	100
Tabelle 24: Lipid-Zielwerte bei Erwachsenen mit Diabetes [nach ADA 2006b].....	103
Tabelle 25: HbA _{1c} -Werte des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe	107
zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA _{1c} -Werte der Verum- und	107
Placebogruppe in % (Mittelwert \pm SD)	107

Tabelle 26: Subkollektive „HbA _{1c} -Wert < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“ - HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)	108
Tabelle 27: Subkollektive „HOMA-IR ≤ 4,65 bzw. > 4,65“ - HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)	111
Tabelle 28: Subkollektiv „Geschlecht“ - HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)	112
Tabelle 29: Beurteilungskriterien für die Blutglucoseeinstellung bei Typ-2-Diabetikern hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos nach den Kriterien der European Diabetes Policy Group	114
Tabelle 30: Nüchternglucosespiegel des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)	116
Tabelle 31: Subkollektive „HbA _{1c} -Werte < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“ – Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)	118
Tabelle 32: Subkollektive „HOMA-IR ≤ 4,65 bzw. > 4,65“ - Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)	120
Tabelle 33: Subkollektiv „Geschlecht“ - Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)	123
Tabelle 34: Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“ – Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe in mmol/l (Mittelwert ± SD)	124
Tabelle 35: Nüchterninsulinspiegel des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA _{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert ± SD)	127
Tabelle 36: HOMA-Index „HOMA-IR“ des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) HOMA-IR der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)	130
Tabelle 37: Adiponektinwerte des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in µg/ml (Mittelwert ± SD)	135
Tabelle 38: Resistinwerte des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert ± SD)	138
Tabelle 39: Bisherige Interventionsstudien zur Wirkung von Zimt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Ausgangsstatus und glykämische Einstellung zu Interventionsbeginn (Mittelwert ± SD)	145

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / GLOSSAR

ADA	American Diabetes Association
AdipoR	Adiponektinrezeptor
ADP	Adenosindiphosphat
AGE	Advanced Glycosylation Endproducts
AMPK	Adenosinmonophosphatkinase
aPKC	Atypische Proteinkinase C
apo B	Apolipoprotein B
APS	adapter containing PH and SH2 domains
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation der WHO
ATP	Adenosintriphosphat
ATP III	Adult Treatment Panel III
BMI	Body Mass Index
cAMP	3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat
CAP	Cbl-assoziertes Protein
C-Peptid	Connecting peptide
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DAG	Diacylglycerol
DC	Dünnschichtchromatographie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEV	Droge-Extrakt-Verhältnis
dl	Deziliter
DMP	Disease-Management-Programm
DNSG	Diabetes and Nutrition Study Group
DPP	Diabetes Prevention Program
DPS	Diabetes Prevention Study
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EDTA	Ethylendiamintetraacetat (Komplexbildner, Antikoagulanz)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay. Es handelt sich um einen Enzymimmunoassay, bei dem ein Reaktionspartner an eine feste Phase gebunden ist.
EMA	European Medicines Agency
ERK	Extrazellulär regulierte Kinase (sie wird auch als MAP-Kinase bezeichnet)
FFS	Freie Fettsäuren
GCP	Good Clinical Practice, ordnungsgemäße klinische Prüfung
GIR	Glucoseinfusionsrate
GLUT	Glucosetransporter
GMP	Good Manufacturing Practice

Grb2	growth factor receptor binding protein-2
GSK-3 β	Glycogensynthasekinase-3 β
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
HbA _{1c}	Glykiertes (glykosyliertes) Hämoglobin A _{1c}
HDL	High density lipoproteins, Lipoproteine hoher Dichte
HMG-CoA	β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-CoA
HOMA	Homeostasis model assessment
HOMA-Index	Relativer Insulinresistenzindex
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
IDDM	Insulinabhängiger Diabetes mellitus (insulin dependent diabetes mellitus)
IDF	Internationalen Diabetes Föderation, International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	Abnorme Nüchtern-glucose (impaired fasting glucose)
IGT	Gestörte Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance)
InsP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IR	Insulinrezeptor
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
ISH	International Society of Hypertension
ISlcomp	Composite whole-body insulin sensitivity index
JNC	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
LADA	Latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen
LDL	Low density lipoproteins, Lipoproteine geringer Dichte
MAP-Kinase	mitogen aktivierte Protein-Kinase (sie wird auch als ERK bezeichnet)
MEK	MAP-Kinase-Kinase oder ERK-Kinase
m ²	Meter zum Quadrat
mbar	Millibar
mg	Milligramm
MHCP	Methylhydroxychalkonpolymer
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mSOS	mammalian Son of Sevenless
n	Anzahl der Probanden
NCEP	National Cholesterol Education Program
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (non insulin dependent diabetes mellitus)

NMR	Nuklearmagnetresonanz-spektrometrische Messung (nuclear magnetic resonance)
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
ns	Nicht signifikant
OGIS	Oral glucose insulin sensitivity
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PDK	Phosphatidylinositol-abhängige Kinase
PFK	Phosphofruktokinase
PH-Domäne	Pleckstrin-homologe Domäne
Ph. Eur.	Europäische Pharmakopöe
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP ₃	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
PI-3-Kinase	Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor
PKB	Proteinkinase B, diese wird auch kurz AKT genannt
PKC	Proteinkinase C
PPAR	Peroxisomaler Proliferator-Aktivator-Rezeptor
PTB-Domäne	Phosphotyrosin-Bindungsdomäne
PTP-1B	Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B
PVP	Polyvinylpyrrolidon
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r _s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
r ²	Bestimmtheitsmaß
raf	Serinkinase, die durch ras aktiviert wird
ras	rat sarcoma-Protein
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SH2-Domäne	src-Homologie 2 -Domäne
Shc	Src homology 2/ α -collagen related protein
SHP-2	SH2-haltige Phosphatase (Phosphotyrosinphosphatase)
STZ	Streptozotocin
t ₀	Zeitpunkt der 1. Blutentnahme (März 2005)
t ₄	Zeitpunkt der 2. Blutentnahme (Juli 2005)
TMB	Tetramethylbenzidin
TZD	Thiazolidindion
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL	Very low density lipoproteins, Lipoproteine sehr geringer Dichte
WHO	Weltgesundheitsorganisation, World Health Organisation

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Diabetes mellitus zählt weltweit zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen. Nach Angaben der International Diabetes Federation (IDF) leiden derzeit ca. 230 Millionen Menschen (nahezu 6 % der erwachsenen Bevölkerung) an Diabetes mellitus [IDF 2006]. Bis 2025 wird ein weiterer Anstieg auf bis zu 350 Millionen Diabetiker (6,6 % der erwachsenen Bevölkerung) erwartet [Lütke 2006]. Alleine in Deutschland geht man derzeit von rund sechs Millionen Menschen (ca. 7 %) mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus aus [Janka 2004, S. 9, Hauner et al. 2005]. In den nächsten Jahren muss als Folge von Übergewicht, Bewegungsmangel und der steigenden Lebenserwartung mit einem weiteren dramatischen Anstieg der Anzahl an Typ-2-Diabetikern gerechnet werden [Scherbaum 2004, Wild et al. 2004]. Häufigere Gesundheitsscreenings erhöhen zusätzlich die Anzahl der diagnostizierten Fälle. Dem Diabetes mellitus kommt aufgrund der diabetesbezogenen Begleit- und Folgeerkrankungen, die die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten einschränken, eine erhebliche gesundheitspolitische und gesellschaftliche Bedeutung zu [Icks et al. 2005]. In den nächsten Jahren ist deshalb mit einer erhöhten finanziellen Belastung des Gesundheitswesens zu rechnen [Icks et al. 2005].

Nach heutigem Verständnis handelt es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine multifaktorielle Erkrankung. Als pathophysiologische Hauptursachen für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes gelten eine verringerte Insulinsensitivität und eine Störung der β -Zellfunktion [Kahn et al. 1993, Pratley und Weyer 2001, Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. Für die Manifestation der Stoffwechselerkrankung spielen das zusätzliche Auftreten von Umweltfaktoren bzw. sekundäre Einflusskomponenten wie Bewegungsmangel, Überflussernährung und Adipositas sowie eine genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle [Gerich 1998, Kahn 2003, Hahn et al. 2005, S. 348, ADA 2006a].

Neben der Prävention der Diabeteserkrankung steht die patientengerechte Therapie im Vordergrund der gesundheitspolitischen Bemühungen. Die Therapie soll insbesondere eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechseleinstellung bewirken sowie chronische Folgeerkrankungen verhindern bzw. verzögern. Wie die Ergebnisse der „United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)“ [Stratton et al. 2000] zeigen, lässt sich durch eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung (normnahe Blutglucose-, HbA_{1c}-, Blutdruck- und Lipidwerte) das Risiko für diabetische Spätkomplikationen deutlich reduzieren, was auch mit einer erheblichen Senkung der Behandlungskosten verbunden ist. Die Suche nach weiteren Therapiemöglichkeiten und zusätzlichen Maßnahmen zur Unterstützung der Diabetes-

therapie gewinnt deshalb zunehmend an Bedeutung. In den letzten Jahren stieg in diesem Zusammenhang auch die Nachfrage nach phytotherapeutischen Zubereitungen. Heute werden weltweit schätzungsweise 800 Pflanzen aufgrund ihres möglichen antidiabetischen Potentials auf empirischer Basis bzw. traditionell in der Therapie des Diabetes mellitus eingesetzt. Ein Nachweis ihrer Wirkung fehlt jedoch oft [Melzer und Saller 2004].

Vor rund 15 Jahren wurden erstmals Arbeiten publiziert, in denen für Zimt bzw. Zimtzubereitungen neben den bis dahin bekannten Wirkungen (vor allem im Bereich Dyspepsie) auch positive Effekte auf den Glucosestoffwechsel beschrieben wurden [Bailey und Day 1989, Khan et al. 1990]. Inzwischen liegen zahlreiche In-vitro-Untersuchungen sowie tierexperimentelle Daten vor, die diese Hypothese untermauern. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass Zimtzubereitungen bzw. bestimmte Zimtbestandteile dabei unterschiedliche Wirkweisen besitzen. Neben Effekten auf die Insulinsekretion [Verspohl et al. 2005, Kim et al. 2006, Kwon et al. 2006] finden sich vor allem Wirkungen auf verschiedenen Ebenen der Signaltransduktion von Insulin, wodurch es zu einer Steigerung der Glucoseaufnahme und der Glucoseutilisation [Imparl-Radosevich et al. 1998, Broadhurst et al. 2000, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Anderson et al. 2004, Qin et al. 2004, Roffey et al. 2006] und letztendlich zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität kommt [Imparl-Radosevich et al. 1998, Qin et al. 2003, Qin et al. 2004, Kim et al. 2006]. Darüber hinaus ist Zimtextrakt offensichtlich in der Lage, die Aktivität der intestinalen α -Glucosidasen zu senken und damit einen raschen Anstieg der postprandialen Glucosespiegel zu verhindern [Kim et al. 2006].

Die Datenlage zur Wirkung am Menschen ist nach wie vor sehr lückenhaft. Bis vor kurzem lag erst eine, mit erheblichen methodischen Mängeln behaftete Untersuchung an Typ-2-Diabetikern aus Pakistan vor, in der gezeigt wurde, dass die Einnahme von Zimtpulver (*Cinnamomum cassia*) zusätzlich zur bestehenden antihyperglykämischen Therapie zu einer signifikanten Senkung der Nüchternglucosespiegel führt [Khan et al. 2003]. Allerdings lagen die mittleren Nüchternglucosespiegel der pakistanischen Studienteilnehmer vor Studienbeginn zwischen 11,4 – 16,7 mmol/l. Sie sind damit im Vergleich zu den Zielvorgaben der evidenzbasierten Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA), in denen ein Nüchternglucosewert von $\leq 6,9$ mmol/l angestrebt wird, als sehr hoch einzuschätzen [ADA 2006b]. Auch wenn Khan et al. [2003] keine Angaben zu den Spiegeln an glycosiliertem Hämoglobin (HbA_{1c}) machen, lässt sich aus den Nüchternglucosespiegeln der pakistanischen Studienteilnehmer auf HbA_{1c} -Werte von ca. 8,0 - 10,5 % schließen [ADA 2006b]. Im Vergleich dazu liegt der gemäß den derzeit gültigen Empfehlungen zur Behandlung des Diabetes als Therapieziel vorgegebene HbA_{1c} -Werte von < 7 % wesentlich niedriger [Häring et al. 2003]. Die Daten lassen vermuten, dass die antihyperglykämische Therapie der

pakistanischen Probanden unzureichend war. Nüchternglucosespiegel in der Höhe wie sie bei den pakistanischen Probanden gemessen wurden, sind bei westlichen Diabetikern untypisch. Es ist deshalb fraglich, inwieweit die Ergebnisse der pakistanischen Untersuchung auf die Verhältnisse übertragbar sind, wie sie bei behandelten Typ-2-Diabetikern in Deutschland und anderen Industrieländern vorzufinden sind. Nahezu zeitgleich mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchung wurde in den Niederlanden eine weitere randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudie an 25 postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen durchgeführt [Vanschoonbeek et al. 2006]. In dieser Untersuchung führte die adjuvante Gabe von Zimtpulver (*C. cassia*) zur bestehenden antidiabetischen Therapie nicht zu einer Verbesserung des Glucosestoffwechsels. Diese Studie ist aufgrund der Auswahl eines sehr spezifischen Studienkollektives in Form von postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen nicht dazu geeignet, generelle Aussagen zur Wirkung von Zimt bei Typ-2-Diabetikern zu machen. Damit liegen bisher keine entsprechenden Daten zur Wirkung von Zimt bzw. Zimtextrakt bei westlichen Typ-2-Diabetikern vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen der täglichen Supplementierung eines wässrigen Zimtextraktes von chinesischem Zimt (*C. cassia*) auf den Glucosestoffwechsel in einer viermonatigen, randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudie an diätetisch und/oder mit oralen Antidiabetika behandelten, nicht insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern zu untersuchen. Insbesondere sollten die Effekte auf die HbA_{1c}-Werte, die Nüchternglucosespiegel, die Nüchterninsulinwerte, die Insulinresistenz (HOMA-IR) und die Adipozytokine Adiponektin und Resistin analysiert werden. Zimtextrakt stellte in dieser Untersuchung keine pharmakotherapeutische Maßnahme, sondern eine zusätzlich nutritive Maßnahme zur Unterstützung der antihyperglykämischen Therapie dar, d.h. es handelte sich damit nicht um eine typische pharmakologische Studie, sondern um eine ernährungsphysiologische Untersuchung. Im Unterschied zu den bisherigen Humanstudien zur Wirkung von Zimt wurden in der hier beschriebenen Studie deutlich höhere Fallzahlen untersucht sowie Zimt nicht als Pulver, sondern in Form eines wässrigen Extraktes eingesetzt.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 INSULIN

Insulin ist ein Peptidhormon aus 51 Aminosäuren. Es besteht aus zwei Peptidketten, einer A-Kette aus 21 Aminosäuren und einer B-Kette aus 30 Aminosäuren. Die beiden Ketten sind durch zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft. Im Bereich der A-Kette trägt eine dritte Disulfidbrücke zur Stabilisierung der räumlichen Struktur von Insulin bei. Die chemische Struktur des Insulins ist speziesspezifisch [Löffler et al. 2003, S. 838].

Biosynthese, Speicherung und Sekretion von Insulin erfolgen in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln¹, die im endokrinen Teil des Pankreas liegen [Hepp und Häring 2003, S. 14, Löffler et al. 2003, S. 839]. Die Steuerung der Biosynthese und Sekretion von Insulin ist von der Glucosekonzentration abhängig, wobei die Konzentrationsschwelle für die Biosynthese etwas niedriger liegt als für die Sekretion, so dass die β -Zelle gegen eine völlige Entleerung des gespeicherten Insulins geschützt ist [Hepp und Häring 2003, S. 16].

2.1.1 BIOSYNTHESE

Das menschliche Insulin-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 lokalisiert. Die zugehörige mRNA codiert für die Aminosäuresequenz des Präproinsulins. Die Synthese dieses einkettigen kurzlebigen Peptids findet an den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Reticulums statt. Im endoplasmatischen Reticulum entsteht aus Präproinsulin durch Abspalten der Signalsequenz Proinsulin², eine Peptidkette mit 84 Aminosäuren. Das Proinsulin gelangt über Mikrovesikel in den Golgi-Apparat. Nach Faltung und Ausbildung der Disulfidbrücken wird durch proteolytische Spaltung (Prohormonkonvertase 2) aus Proinsulin das C-Peptid³ (connecting peptide) herausgeschnitten. Dieser Vorgang findet im Golgi-

¹ In den Langerhans'schen Inseln kommen neben den β -Zellen, die 80 % der gesamten Zellmasse der Langerhans'schen Inseln ausmachen, u.a. noch α - und δ -Zellen vor. Die α -Zellen sind für die Produktion von Glucagon, die δ -Zellen für die Produktion von Somatostatin verantwortlich. Die β -Zellen liegen umgeben von den α - und δ -Zellen im Zentrum der Inseln und werden vom arteriellen Blutstrom zuerst erreicht. Das ermöglicht eine rasche Antwort auf Änderungen der Glucosekonzentration [Löffler et al. 2003, S. 839, MacDonald und Rorsman 2006].

² Proinsulin verhält sich immunologisch ähnlich wie Insulin, besitzt aber nur 5 % seiner biologischen Aktivität. Kleine Mengen Proinsulin werden bei nicht vollständig abgelaufener Konversion zu Insulin aus den Granula in die Zirkulation abgegeben [Hepp und Häring 2003, S. 14f].

³ C-Peptid, das in äquimolarer Konzentration zu Insulin ins Blut freigesetzt wird, galt lange Zeit als weitgehend biologisch inaktiv. In jüngster Zeit wird angenommen, dass C-Peptid sich im Rahmen der endothelialen Dysfunktion bei Insulinresistenz und im frühen Stadium des Typ-2-Diabetes subendothelial abgelagert und über seine chemotaktische Aktivität auf Monozyten und T-Zellen die Einwanderung dieser Zellen in die Gefäßwand fördern könnte [Marx 2006].

Apparat und innerhalb der β -Granula statt. In den Sekretgranula werden Insulin und C-Peptid in äquimolarem Verhältnis gespeichert, bis ihr Inhalt durch Exocytose aus den β -Zellen freigesetzt wird. In den β -Granula liegt das gespeicherte Insulin in hexamerer Form vor, stabilisiert durch ein Zinkion. Als physiologisch aktive Form des Insulins im Plasma wird die monomere Form diskutiert [Hepp und Häring 2003, S. 14f, Löffler et al. 2003, S. 840f].

Glucose stellt den wichtigsten physiologischen Faktor für die Expression des Insulingens und damit für die Biosynthese dar. Jede Erhöhung der extrazellulären Glucosekonzentration führt zu einer Stimulation der Biosynthese. Hohe Insulinkonzentrationen hingegen hemmen die Expression des Insulingens [Löffler et al. 2003, S. 841].

2.1.2 SEKRETION

In Folge eines Sekretionsreizes wandern die reifen β -Granula entlang dem mikrotubulären System zur Innenseite der β -Zellmembran und verschmelzen mit dieser. Es kommt zu einer Entleerung des Granulainhaltes in den Extrazellulärraum (Exocytose), wobei neben Insulin und C-Peptid in geringen Mengen auch Proinsulin in die Zirkulation abgegeben wird [Hepp und Häring 2003, S. 15, Löffler et al. 2003, S. 840].

Der Anstieg der Glucosekonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit gilt als wichtigster physiologischer Stimulus für die Insulinsekretion. Das eigentliche Signal für die glucose-induzierte Insulinsekretion, die auch als Stimulus-Sekretions-Kopplung⁴ bezeichnet wird [MacDonald und Rorsman 2006], ist der Anstieg des ATP/ADP-Quotienten, der aus dem Stoffwechselumsatz der Glucose in der β -Zelle resultiert. Folgende Teilschritte scheinen für die insulinsekretorische Funktion der β -Zellen eine entscheidende Rolle zu spielen [Henquin 2000, Lenzen 2005, S. 33]:

- Steigt der Glucosespiegel im Extrazellulärraum der β -Zellen an, werden die Glucosemoleküle mittels des Glucosetransportproteins GLUT-2 durch erleichterte Diffusion in das Zytoplasma der β -Zellen aufgenommen. Da sich GLUT-2 durch eine hohe Kapazität, aber niedrige Affinität auszeichnet, entspricht die intrazelluläre Glucosekonzentration der β -Zellen der Konzentration im Extrazellulärraum [Rorsman et al. 2000, Löffler et al. 2003, S. 842].
- Im weiteren Verlauf erfolgt die Phosphorylierung der Glucose durch die Glucokinase. Die Glucokinase ist ein niedrigaffines Enzym mit hoher Aktivität, das die Glucosephosphorylierung in der β -Zelle steuert. Die Phosphorylierung stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glycolyse dar. Aus diesem Grund wird die Glucokinase als

⁴ Die Stimulus-Sekretions-Kopplung beschreibt den Zusammenhang zwischen Glucosemetabolismus, elektrischer Erregbarkeit und Insulinsekretion der β -Zelle.

Glucosesensor angesehen, welcher den glycolytischen Fluss reguliert [Matschinsky et al. 1993]. Die oxidative Verstoffwechslung der Glucose führt zu einem Anstieg des ATP/ADP-Verhältnisses [Rorsman et al. 2000, Ammon 2001, Löffler et al. 2003, S. 842, Lenzen 2005, S. 33]. Darüber hinaus entstehen weitere Stoffwechselprodukte, die möglicherweise die Insulinsekretion beeinflussen [Henquin et al. 2003].

- Durch den Anstieg des ATP/ADP-Quotienten schließen sich die ATP-sensitiven Kaliumkanäle in der Zellmembran der β -Zellen. Dadurch wird der Efflux der Kaliumionen reduziert, die Zellmembran depolarisiert [Rorsman et al. 2000, Henquin et al. 2003, Hepp und Häring 2003, S. 17, Ashcroft und Rorsman 2004] und die β -Zelle elektrisch aktiviert [Ashcroft und Rorsman 2004].
- Die Depolarisierung führt zur Öffnung von spannungsabhängigen Calciumkanälen (L-Typ-Calciumkanal) und zum Einstrom von Calciumionen in den Intrazellulärraum der β -Zelle entlang des elektrochemischen Gradienten. Die Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration induziert die Exocytose der β -Granula [Rorsman et al. 2000, Henquin et al. 2003, Hepp und Häring 2003, S. 17, Ashcroft und Rorsman 2004].

Stimulierung und Verlauf der Insulinsekretion sind in vivo sehr komplexe Vorgänge und umfassen verschiedene Phänomene. In dieser Arbeit sollen nur die wichtigsten Aspekte kurz dargestellt werden.

Für die Regulierung der glucoseinduzierten Insulinsekretion spielt die elektrische Aktivität der β -Zelle eine entscheidende Rolle [Rorsman et al. 2000, Ashcroft und Rorsman 2004]. Die elektrische Erregbarkeit der β -Zelle stellt das Bindeglied für die Umsetzung des metabolischen Glucosesignals in die Insulinsekretion dar. Fehlt die elektrische Aktivität der β -Zelle, wird Insulin nicht freigesetzt. Änderungen in der elektrischen Aktivität spiegeln sich unmittelbar in der Insulinsekretion wieder, wobei das Ausmaß der Insulinsekretion mit einer zunehmenden elektrischen Aktivität steigt [Ashcroft und Rorsman 2004]. Die elektrische Aktivität wird ihrerseits durch Glucose reguliert, indem der Metabolismus von Glucose die Aktivität der ATP-sensitiven Kaliumkanäle steuert. Umgekehrt reguliert die elektrische Aktivität die intrazelluläre Konzentration an Calciumionen und dadurch die Insulinsekretion [Ashcroft und Rorsman 2004, MacDonald und Rorsman 2006]. Das Ausmaß der Insulinsekretion ist somit letztendlich von der Glucosekonzentration abhängig [Nesher und Cerasi 2002]. Darüber hinaus induziert Glucose elektrische Schwingungen, die sich in einem pulsierenden Einstrom der Calciumionen und einer pulsierenden Insulinsekretion widerspiegeln [Barbosa et al. 1998, Ashcroft und Rorsman 2004, MacDonald und Rorsman 2006].

Grodsky und Kollegen waren in den 60er Jahren die ersten, die das Phänomen der Sensibilisierung der β -Zelle durch eine vorherige Glucoseexposition beschrieben. Art und Ausmaß der nachfolgenden Insulinsekretion hängen von der Konzentration an Glucose oder anderen Sekretagoga und der Dauer der Stimulierung ab. Hohe Konzentrationen und eine lang anhaltende Stimulierung verstärken die Insulinantwort auf nachfolgende Stimuli. Niedrigere Konzentrationen und kürzere Intervalle der Stimulierung induzieren den refraktären Zustand [Nesher und Cerasi 2002]. Chronisch erhöhte Glucosespiegel führen zu einer verminderten Antwort der β -Zelle auf einen Glucosereiz [Hepp und Häring 2003, S. 17].

Darüber hinaus hemmt Glucose den aktiven Transport der Calciumionen aus dem Cytosol in den Extrazellulärraum und verhindert somit das Absinken der Konzentration an freien Calciumionen [Hepp und Häring 2003, S. 17].

Glucose fördert die Bildung von Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (InsP₃). DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC), welche verschiedene Proteine der β -Zelle phosphoryliert und dadurch u.a. insulinhaltige Granula mobilisiert. InsP₃ führt zur Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Reticulum ins Cytosol [Ammon 2001, Hepp und Häring 2003, S. 17].

Neben Glucose gibt es eine Reihe weiterer Substanzen, die die Insulinsekretion beeinflussen. Man unterscheidet zwischen Initiatoren bzw. Stimulatoren und Modulatoren. Während Initiatoren in der Lage sind, die Insulinsekretion direkt auszulösen, können Modulatoren die Insulinsekretion nur potenzieren oder abschwächen. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Stimulatoren und Modulatoren der Insulinsekretion.

Tabelle 1: Wichtige Stimulatoren und Modulatoren der Insulinsekretion

Stimulatoren	<ul style="list-style-type: none"> • Monosaccharide (Glucose, Fructose, Mannose) • Glycerinaldehyd (Zwischenprodukt der Glycolyse) • Verzweigt-kettige Aminosäuren
Modulatoren	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosäuren (Arginin, Lysin) • Fettsäuren und Ketonkörper • Inkretine: gastrisches inhibitorisches Peptid (GIP), Cholecystokinin (CCK), glucagonähnliches Peptid (GLP-1) (Bildung von cAMP) • Neurotransmitter Acetylcholin (Bildung von InsP₃) • 3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP) (Aktivierung der Proteinkinase A (PKA)) • Stimulierung der β-Rezeptoren (Bildung von cAMP) • Glucagon (Bildung von cAMP)
Verstärkung	
Hemmung	<ul style="list-style-type: none"> • α-adrenerge Substanzen: Noradrenalin, Adrenalin (Catecholamine) • Somatostatin

Bei Gesunden verläuft die glucosestimulierte Insulinsekretion biphasisch (Abbildung 1). Nach einer raschen Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut wird innerhalb weniger Minuten ein Gipfel erreicht, dem sich nach kurzem Absinken eine längere zweite Phase mit allmählich ansteigender Insulinsekretion anschließt [Rorsman et al. 2000, Nesher und Cerasi 2002]. Die Reizschwelle für die Induzierung der Insulinsekretion ist in der ersten Phase geringer als in der zweiten Phase [Nesher und Cerasi 1987].

Die *erste Phase* der glucoseinduzierten Insulinsekretion wird durch die rasche Änderung der Glucosekonzentration ausgelöst (ratenabhängig) und dauert nach oraler Glucoseaufnahme ca. 10 Minuten [Rorsman et al. 2000, Nesher und Cerasi 2002]. Nach etwa drei bis fünf Minuten tritt ein Gipfel mit steilem Anstieg und schnellem Abfall der Insulinspiegel auf [Nesher und Cerasi 2002]. Die erste Phase reflektiert die Fähigkeit der β -Zelle, rasch auf eine Änderung der Glucosespiegel zu reagieren, und ist für eine effiziente Regulierung der Glucosehomöostase von großer Bedeutung. Der Verlust dieser ersten Phase ist ein frühes Zeichen für eine β -Zelldysfunktion bei Glucoseintoleranz und Typ-2-Diabetes [Henquin et al. 2003].

Der Verlauf der glucoseinduzierten Insulinsekretion in der *zweiten Phase* ist konzentrationsabhängig [Henquin 2000]. Die Beobachtung, dass lediglich Sekretagoga auf Nährstoffbasis in der Lage sind, die Insulinsekretion in der zweiten Phase zu induzieren, lässt darauf schließen, dass es sich hierbei um einen energieabhängigen Prozess handelt [Rorsman et al. 2000]. Weiterhin charakteristisch für diese Phase ist die pulsierende Insulinfreisetzung bei gleich bleibenden Glucosespiegeln [Gilon et al. 2002, Henquin et al. 2003].

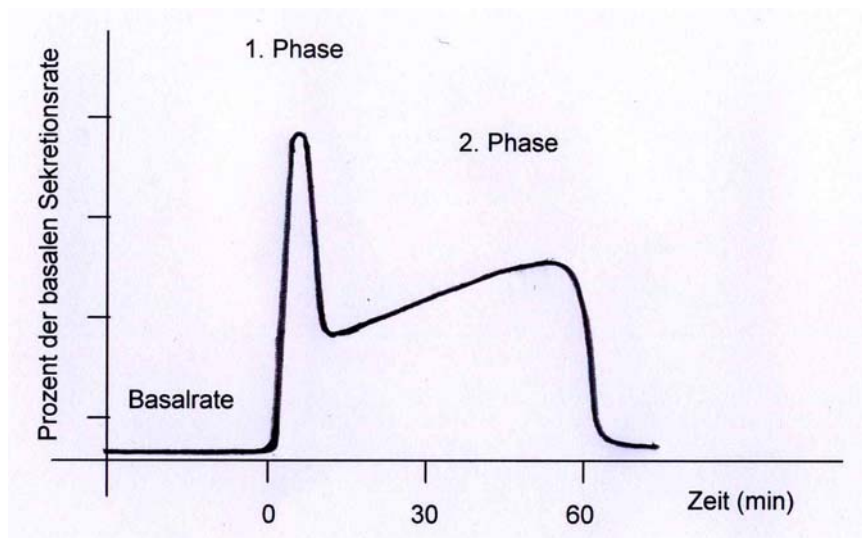


Abbildung 1: Schematische Darstellung des biphasischen Verlaufs der Insulinsekretion nach einem intravenösen Glucosestimulus [Hepp und Häring 2003, S. 16]

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Insulinsekretion einem circadianen Rhythmus unterliegt, der bei Gesunden durch das Auftreten kurzer, rascher Insulinsekretionsphasen im Abstand von 5 – 10 Minuten gekennzeichnet ist, die von langsamen, größeren Oszillationen der Insulinsekretion überlagert werden, die im Rhythmus von 50 – 120 Minuten erscheinen [Simon und Brandenberger 2002]. Während die kurzen Impulse vermutlich unabhängig von den Schwankungen in den Plasmaglucoosespiegeln auftreten und von intrazellulären Mechanismen reguliert werden, besteht zwischen den langsamen Oszillationen und den pulsierenden Schwankungen der Plasmaglucoosespiegel ein enger Zusammenhang [O'Meara et al. 1993, Simon und Brandenberger 2002]. Der genaue Mechanismus, der für die Erzeugung der langsamen Oszillationen verantwortlich ist, ist bislang nicht vollständig geklärt [Simon und Brandenberger 2002].

2.2 INSULINSIGNALTRANSDUKTION

Die Insulinwirkung wird auf molekularer Ebene durch die Bindung des Hormons an einen membranständigen, für Insulin spezifischen Rezeptor vermittelt. Durch die Insulinbindung wird der Insulinrezeptor aktiviert und eine Kaskade an intrazellulären Ereignissen ausgelöst, die als Signaltransduktion bezeichnet wird [Hepp und Häring 2003, S. 19]. Ein vereinfachtes Schema der Insulinsignaltransduktionskaskade ist in Abbildung 2 dargestellt.

2.2.1 INSULINREZEPTOR

Der Insulinrezeptor (IR) ist ein transmembranäres, heterotetrameres Glycoprotein, das sich aus zwei α -Untereinheiten und zwei β -Untereinheiten zusammensetzt ($\alpha_2\beta_2$ -Struktur) und zur Familie der Tyrosinkinaserzeptoren gehört [Saltiel und Kahn 2001]. Die beiden α -Untereinheiten sind sowohl miteinander als auch mit je einer β -Untereinheit durch Disulfidbrücken kovalent verknüpft. Die α -Untereinheit des Rezeptors ist vollständig extrazellulär lokalisiert und enthält zwei in gesonderten Bereichen liegende insulinbindende Domänen [Schaffer 1994]. Die β -Untereinheit besteht aus einem kurzen extrazellulären Anteil, einem Transmembranabschnitt und einem längeren intrazellulären Bereich, der die Tyrosinkinasedomäne und weitere funktionelle Domänen enthält [Ammon 2001, Hepp und Häring 2003, S. 19f, Löffler et al. 2003, S. 847f].

2.2.2 INSULINBINDUNG

Die Bindung von Insulin an die extrazellulären α -Untereinheiten führt zu einer raschen Konformationsänderung des Rezeptors. Dadurch wird die Tyrosinkinaseaktivität der β -Unter-

einheiten, die im nichtstimulierten Zustand des Rezeptors durch die α -Untereinheit inhibiert ist [Shoelson et al. 1989], aktiviert und die intrazelluläre Signaltransduktionskaskade initiiert [Saltiel und Kahn 2001]. Die Aktivierung der Rezeptorkinase führt zur Autophosphorylierung spezifischer Tyrosinreste im cytoplasmatischen Bereich der β -Untereinheit. Die Phosphorylierung der Tyrosinreste 1146, 1150 und 1151 ist essentiell für die Autoaktivierung der Tyrosinkinase [White et al. 1988]. Vermutlich erfolgt die Phosphorylierung dieser drei Tyrosinreste als intramolekulare Autophosphorylierungskaskade, wobei die Tyrosinkinase erst nach dem Übergang von der diphosphorylierten in die triphosphorylierte Form vollständig aktiviert ist. Darüber hinaus könnte die Phosphorylierung dieses Tyrosintripletts die Konformationsänderung der β -Untereinheit stabilisieren [Hepp und Häring 2003, S. 21, Löffler et al. 2003, S. 848]. Auf diese Weise wird die Voraussetzung dafür geschaffen, dass andere intrazelluläre Proteine mit ihren Phosphotyrosin-Bindungsdomänen (PTB-Domänen) an den Insulinrezeptor andocken und so die intrazelluläre Weiterleitung des Insulinsignals übernehmen können [Hepp und Häring 2004, S.21f]. Die Mutation von einem oder mehreren der o.g. Tyrosinreste führt zu einer Verringerung der insulinstimulierten Tyrosinkinaseaktivität und dadurch zu einer Einschränkung der biologischen Aktivität [Wilden et al. 1992]. Ferner spielt bei der Signalübermittlung die Phosphorylierung an Tyrosin 960 eine entscheidende Rolle, das sich im Bereich der Juxtamembranregion befindet. Die phosphorylierte Rezeptordomäne um Tyrosin 960 kann über PTB-Domänen, die in einer Reihe von Signalproteinen enthalten sind, mit Koppelungsproteinen wie den Insulinrezeptorsubstraten (IRS) und dem ‚Src homology 2/ α -collagen related protein‘ (Shc) interagieren [Le Roith und Zick 2001]. Die Auswirkungen der Phosphorylierung der C-terminalen Tyrosinreste 1316 und 1322 sind bislang nicht vollständig geklärt [Löffler et al. 2003, S. 848], die Phosphorylierung könnte aber an der Vermittlung der mitogenen Effekte von Insulin beteiligt sein [Pessin und Saltiel 2000]. Neben der Phosphorylierung an Tyrosinresten kann die β -Untereinheit des Insulinrezeptors auch an Serin- und Threoninresten phosphoryliert werden, was zu einer Inaktivierung der Insulinrezeptorkinase führt (siehe Kap. 2.2.4) [Häring et al. 1986].

2.2.3 POSTKINASESIGNALTRANSDUKTION

Nach der Autophosphorylierung des Insulinrezeptors leiten Koppelungsproteine das Insulinsignal in die Zelle weiter, indem sie zwischen Insulinrezeptor und Signaltransduktions-elementen vermitteln. Durch die Bindung der PTB-Domäne an den aktivierten Insulinrezeptor kann die Phosphorylierung zahlreicher Tyrosinreste innerhalb spezifischer Aktivierungsdomänen der Koppelungsproteine bzw. Insulinrezeptorsubstrate erfolgen. Auf diese Weise bilden sich Erkennungsmotive für intrazelluläre Signaltransduktionselemente aus, die über

src-Homologie-2-(SH2)-Domänen an die Insulinrezeptorsubstrate binden können und dadurch aktiviert werden [Pessin und Saltiel 2000, Le Roith und Zick 2001].

Die Gruppe der Koppelungsproteine umfasst mindestens 12 intrazelluläre Substrate [Björnholm und Zierath 2005]. Dazu zählen u.a. die Insulinrezeptorsubstrate (IRS), die Isoformen der Shc-Proteine, Gab-1 [Grb2 (growth factor receptor binding protein-2)-associated binder-1], Cb1 (cannabinoid receptor type 1), Mitglieder der SIRP-Familie (signal related proteins) und APS [Pessin und Saltiel 2000, Saltiel und Kahn 2001], wobei die Familie der Insulinrezeptorsubstrate (IRS) eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktionskaskade einnimmt [Sesti et al. 2001]. Bislang wurden sechs Formen der IRS (IRS 1-6) identifiziert, die in ihrer Struktur sehr ähnlich sind. Die Funktion der beiden in 2003 von Cai et al. [2003] beschriebenen IRS-Proteine IRS-5 und IRS-6 ist allerdings nicht bekannt [Lee und White 2004]. Die IRS-Proteine bestehen aus mehreren interaktiven Domänen und Phosphorylierungsmotiven. Unter anderem besitzen IRS-Proteine mehrere Tyrosinphosphorylierungsmotive, an die SH2-Domänen verschiedener Signaltransduktionsproteine binden können [Sesti et al. 2001, Lee und White 2004], sowie zahlreiche Serin-/Threoninphosphorylierungstellen, deren Aktivierung zu einer Senkung der insulinstimulierten Tyrosinphosphorylierung und einer daraus resultierenden Abschwächung des Insulinrezeptorsignals führen könnte [Saltiel und Kahn 2001]. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit existieren eine Reihe von Unterschieden zwischen den einzelnen IRS-Proteinen wie die subzelluläre Verteilung, die Phosphorylierungsmotive, die Bindungsart an den Insulinrezeptor, die Wechselwirkungen mit SH2-Domänenhaltigen Proteinen, die Wachstumseffekte und die Expression in den Geweben [Giovannone et al. 2000]. Diese Unterschiede dürften mit ein Grund dafür sein, dass IRS-Proteine verschiedene biologische Signale vermitteln können und Insulin je nach Gewebetyp verschiedene Signale auslösen kann [Sesti et al. 2001]. IRS-1 spielt eine entscheidende Rolle in der Vermittlung der metabolischen und mitogenen Wirkungen von Insulin in den peripheren Geweben wie Muskeln und Fettgewebe und hat möglicherweise eine regulierende Funktion bei der Insulinsekretion in den β -Zellen. IRS-2 scheint entscheidend die hepatische Insulinwirkung und die Entwicklung und Lebensdauer der β -Zellen zu beeinflussen. Demgegenüber spielen IRS-3 und IRS-4 vermutlich eine redundante Rolle im IRS-Signal-System [Sesti et al. 2001].

Eines der wichtigsten Signaltransduktionselemente stellt die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3-Kinase) dar. Weitere Proteine mit SH2-Domänen wie Grb2 (growth factor receptor binding protein-2), SHP-2 (SH2-haltige Phosphatase, Phosphotyrosinphosphatase), Nck und Crk assoziieren ebenfalls mit Insulinrezeptorsubstraten [Le Roith und Zick 2001, Lee und White 2004].

Die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Insulinrezeptorsubstraten und den Signalelementen sind für die Aktivierung verschiedener Insulinsignalwege verantwortlich. Zu den beiden wichtigsten Insulinsignalwegen zählen die durch die Aktivierung der PI-3-Kinase ausgelöste Signalkaskade und die über eine Proteinkomplexbildung induzierte mitogen aktivierte Protein (MAP)-Kinasekaskade, die in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt sind [Le Roith und Zick 2001, Lee und White 2004]. Die beiden Signalwege stehen miteinander in Verbindung und können sich unter bestimmten Umständen gegenseitig aktivieren [Le Roith und Zick 2001].

Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3-Kinase) aktivierte Signalkaskade

Die PI-3-Kinase scheint eine zentrale Schaltstelle für die Vermittlung der metabolischen und mitogenen Funktionen von Insulin zu sein, indem sie eine Kette an weiteren nachgeschalteten Reaktionen innerhalb der Zelle auslöst, an der eine Reihe von verschiedenen Enzymen bzw. Signalproteinen beteiligt ist [Saltiel und Kahn 2001]. Die Weiterleitung des Insulinsignals läuft in den ersten Schritten, wie oben beschrieben, als Tyrosinphosphorylierungskaskade ab und koppelt an eine Serin-/Threoninspezifische Kinasekaskade an. Die PI-3-Kinase ist somit in der Lage, von der Tyrosinphosphorylierung auf eine Serin-/Threoninphosphorylierung umzuschalten und wird deshalb als „Switch-Kinase“ bezeichnet [Shepherd et al. 1998, Hepp und Häring 2004, S.23].

Die heterodimere PI-3-Kinase besteht aus einer katalytischen Untereinheit (p110), die über eine Phospholipid- und Serinkinaseaktivität verfügt, und einer regulatorischen Untereinheit (p85), die über zwei SH2-Domänen an die Tyrosinphosphorylierungsmotive der IRS-Proteine (YXXM- und YXXM-Motive) binden kann [Saltiel und Kahn 2001, Lee und White 2004]. Die katalytische Untereinheit der PI-3-Kinase phosphoryliert neben anderen membranständigen Phospholipiden insbesondere Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) an der 3. Position des Inositolrings, wodurch Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP₃) gebildet wird. An der Innenseite der Plasmamembran weist PIP₃ Adaptorstellen auf, an die verschiedene Signalelemente wie die Phosphatidylinositol-abhängigen Kinasen (PDK) 1 und 2 und die Proteinkinase B (PKB), die auch als AKT bezeichnet wird, über ihre PH-Domänen binden können. Dadurch werden zunächst PDK1 und 2 aktiviert. Diese können anschließend die ebenfalls an die Plasmamembran gebundene PKB phosphorylieren und aktivieren [Saltiel und Kahn 2001, Lee und White 2004]. Die Anlagerung der PKB an die Plasmamembran führt zur Konformationsänderung der PKB. Diese Konformationsänderung ist ebenso wie die gleichzeitige Bindung der Serin/Threonin-Kinasen PKB und PDK1 bzw. PDK 2 an die Plasmamembran eine notwendige Voraussetzung, damit PKB durch PDK1 und PDK2 phosphoryliert werden kann [Lawlor und Alessi 2001, Milburn et al. 2003].

Die **Proteinkinase B** stellt ein zentrales Signalelement in der Insulinsignaltransduktion dar. In ihrer aktivierten Form phosphoryliert PKB eine Reihe von regulatorischen Enzymen, die die Lebensdauer und Proliferation von Zellen fördern, die Genexpression kontrollieren und metabolische Funktionen vermitteln [Lawlor und Alessi 2001, Milburn et al. 2003]. Die PKB beeinflusst in entscheidender Weise den Insulinsignalfloss zur Regulation der Glycolyse (über Phosphofruktokinase-2, PFK-2), der Glycogensynthese (über Glycogensynthasekinase-3, GSK-3) und des Glucosetransportsystems.

Die Stimulierung der Glycogensynthese ist eine der wichtigen metabolischen Funktionen von Insulin. Die Aktivierung von PKB durch Insulin führt zur Phosphorylierung und dadurch bedingten Inhibierung von GSK-3, wodurch die Hemmung der Glycogensynthaseaktivität aufgehoben wird. Der hemmende Effekt der GSK-3 auf die Proteinsynthese wird durch die Aktivierung von PKB ebenfalls aufgehoben [Cross et al. 1995, Le Roith und Zick 2001].

Alternativ zum PKB-abhängigen Signalweg kann PI-3-Kinase den Signalweg über die **atypischen Proteinkinase C⁵ (aPKC)-Isoformen ζ und λ** infolge der Zunahme von PIP₃ aktivieren [Pessin und Saltiel 2000, Farese et al. 2005a]. Die Aktivierung von aPKC führt zu einer Erhöhung der GLUT-4-Translokation und damit zu einer Steigerung der insulin-stimulierten Glucoseaufnahme in das Muskelgewebe und in die Adipozyten [Czech und Corvera 1999, Farese et al. 2005a].

Darüber hinaus ist der PI-3-Kinase-Signalweg auch an der Steuerung weiterer metabolischer Funktionen wie der Proteinsynthese und der Hemmung der Lipolyse beteiligt [Le Roith und Zick 2001].

Auch wenn die Signalwege vom Insulinrezeptor über den Signalkomplex IRS/PI-3-Kinase bis hin zu den Effektorsystemen wie der GLUT-4-Translokation relativ gut untersucht sind, bleiben die Kenntnisse über Teile der Signalkette noch lückenhaft [Ammon 2001, Löffler et al. 2003, S. 848].

⁵ Die aPKCs gehören zur Klasse der Serin/Threonin-Kinasen [Pessin und Saltiel 2000].

Mitogen aktivierte Protein (MAP)-Kinasekaskade

Auf der Ebene der IRS-Proteine zweigt neben der PI-3-Kinase-Signalkaskade der zweite wichtige Signalweg ab, der wesentlich an der Übermittlung der mitogenen Insulineffekte beteiligt ist. Die MAP-Kinasekaskade wird durch die Bindung des Signalproteins Grb2 an die tyrosinphosphorylierten Insulinrezeptorsubstrate IRS oder Shc aktiviert. Grb2 bindet das Protein mammalian Son of Sevenless (mSOS), das an der Innenseite der Plasmamembran lokalisierte kleine G-Protein (Guaninnucleotidbindendes Protein) ras (rat sarcoma-Protein) über einen Nucleotidaustausch aktiviert, bei dem die inaktive GDP-Form in eine aktive, GTP-bindende Form überführt wird. Das aktivierte kleine G-Protein ras fungiert nun als „Switch-Kinase“ und setzt eine Serinkinasekaskade in Gang, bei der stufenweise die Serinkinasen raf und MAP-Kinase-Kinase (MEK) aktiviert werden [Le Roith und Zick 2001, Lee und White 2004]. MEK wiederum phosphoryliert MAP-Kinasen, die auch extrazellulär regulierte Kinasen (ERK) genannt werden, an regulatorischen Tyrosin- und Threoninresten, wobei die gleichzeitige Phosphorylierung von Tyrosin und Threonin für die Induzierung der enzymatischen Aktivität der MAP-Kinasen entscheidend ist [Butch und Guan 1996]. Die aktivierten MAP-Kinasen werden in den Zellkern transloziert, wo sie die Phosphorylierung verschiedener Transkriptionsfaktoren katalysieren, die an der Regulation der Genexpression, des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung beteiligt sind [Saltiel und Kahn 2000, Le Roith und Zick 2001].

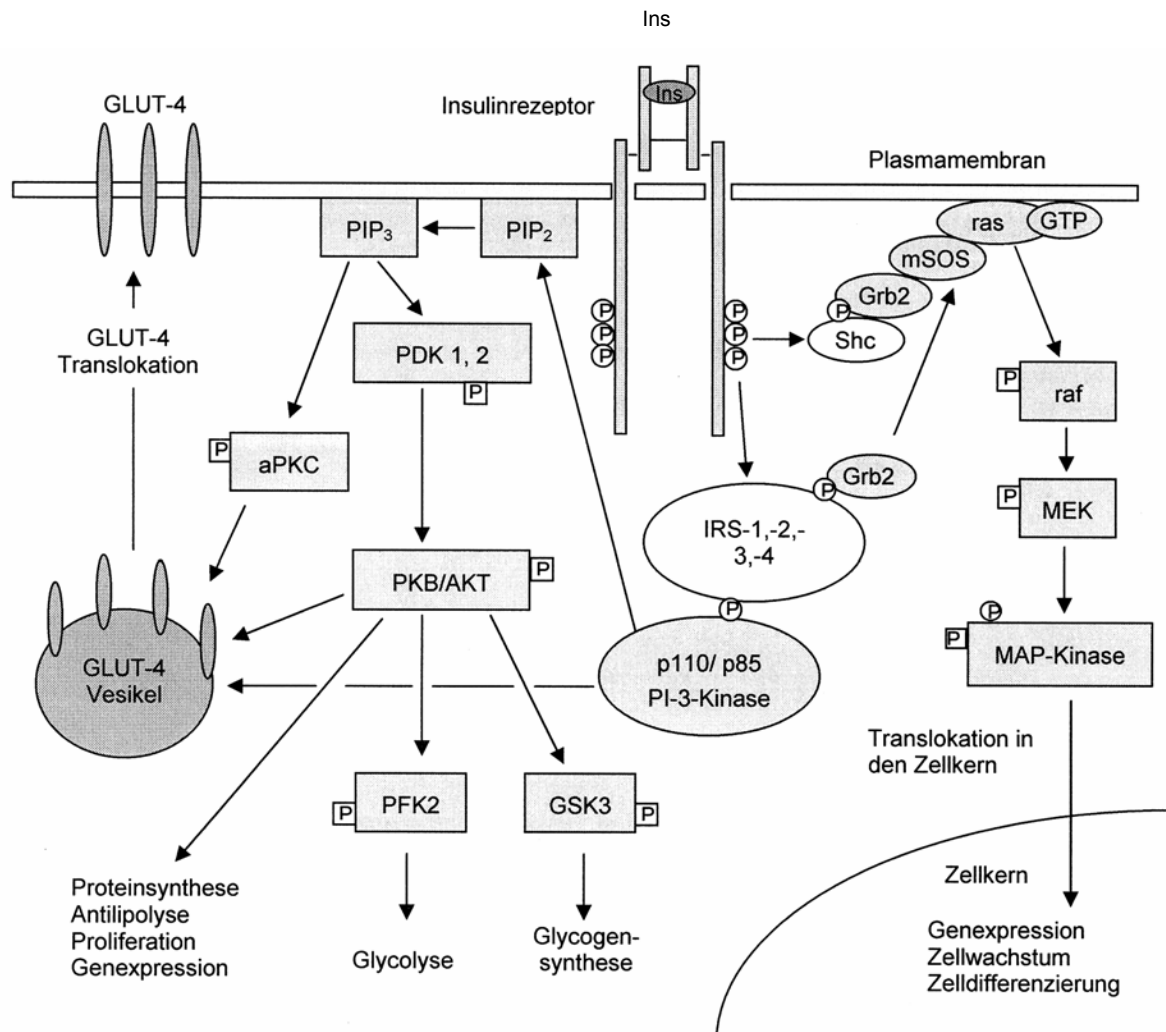


Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Insulinsignaltransduktionskaskade.

Die Bindung von Insulin löst die Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors aus. Über PTB-Domänen können die Koppelungsproteine IRS und Shc an die Phosphotyrosinreste des Rezeptors andocken. Durch Phosphorylierung mehrerer Tyrosinreste der Koppelungsproteine entstehen Erkennungsmotive, an die intrazelluläre Signaltransduktionsproteine wie PI-3-Kinase und Grb2 über SH2-Domänen binden können. Hieran schließt sich die Aktivierung verschiedener Kaskaden von Proteinkinasen an. Zu den beiden wichtigsten zählen die PI-3-Kinasekaskade und die MAP-Kinasekaskade (Einzelheiten siehe Text). Ins: Insulin; IRS: Insulinrezeptorsubstrat; PI-3-Kinase: Phosphatidylinositol-3-Kinase; PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; PIP₃: Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat; aPKC: atypische Proteinkinase C; PDK: Phosphatidylinositol-abhängige Kinase; PKB (AKT): Proteinkinase B; PFK2: Phosphofruktokinase-2; GSK3: Glycogensynthasekinase-3; Shc: Src homology 2/ α -collagen related protein; Grb2: growth factor receptor binding protein-2; mSOS: mammalian Son of Sevenless; GTP: Guanosin triphosphat; ras: rat sarcoma-Protein; raf: Serinkinase; MEK: MAP-Kinase-Kinase; GLUT: Glucosetransporter.

2.2.4 REGULIERUNG DER INSULINSIGNALTRANSDUKTION

Die Regulierung der Insulinsignaltransduktion beruht auf sehr komplexen Vorgängen, an der verschiedene Mechanismen und Einflussfaktoren wie Stimuli, Kinasen, Signalwege und Bindungsstellen beteiligt sind. Die Kernelemente des Insulinsignaltransduktionssystems

werden größtenteils durch Serinkinase-katalysierte Phosphorylierungen und Tyrosinphosphatase-katalysierte Dephosphorylierungen reguliert.

Neben der Phosphorylierung an Tyrosinresten kann der Insulinrezeptor auch an Serin- und Threoninresten phosphoryliert werden. Wird der Insulinrezeptor aktiviert, tritt kurz nach dem Anstieg der Tyrosinphosphorylierung eine erhöhte Serinphosphorylierung auf. Dies lässt vermuten, dass verschiedene Serin-/Threoninkinasen für die Regulierung des Insulinsignals verantwortlich sind. Die Serinphosphorylierung des Insulinrezeptors bzw. der Insulinrezeptor-substrate scheint in den meisten Fällen eine negative Rückkoppelung auf das Insulinsignal auszulösen [Hepp und Häring 2003, S. 22, Löffler et al. 2003, S. 848]. Umgekehrt wurde aber auch beobachtet, dass die Serin-/Threoninphosphorylierung der IRS-Proteine die Insulinsignaltransduktionskaskade positiv modulieren kann [Paz et al. 1999, Giraud et al. 2004].

Weiter wurde beschrieben, dass der Insulinrezeptor durch eine Reihe von Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTP) dephosphoryliert werden kann, was zu einer Verminderung der Tyrosinkinaseaktivität und der Insulinwirkung führt [Venable et al. 2000]. Somit spielen Tyrosinphosphatasen bei der steady-state-Regulierung der reversiblen Tyrosinphosphorylierungsereignisse innerhalb des Insulinsignalwegs eine wichtige Rolle. Die Phosphatasen regulieren darüber hinaus auch das Insulinsignal auf Postrezeptorebene. Beispielsweise bewirkt PTP-1B durch die Dephosphorylierung von IRS-1 eine negative Rückkoppelung auf das Insulinsignal [Goldstein et al. 2000].

Die SH2-haltige Phosphatase (SHP-2), auch Syp, SH-PTP2, PTP2C oder PTP1D genannt, ist eine intrazelluläre, tyrosinspezifische Proteinphosphatase mit zwei SH2-Domänen im aminoterminalen Bereich. SHP-2 kann zum einen direkt an den aktivierten Insulinrezeptor binden. Die Wechselwirkung zwischen Insulinrezeptor und SHP-2 fördert in in-vitro-Experimenten die Bindung von IRS-1 an den Insulinrezeptor. Somit könnte SHP-2 als Adapter für den Insulinrezeptor und IRS-1 fungieren [Kharitonov et al. 1995]. Zum anderen bindet SHP-2 über die SH2-Domäne an IRS-1 und dephosphoryliert dieses. Dadurch könnte SHP-2 eine wichtige Funktion für die Beendigung des Insulinsignals aufweisen [Kuhne et al. 1994]. Man nimmt an, dass SHP-2 auch an der Signaltransduktion zur Aktivierung der MAP-Kinasekaskade beteiligt sein könnte [Lee und White 2004].

Die Regulierung der Insulinsignaltransduktion erfolgt zudem auf der Stufe der PI-3-Kinase. Zum einen hemmen PIP₃-Phosphatasen den PI-3-Kinase-Signalweg, indem sie die PI(3,4,5)P₃-Spiegel senken [Shepherd 2005]. Zum anderen wird die PI-3-Kinase durch die Insulinstimulierung der Zellen zur Autophosphorylierung angeregt, wodurch die Aktivität der PI-3-Kinase vermindert wird und damit zur negativen Modulation der Insulinsignaltransduktionskette beiträgt [Foukas et al. 2004].

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) mit der Hemmung der Aktivität der Insulinrezeptorkinase und des Insulinrezeptorsignals einhergeht, was auf die Phosphorylierung spezifischer Serinreste der β -Untereinheit des Insulinrezeptors zurückzuführen ist [Häring et al. 1986, Bossenmaier et al. 1997].

2.2.5 GLUCOSETRANSPORTSYSTEM

Der Transport von Glucose durch die Plasmamembran in die und aus den Zellen erfolgt mithilfe entsprechender Transportsysteme. Die Familie der Glucosetransporter (GLUT), die als Carrierproteine für die erleichterte Diffusion dienen, umfasst nach derzeitiger Erkenntnis 14 verschiedene Isoformen, die strukturell große Ähnlichkeiten aufweisen, sich aber bezüglich der Expression in den Geweben, der Verteilung in den Zellen, der Substratspezifität und den kinetischen Eigenschaften unterscheiden [Wood und Trayhurn 2003, Augustin et al. 2004, Scheepers et al. 2004]. Während für einige GLUT-Isoformen bereits eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Glucosehomöostase gezeigt werden konnte, ist über die Funktion der erst in jüngerer Zeit entdeckten Isoformen, wie beispielsweise H^+ -myo-inositol-co-transporter (HMIT), hinsichtlich Transport und Glucosemetabolismus noch wenig bekannt [Augustin et al. 2004, Uldry und Thorens 2004]. Die wichtigsten Isoformen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten Isoformen des Glucosetransporters (GLUT) [Mueckler 1994, Watson und Pessin 2001]

Isoform	Eigenschaften und Gewebsverteilung	Funktion
GLUT-1	Viele fetale und adulte Gewebe, Pankreas (β -Zelle), Erythrozyten, Endothelzellen	Basale Glucoseversorgung vieler Gewebe; Blut-Hirn-Schranke; insulinunabhängig
GLUT-2	Hepatozyten, Pankreas (β -Zellen), Epithelzellen der Nieren und des Intestinaltrakts	Transepithelialer Transport; hepatische Glucoseaufnahme und -abgabe; Teil des Glucosensensorsystems in den β -Zellen; insulinunabhängig
GLUT-3	Viele Gewebe, besonders zentrales Nervensystem	Basale Glucoseversorgung; Glucoseaufnahme aus der cerebrospinalen Flüssigkeit; insulinunabhängig
GLUT-4	Skelettmuskulatur, Fettgewebe; wird insulinabhängig in Plasmamembran transloziert	Insulinabhängiger Glucoseumsatz des Organismus
GLUT-5	Vor allem im Intestinaltrakt (Dünndarm)	Fructosetransport; insulinunabhängig

Der im gesamten Organismus vorkommende **GLUT-1**, der häufig mit anderen gewebespezifischeren Transportproteinen vergesellschaftet ist, reguliert den basalen Glucosetransport und stellt die Grundversorgung der Zellen mit Glucose sicher [Mueckler 1994]. GLUT-1 rezirkuliert stetig zwischen intrazellulären Strukturen und der basalen Plasma-

membran, wobei sich der überwiegende Teil von GLUT-1 in der Plasmamembran befindet. Ein Insulinstimulus bewirkt nur eine sehr geringe Translokation von GLUT-1 in die Plasmamembran, so dass daraus keine messbare Erhöhung der Glucoseaufnahme resultiert. GLUT-1 wird deshalb als insulinunabhängiger Glucosetransporter angesehen [Yang und Holman 1993, Czech und Corvera 1999].

Eine wichtige Funktion von Insulin ist die Regulierung der Glucosehomöostase und damit auch der Glucoseaufnahme in die peripheren Gewebe. Das Glucosetransportsystem, insbesondere GLUT-4, stellt deshalb eines der wesentlichen Effektorsysteme der Insulinwirkung dar. Insulin stimuliert vor allem die Translokation von GLUT-4 in die Plasmamembran und steigert so die Glucoseaufnahme in die peripheren insulinsensitiven Gewebe der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes [Mueckler 2001, Watson und Pessin 2001]. Der molekulare Mechanismus, der den Insulinrezeptor an das Glucosetransportsystem ankopelt, ist bislang nicht geklärt [Watson et al. 2004].

Das insulinsensitive **GLUT-4-Protein**, das in erster Linie in Adipozyten und Muskelzellen exprimiert wird, ist hauptverantwortlich für die insulininduzierte Glucoseaufnahme [Furtado et al. 2003, Watson et al. 2004]. Im Gegensatz zu den anderen GLUT-Isoformen, die überwiegend in der Plasmamembran lokalisiert sind, befindet sich GLUT-4 im basalen Zustand bevorzugt in spezifischen, vesikulären Kompartimenten im Cytosol [Watson und Pessin 2001], so dass nur wenig funktionelle GLUT-4-Proteine in der Plasmamembran vorhanden sind. GLUT-4-Proteine zirkulieren im basalen Zustand kontinuierlich zwischen den verschiedenen tubulovesikulären Strukturen und der Plasmamembran [Pessin und Saltiel 2000]. Die zelluläre Verteilung von GLUT-4 wird über verschiedene Prozesse gesteuert, in der die Endocytose, Verteilung in spezifische Vesikel, Exocytose, Anbindung und Verschmelzung mit der Plasmamembran streng geregelt sind [Chang et al. 2004]. Durch einen Insulinanstieg wird das Gleichgewicht in Richtung Exocytose verschoben, so dass über 50 % der intrazellulär vorliegenden GLUT-4 Vesikel zur Plasmamembran transloziert werden und die Glucoseaufnahme deutlich zunimmt [Mueckler 2001]. Gleichzeitig wird die Endocytose schwach verringert [Watson und Pessin 2001].

An der Aktivierung des Glucosetransportsystems durch Insulin und der daraus resultierenden Steigerung der Glucoseaufnahme sind eine Reihe komplexer Prozesse beteiligt, die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher besprochen werden sollen.

Furtado et al. [2003] schlugen für die Effekte von Insulin auf den Glucosetransporter ein kombiniertes Zweistufenmodell vor. Über getrennte Signaltransduktionswege löst Insulin zum

einen die Translokation von GLUT-4 aus den intrazellulären Vesikeln in die Plasmamembran aus. Zum anderen führt Insulin über den MAP-Kinase-Signalweg zu einer Erhöhung der intrinsischen Aktivität von GLUT-4 für den Glucosetransport. Dabei beeinflusst die Translokation von GLUT-4 die Glucoseaufnahme in stärkerem Maße [Furtado et al. 2003, Watson et al. 2004].

Für die Translokation von GLUT-4 in die Plasmamembran bzw. die insulinstimulierte Glucoseaufnahme spielt die PI-3-Kinasekaskade in Verbindung mit der Proteinkinase PKB und den atypischen PKC-Isoformen PKC- ζ und PKC- λ eine zentrale Rolle [Pessin und Saltiel 2000, Farese et al. 2005a]. Darüber hinaus scheint zusätzlich die Stimulierung eines insulinsensitiven, PI-3-Kinase-unabhängigen Signalwegs erforderlich zu sein, um die Translokation von GLUT-4 auslösen zu können [Czech und Corvera 1999, Pessin und Saltiel 2000]. Es scheint sich dabei um den CAP/Cbl/TC10-Signalweg⁶ zu handeln [Pessin und Saltiel 2000, Baumann et al. 2000, Chiang et al. 2001].

2.3 DEFINITION, KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS

2.3.1 DEFINITION

Der Diabetes mellitus (honigsüßer Durchfluss) stellt eine chronisch progrediente Erkrankung dar und ist definiert als Regulationsstörung des Stoffwechsels, die durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisiert ist. Ursachen der Hyperglykämie sind eine gestörte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinwirkung (Insulinresistenz) oder beides [Kerner et al. 2004, ADA 2006a], die mit Störungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel einhergehen. Allen Diabetesformen ist ein absoluter oder relativer Insulinmangel gemeinsam [Hahn et al. 2005, S. 345].

2.3.2 KLASSIFIKATION

Bereits 1965 gab die WHO Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus heraus, die 1997 von der American Diabetes Association (ADA) revidiert und durch neue Kriterien ersetzt wurden. Diese wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [Alberti und Zimmet 1998] und von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) im Jahr 2000 im Konsensus übernommen [Kerner et al. 2004]. In der neuen Klassifikation werden die

⁶ CAP steht für Cbl-assoziiertes Protein, Cbl für Cbl-Protonkoproteine und TC10 für kleines G-Protein TC10.

unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen berücksichtigt. Auf die in der Vergangenheit häufig verwendeten Begriffe „insulinabhängiger Diabetes mellitus“ (IDDM) und „Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus“ (NIDDM) wird ausdrücklich verzichtet, da diese primär nur die verschiedenen Behandlungsstrategien berücksichtigen [Kerner et al. 2004, Hahn et al. 2005, S. 345]. Die Unterteilung des Typ-2-Diabetes in Typ 2a (ohne Adipositas) und Typ 2b (mit Adipositas) entfällt ebenfalls [Hahn et al. 2005, S. 346].

Die vier Hauptformen bilden nach der neuen Klassifikation der Typ-1-Diabetes, der Typ-2-Diabetes, andere spezifische Diabetes-Typen und der Gestationsdiabetes [Kerner et al. 2004, ADA 2006a]. Die Mehrheit aller Diabetiker ist an Typ-2-Diabetes (80 – 90 %) erkrankt. Ca. 5 % der Diabetiker leiden an einem Typ-1-Diabetes⁷ und bei 5 - 15 % wird ein latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen (LADA) vermutet [Icks et al. 2005]. Die wichtigsten Unterschiede hinsichtlich Ätiologie, Symptomatik und Therapie zwischen den Diabetesformen Typ 1 und Typ 2 sind in Tabelle 3 dargestellt. Eine vollständige Auflistung der nosologischen Klassifikation des Diabetes mellitus befindet sich im Anhang Kap. A.1.

Tabelle 3: Hauptmerkmale von Diabetes mellitus Typ 1 und 2 [modifiziert nach Kerner et al. 2004 und Hahn et al. 2005, S. 346]

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Insulinsekretion	Vermindert bis fehlend (absoluter Insulinmangel)	Subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	Keine (oder nur gering)	Oft ausgeprägt
Glucose (Blut)	Erhöht, oft schwankend	Erhöht, oft stabil
Insulin (Blut)	Vermindert, niedrig	Zu Beginn normal oder erhöht
Manifestationsalter	Meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	Vorwiegend im mittleren bis höherem Alter
Auftreten/ Beginn	Akut bis subakut	Meist schleichend (in der Regel unbemerkt)
Symptome	Häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	Häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	Meist normalgewichtig	Meist übergewichtig
Stoffwechsel	Labil	Stabil
Ansprechen auf β-zytotrope Antidiabetika	Meist fehlend	Zunächst meist gut
Insulintherapie	Immer erforderlich	Zu Beginn nicht erforderlich
Familiäre Häufung	Gering	Typisch
Spätkomplikationen	Primär Mikroangiopathie	Primär Makroangiopathie

⁷ Beim insulinabhängigen Typ-1-Diabetes handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die vorwiegend im juvenilen Alter auftritt. Man geht davon aus, dass β -zellspezifische cytotoxische T-Lymphozyten eine entzündliche Reaktion der β -Zellen auslösen und so den Untergang der β -Zellen einleiten. Bei fortgeschrittener Zerstörung der Inselzellen (Reduktion auf ca. 10 %) tritt ein absoluter Insulinmangel auf [Hahn et al. 2005, S. 347f, Icks et al. 2005].

Oft reichen dem behandelnden Arzt anamnestische Angaben zur familiären Disposition, Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang und Ketonurie aus, um die Art des Diabetes, an der der Patient erkrankt ist, richtig zu klassifizieren [Kerner et al. 2004].

Da sich die vorliegende Studie mit der Wirkung von Zimt bei Typ-2-Diabetikern befasst, bleiben die anderen Ausprägungsformen in dieser Arbeit weitestgehend unberücksichtigt.

2.3.3 DIAGNOSE

Das wichtigste diagnostische Merkmal des Diabetes mellitus mit seinen sehr verschiedenen Krankheitsmanifestationen und Komplikationen ist die Hyperglykämie [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 81]. Die Diagnose leitet sich aus den Grenzwerten der Glucosekonzentration bei verschiedenen Blutmessungen ab. Für die Diagnose eines Diabetes mellitus stehen 3 verschiedene Kriterien⁸ zur Verfügung. Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft [Genuth et al. 2003, Kerner et al. 2004, ADA 2006a]:

1. **Gelegenheits-Blutglucose**⁹ von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut und **klassische Symptome** des Diabetes (Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydipsie).
2. **Nüchternblutglucose**¹⁰ von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) im venösen Plasma bzw. ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) im kapillären Vollblut.
3. **2-Stunden-Glucosewert im oralen Glucosetoleranztest (OGTT)** ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut.

Für alle drei Kriterien gilt: Wenn keine klassischen Diabetessymptome vorliegen, muss die Messung an einem anderen Tag mit einer der genannten Methoden wiederholt werden.

Die **normale Glucosetoleranz** zeichnet sich durch eine venöse Nüchternplasmaglucose von < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) beziehungsweise einem 2-Stunden-Wert der venösen Plasmaglucose im OGTT von < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) aus [Kerner et al. 2004].

Von einer **abnormen Nüchternglucose** („Impaired Fasting Glucose“, IFG) spricht man, wenn die Werte der Nüchternglucose im venösen Plasma zwischen 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l) bzw. im kapillären Vollblut zwischen 90 – 109 mg/dl (5,0 – 6,0 mmol/l) liegen.

⁸ Die von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in ihrer evidenzbasierten Leitlinie [Kerner et al. 2004] empfohlenen Kriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus beruhen auf Vorschlägen der ADA, der WHO und der Internationalen Diabetes Föderation (International Diabetes Federation, IDF).

⁹ Für die Bestimmung der Gelegenheits-Blutglucose wird Blut zu einer beliebigen Tageszeit entnommen, unabhängig von der letzten Mahlzeiteinnahme.

¹⁰ Nüchtern ist definiert als eine Fastenperiode von mindestens 8 Stunden.

Beim Vorliegen einer abnormen Nüchternglucose sollte ein OGTT durchgeführt werden [Genuth et al. 2003, Kerner et al. 2004, ADA 2006a].

Eine **gestörte Glucosetoleranz („Impaired Glucose Tolerance“, IGT)** liegt vor, wenn im venösen Plasma im OGTT die 2-Stunden-Glucosewerte zwischen 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/l) annehmen und zugleich die Nüchternglucosewerte den Grenzwert für einen Diabetes mellitus nicht überschreiten (< 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)) [Genuth et al. 2003, Kerner et al. 2004, ADA 2006a].

Personen, die eine abnorme Nüchternglucose und/oder eine gestörte Glucosetoleranz aufweisen, werden als „prädiabetisch“ eingestuft. Ein Prädiabetes deutet auf ein hohes Risiko für die Entwicklung eines manifesten Diabetes hin [ADA 2006a] und stellt einen Übergangszustand in der Entwicklung zum Diabetes mellitus dar, der von den meisten Diabetikern unbemerkt durchlebt wird [Icks et al. 2005]. Schätzungsweise entwickeln entsprechend den Ergebnissen internationaler Studien 6 % der Personen mit einer gestörten Glucosetoleranz pro Jahr einen manifesten Typ-2-Diabetes [Icks et al. 2005].

Bei der Diagnostik ist zu berücksichtigen, dass die Diagnosekriterien in Abhängigkeit vom Probenmaterial differieren. Darüber hinaus muss die Messung der Glucosewerte, mit denen die Diagnose eines Diabetes gestellt wird, mit einer qualitätskontrollierten Labormethode erfolgen. In Tabelle 4 sind die diagnostischen Kriterien des Diabetes mellitus für venöse Plasmaglucoese dargestellt.

Tabelle 4: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus für venöse Plasmaglucoese [Genuth et al. 2003, Kerner et al. 2004]

	Plasmaglucoese venös (mg/dl)		Plasmaglucoese venös (mmol/l)	
	Nüchtern	2-h-OGTT	Nüchtern	2-h-OGTT
NGT ¹	< 100	< 140	< 5,6	< 7,8
IFG ²	100 - 125	---	5,6 – 6,9	---
IGT ³	< 126 und 140 - 199		< 7,0 und 7,8 – 11,0	
DM ⁴	≥ 126 und/oder ≥ 200		≥ 7,0 und/oder ≥ 11,1	

¹ NGT = Normale Glucosetoleranz, ² IFG = Abnorme Nüchternglucose; ³ IGT = Gestörte Glucosetoleranz; ⁴ DM = Diabetes mellitus (Fehlen klassische Diabetessymptome, muss die Diagnose an einem anderen Tag bestätigt werden)

2.4 DIABETES MELLITUS TYP 2

Der Typ-2-Diabetes stellt eine chronische Glucosestoffwechselstörung dar, bei der im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 kein absoluter, sondern ein relativer Insulinmangel besteht. Diese multifaktorielle Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Dysbalance zwischen Insulinangebot und -bedarf, die durch die unterschiedlich schwer ausgeprägten

Störungen der Insulinwirkung (Insulinresistenz) und der Insulinsekretion (β -Zellfunktion) zustande kommt [Kellerer und Häring 2003, S. 68, Kerner et al. 2004].

2.4.1 EPIDEMIOLOGIE

Weltweit ist ein besorgniserregender, epidemiehafter Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bei Diabetes mellitus zu beobachten. Während 1985 ca. 30 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt waren, wuchs die geschätzte Zahl an Diabetikern in den darauf folgenden zehn Jahren auf 135 Millionen [WHO 2002a]. In 2003 waren weltweit mehr als 194 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt, was einem Anteil von 5,1 % der erwachsenen Bevölkerung entspricht. Zwei Drittel davon leben in Entwicklungsländern [Scherbaum 2004]. Nach Angaben der International Diabetes Federation (IDF) leiden derzeit ca. 230 Millionen Menschen (nahezu 6 % der erwachsenen Bevölkerung) an der Erkrankung [IDF 2006]. Damit nahm die Zahl der Betroffenen in den letzten 20 Jahren um mehr als das Siebenfache zu. Bis 2025 wird weltweit ein weiterer Anstieg auf bis zu 350 Millionen Diabetiker (6,6 % der erwachsenen Bevölkerung) erwartet [Lütke 2006], wobei in den Entwicklungsländern ein wesentlich höherer Anstieg der Erkrankungsrate prognostiziert wird als in den Industrieländern [Wild et al. 2004].

Basierend auf seit Ende der 80er Jahre verfügbaren epidemiologischen Daten (nationales Diabetesregister der ehemaligen DDR, AOK-Krankenkassendaten, Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie, Bundes-Gesundheitssurvey 1998) wurde 1998 in Deutschland die Zahl an Personen mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus (alle Diabetesformen) auf über vier Millionen geschätzt, was einer Prävalenzrate von ca. 5 % der Bevölkerung entspricht [Giani et al. 2004, Icks et al. 2005]. Im Jahr 2001 befanden sich knapp 7 % (ca. 5,7 Millionen) der deutschen Bevölkerung wegen Diabetes mellitus in Behandlung. Verglichen mit 1988 stieg damit die Häufigkeit der Diabetesfälle um 43 % an [Hauner et al. 2003]. Derzeit geht man in Deutschland von ca. sechs Millionen Menschen (ca. 7 %) mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus aus [Janka 2004, S.9, Hauner et al. 2005a].

Rund 80 - 90 % davon sind Typ-2-Diabetiker [WHO 2002b, Icks et al. 2005]. Der Anteil an adipösen Typ-2-Diabetikern liegt zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes bei über 80 % [Hepp und Häring 2003, S. 31, Kellerer und Häring 2003, S. 75]. In der Regel manifestiert sich der Typ-2-Diabetes nicht vor dem 40. – 45. Lebensjahr [Hahn et al. 2005, S. 348]. Die Prävalenz des Diabetes mellitus nimmt mit steigendem Lebensalter zu [Thefeld 1999, Icks et al. 2005]. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren sind 4 – 10 % der Bevölkerung von Diabetes mellitus betroffen, bei den über 60-Jährigen steigt die Prävalenzrate auf 18 – 28 % [Hauner et al. 2003].

Auch wenn weltweit betrachtet die Prävalenzraten bei Männern und Frauen für einen Diabetes mellitus annähernd übereinstimmen, ergeben sich innerhalb verschiedener Altersgruppen geringe geschlechtsspezifische Unterschiede. Während in der Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren prozentual mehr Männer als Frauen betroffen sind, kehrt sich dieses Verhältnis nach dem 60. Lebensjahr um [Giani et al. 2004, Wild et al. 2004]. Demgegenüber zeigen die Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998, dass die Prävalenz bis zum 70. Lebensjahr bei Männern höher ist als bei Frauen und erst bei den über 70-Jährigen mehr Frauen von Diabetes betroffen sind. Insgesamt sind in der Altersgruppe der 18- bis 79-Jährigen 4,7 % der Männer und 5,6 % der Frauen an Diabetes erkrankt [Thefeld 1999]. Dies ist unter anderem auf eine höhere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen [Wild et al. 2004]. Basierend auf den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 ergab sich ein inverser Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und der Diabetesprävalenz [Knopf et al. 1999].

Nach langjährigen kontroversen Diskussionen bezüglich der Anzahl an unerkannten Diabetikern wurde in einer populationsbasierten Untersuchung in der Region Augsburg (KORA-Survey 2000) in der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre eine Prävalenzrate für den unentdeckten Diabetes mellitus von 8,2 % beobachtet. Die Diagnose erfolgte mit Hilfe des Glucosetoleranztestes. Der Anteil an Personen mit unbekanntem Diabetes entsprach nahezu der Prävalenz des diagnostizierten Diabetes in dieser Altersgruppe (8,4 %) [Rathmann et al. 2003]. Die Gesamtprävalenz der Diabeteserkrankung wäre damit doppelt so hoch wie angenommen.

Für die Beurteilung von Angaben zur Diabetesprävalenz sind unter anderem das Alter der untersuchten Gruppe sowie die angewendeten Diabeteskriterien bzw. Bestimmungsmethoden (Grenze der Nüchtern-glucosewerte, Einbeziehen des OGTT) zu berücksichtigen, was sich mit den Daten des KORA-Surveys 2000 eindrucksvoll zeigen lässt [Giani et al. 2004, Icks et al. 2005]. Bei der Bestimmung der Prävalenz eines neu entdeckten Diabetes mellitus mit Hilfe der Nüchtern-glucosespiegel lag im KORA-Survey 2000 (55- bis 74-jährige Probanden) die Häufigkeit bei 4,9 %, bei Verwendung des OGTT betrug die Prävalenzrate 8,2 % [Rathmann et al. 2003].

Auffallend und alarmierend zugleich ist die steigende Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes. Es handelt sich dabei fast ausnahmslos um adipöse Personen, in deren familiärem Umfeld bereits ein Typ-2-Diabetes besteht [Hauner 2005a, S. 10].

Die enorme Zunahme der Krankheit erklärt sich vor allem aus der zunehmenden Lebenserwartung, der Veränderung der Bevölkerungsstruktur, dem Bevölkerungswachstum, der Verstädterung und den Folgen des Wohlstands, der Übergewicht und mangelnde körperliche Bewegung mit sich bringt [Scherbaum 2004, Wild et al. 2004]. Häufigere Gesundheits-screenings erhöhen zusätzlich die Anzahl der diagnostizierten Fälle.

2.4.2 VERLAUF

Die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus ist gekennzeichnet durch eine progressive Verschlechterung der Glucosetoleranz [Weyer et al. 2001a, ADA 2006a]. Der Beginn der Erkrankung ist häufig schleichend und kann über Jahre hinweg asymptomatisch und deshalb unbemerkt verlaufen [Kerner et al. 2004, ADA 2006a]. Daher führt vielfach eine Zufallsdiagnose im Rahmen anderer Erkrankungen wie z.B. bei Infektionen, kardiovaskulären Erkrankungen, arterieller Hypertonie und Adipositas zur Diagnose eines klinisch manifesten Typ-2-Diabetes [Kellerer und Häring 2003, S. 68]. Bereits in der prädiabetischen Phase liegen eine Insulinresistenz der Zielgewebe (Skelettmuskel, Leber, Fettgewebe) und eine veränderte Kinetik bzw. Störung der Insulinsekretion in unterschiedlicher Ausprägung nebeneinander vor und beeinflussen sich gegenseitig [Kellerer und Häring 2003, S. 70, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. Im Rahmen eines Circulus vitiosus zwischen β -Zelldysfunktion und Insulinresistenz der insulinsensitiven Zielgewebe manifestiert sich im Laufe der Zeit die Diabeteserkrankung (siehe Kap. 2.4.4) [Kellerer und Häring 2003, S. 70].

Nach langjähriger Erkrankungsdauer und schlechter Stoffwechseleinstellung treten aufgrund der chronischen Hyperglykämie im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren (z.B. Lipidstoffwechselstörungen, genetische Komponenten) diabetesbezogene Begleit- und Folgeerkrankungen (sekundäre Spätkomplikationen) auf (vgl. Kap. 2.4.3.2) [Hepp und Häring 2003, S. 37, Icks et al. 2005].

2.4.3 KLINIK

2.4.3.1 AKUTE KOMPLIKATIONEN

Die klassischen Symptome (Tabelle 5) des Diabetes mellitus beruhen auf einem Mangel an zellulärer Insulinwirkung, die in den einzelnen Zielorganen ein unterschiedliches Ausmaß erreicht [Hepp und Häring 2003, S. 35]. Infolgedessen treten gravierende Störungen im Glucose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel sowie Dysbalancen im Elektrolythaushalt auf [Hahn et al. 2005, S. 346].

Das Leitsymptom Hyperglykämie führt bei Blutglucosewerten über 9,0 – 10,0 mmol/l (160 – 180 mg/dl) zu einer Ausscheidung der Glucose mit dem Urin (Glucosurie) [Pfohl 2004, S. 30] und zur osmotischen Diurese, die sich in Form einer Polyurie äußert. Die dabei auftretenden Wasser- und Elektrolytverluste (insbesondere Natrium und Kalium) sind für das erhöhte Trinkbedürfnis bei Diabetikern verantwortlich (Polydipsie). Bei fehlender ausreichender Flüssigkeitszufuhr entwickelt sich eine Hypovolämie [Hahn et al. 2005, S. 346, Löffler 2005, S. 517]. Während bei Typ-2-Diabetikern Veränderungen des Glucosestoffwechsels mit den Symptomen Hyperglykämie, Polyurie, Polydipsie und Exsikkose im Vordergrund stehen,

treten bei Typ-1-Diabetikern aufgrund des absoluten Insulinmangels zusätzlich die Symptome einer gesteigerten Proteolyse und Lipolyse auf. In Folge der ungehemmten Lipolyse entwickelt sich eine Ketogenese, die ihrerseits zu einer Ketonämie (Übelkeit, Brechreiz, acetonartiger Geruch, verstärkte Atemtätigkeit), Ketonurie (sehr hoher Elektrolytverlust) und Ketoacidose führt [Hahn et al. 2005, S. 346f, Löffler 2005, S. 517].

Bei Typ-2-Diabetikern, die selten zu schweren Stoffwechsellentgleisungen neigen [Kerner et al. 2004], steht als folgenschwerste akute diabetische Stoffwechsellentgleisung das hyperosmolare, hyperglykämische Coma im Vordergrund, das sich langsam entwickelt und unbehandelt zum Tod führt. Bei Typ-1-Diabetikern hingegen führen schwerwiegende akute Stoffwechsellentgleisungen zu einem sich rasch entwickelnden ketoacidotischen Coma [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 81, Hahn et al. 2005, S. 347].

Neben den bereits erwähnten Symptomen sind bei Typ-2-Diabetikern uncharakteristische Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Merkfähigkeitsstörungen, depressive Verstimmung, allgemeine Abgeschlagenheit, Antriebsarmut und Nykturie von Bedeutung [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 81].

Tabelle 5: Klassische Symptome des Diabetes mellitus [nach Landgraf und Haslbeck 2003, S. 82]

Akute mit der Hyperglykämie zusammenhängende Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Polyurie, Polydipsie, Nykturie, Enuresis nocturna • Exsikkose • Gewichtsabnahme • Müdigkeit, Leistungsschwäche • Depressive Verstimmungen, Abgeschlagenheit, Antriebsarmut • Störungen der Merkfähigkeit und Konzentration • Hunger, Polyphagie • Allgemeine Infektanfälligkeit (Haut, Schleimhäute, Harnwege) • Pruritus • Transitorische Refraktionsanomalien • Übelkeit, Erbrechen, andere gastrointestinale Beschwerden • Muskelkrämpfe • Bewusstseinsstörungen

2.4.3.2 FOLGE- UND BEGLEITERKRANKUNGEN

Heute schränken vor allem diabetesbezogene Begleit- und Folgeerkrankungen, wie sie sich nach langjähriger Erkrankung und schlechter Stoffwechselführung einstellen, die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten ein [Icks et al. 2005, Hahn et al. 2005, S.349]. Für die gesamte Diabetespopulation wird eine Verkürzung der Lebenserwartung um 6 - 7 Jahre im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung angegeben, wobei diesbezüglich eine deutliche Abhängigkeit vom Alter bei Diabetesdiagnose besteht. Je früher der Diabetes auftritt, desto größer ist der Verlust an Lebensjahren [Giani et al. 2004]. Die sich im Krankheits-

verlauf des Diabetes mellitus entwickelnden mikro- und makroangiopathischen Spät komplikationen sind für 89 % der Mortalität beim Typ-2-Diabetes verantwortlich [Kellerer und Häring 2003, S. 68]. Wie neue Ergebnisse aus der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigen, kann eine Einstellung der HbA_{1c}-, Blutglucose-, Lipid- und Blutdruckwerte im normnahen Bereich das Risiko für diabetische Spät komplikationen deutlich reduzieren [Adler et al. 2000, Stratton et al. 2000].

Die Hyperglykämie stellt bei Diabetikern einen eigenständigen Risikofaktor für Gefäß komplikationen dar [Giani et al. 2004]. Sie verursacht sowohl akute, reversible Veränderungen im Zellstoffwechsel, als auch chronische, irreversible Modifikationen. An der Entwicklung der diabetischen Spät komplikationen sind neben der Hyperglykämie eine Reihe weiterer Faktoren wie eine genetische Prädisposition, Hypertonie und Dyslipidämie beteiligt [Hepp und Häring 2003, S. 37]. In der Praxis hat sich die Unterscheidung der diabetesbedingten gefäßverändernden Prozesse in die diabetesspezifische Mikroangiopathie und die diabetesassoziierte Makroangiopathie als zweckmäßig erwiesen [Kerner et al. 2004, Hahn et al. 2005, S. 350].

Die diabetische **Mikroangiopathie** ist als diabetesspezifischer Prozess zu verstehen, bei dem es zu anatomischen Veränderungen im Aufbau der Kapillaren kommt, was letztendlich zum Kapillarverschluss führt [Janka et al. 2003, S. 424]. Auch wenn es sich bei der diabetesspezifischen Mikroangiopathie um einen generalisierten Prozess handelt, sind an den Folgen gemessen überwiegend die Kapillargebiete am Augenhintergrund (Retinopathie), in den Nierenglomeruli (Nephropathie) und im Nervensystem (Neuropathie) betroffen. Aber auch an den unteren Extremitäten und am Herz tritt eine diabetische Mikroangiopathie häufig auf [Janka et al. 2003, S. 424, Hahn et al. 2005, S. 350]. Die pathologischen Mechanismen sind vielfältig und bislang noch nicht vollends geklärt. Derzeit werden verschiedene Faktoren als potentielle Ursachen diskutiert. Eine zentrale Bedeutung besitzt die chronische Hyperglykämie, die u.a. zu einer gesteigerten nichtenzymatischen Glykierung von Proteinen und der Bildung von Advanced Glycosylation Endproducts (AGEs) und glykiertem Hämoglobin (HbA_{1c}) führt. Daneben spielen die Stimulierung des Polyolstoffwechselweges, der erhöhte oxidative Stress, die vermehrte Aktivierung von Schlüsselenzymen der Endothelzellen (z.B. Proteinkinase C), eine Veränderung der Hämorheologie sowie ein Überschuss von Hormonen (z.B. Wachstumshormone) und Zytokinen eine wichtige Rolle [Janka et al. 2003, S. 433].

Bei der diabetesassoziierten **Makroangiopathie** handelt es sich um nichtspezifische, vorwiegend atherosklerotische Gefäß komplikationen der mittleren und großen Gefäße [Janka et al. 2003, S.406], die vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien

auftreten [Badenhoop und Usadel 2003, S. 43, Kerner et al. 2004]. Die kardiovaskulären Erkrankungen in Form von koronaren Herzkrankheiten, cerebralen Durchblutungsstörungen und peripheren Verschlusskrankheiten sind die Hauptursache für die hohe Mortalität und Morbidität bei Diabetikern. Im Vergleich zu Stoffwechselgesunden treten die atherosklerotischen Gefäßveränderungen bei Diabetikern in einem früheren Alter auf, schreiten rasch fort und führen häufig zu schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Fußgangrän [Nathan 1995]. Morphologisch lassen sich keine Unterschiede zwischen der Atherosklerose von Diabetikern und Nicht-Diabetikern feststellen. Auch bei der diabetesassoziierten Makroangiopathie stehen mehrere pathogenetische Mechanismen im Mittelpunkt der Diskussion [Hahn et al. 2005, S.352f]. Man nimmt an, dass hormonelle und metabolische Störungen sowie physikalische Einwirkungen eine Verletzung oder Dysfunktion des Endothels hervorrufen und dadurch den atherosklerotischen Prozess in Gang setzen [Janka et al. 2004, S. 409]. Als wichtiger Risikofaktor ist neben anderen atherosklerotischen Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie die kompensatorische Hyperinsulinämie anzusehen, die aus der verminderten Insulinwirkung beim Glucosemetabolismus resultiert [Hahn et al. 2005, S. 352f]. Zu den weiteren Ursachen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen die chronische Hyperglykämie, die direkte und indirekte Schäden an den Endothelzellen hervorruft, sowie Veränderungen der Hämorrheologie [Hahn et al. 2005, S. 352f].

Die häufigsten chronischen Spät komplikationen des Diabetes mellitus sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Spät komplikationen des Diabetes mellitus [nach Hahn et al. 2005, S. 350ff]

	Spät komplikationen
Makroangiopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Koronare Herzerkrankung mit den Folgen Herzinfarkt, Angina pectoris, diabetische Kardiomyopathie • Zerebrovaskuläre Sklerose • Zerebraler Insult • Periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Claudicatio intermittens und ischämischer Fußläsion
Mikroangiopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetische Retinopathie • Diabetische Makulopathie • Diabetische Nephropathie (mit Niereninsuffizienz, Mikroalbuminurie und Proteinurie)
Weitere Spät komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetische Katarakt • Diabetische Neuropathie (periphere Polyneuropathie, sensomotorische, autonome Neuropathie) • diabetischer Fuß (diabetische Gangrän)

Neben den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen treten gemeinsam mit dem Diabetes häufig Begleiterkrankungen wie Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie auf, die als eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten [Rihl et al. 2002]. Der Typ-2-Diabetes ist zu 80 – 90 % mit Adipositas, zu 60 - 70 % mit Dyslipidämie und zu ca. 77 % mit arterieller Hypertonie vergesellschaftet [Rihl et al. 2002, Kellerer und Häring 2003, S. 68 Hahn et al. 2005, S. 348].

2.4.4 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

2.4.4.1 ÜBERBLICK

Nach heutigem Verständnis handelt es sich bei Typ-2-Diabetes um eine multifaktorielle Erkrankung. Bereits in einem frühen Stadium der Entwicklung eines manifesten Typ-2-Diabetes liegen sowohl eine verringerte Insulinsensitivität, die auf einem verminderten Ansprechen der Zielorgane auf Insulin beruht, als auch eine gestörte Insulinsekretion vor [Weyer et al. 1999, Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. In einer Reihe von Studien erwiesen sich Insulinresistenz und/oder β -Zelldysfunktion als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes [Warram et al. 1990, Lillioja et al. 1993, Pratley und Weyer 2001, Weyer et al. 2001a, Bogardus und Tataranni 2002, Osei et al. 2004]. Die Entwicklung des Typ-2-Diabetes stellt eine Art Circulus vitiosus zwischen β -Zelldysfunktion und Insulinresistenz dar [Kellerer und Häring 2003, S. 70].

Das Wechselspiel zwischen insulinempfindlichen Geweben und β -Zellen wird über einen Rückkopplungsmechanismus so gesteuert, dass eine Veränderung der Insulinsensitivität mit einer reziprok proportionalen Veränderung der Insulinsekretion einhergeht. Zwischen Insulinresistenz und Insulinsekretion besteht demnach ein enger hyperbolischer Zusammenhang (Abbildung 3), bei dem das Produkt aus Insulinsensitivität und -sekretion bei Personen mit normaler bzw. normnaher Glucosetoleranz konstant ist. Dies erklärt zum einen, dass insulinresistente Personen eine stärkere Insulinsekretion nach einem Glucosereiz aufweisen als insulinempfindliche Personen, zum anderen wird ersichtlich, dass eine Verschlechterung der Insulinsensitivität und der β -Zellfunktion bereits in einem frühen Entwicklungsstadium des Typ-2-Diabetes auftreten [Kahn et al. 1993, Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. Die in Abhängigkeit vom Grad der Insulinsensitivität beobachtete Veränderung der Insulinsekretion ist auf Veränderungen der Sekretion der β -Zellen und nicht auf die Glucoseempfindlichkeit der β -Zellen zurückzuführen [Kahn et al. 1993, Kahn 2003].

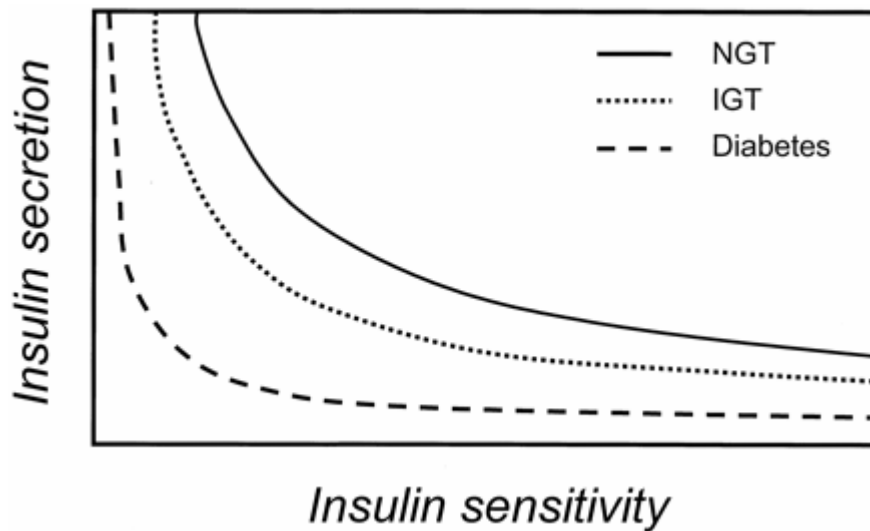


Abbildung 3: Schematische Darstellung des hyperbolischen Zusammenhangs zwischen Insulinsensitivität und Insulinsekretion bei Personen mit unterschiedlicher Glucosetoleranz [Kahn et al. 1993]. NGT: normale Glucosetoleranz; IGT: gestörte Glucosetoleranz.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand werden *Insulinresistenz* und *β -Zelldysfunktion* als pathophysiologische Hauptursachen für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes angesehen [Kahn et al. 1993, Pratley und Weyer 2001, Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. Allerdings wird die Frage, welcher dieser beiden Hauptprädiktoren ursächlich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist, kontrovers diskutiert [Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. Prinzipiell können sich Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung gegenseitig bedingen, so dass beide Anomalien als Auslöser in Frage kommen [Verspohl und Weiland 2002, Kellerer und Häring 2003, S. 70]. Da sich in verschiedenen Longitudinalstudien die Insulinresistenz als stärkster Risikofaktor für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes erwies und das Auftreten der Insulinresistenz zu einem früheren Zeitpunkt nachgewiesen wurde als die β -Zelldysfunktion, halten einige Arbeitsgruppen die Insulinresistenz für die ursächliche Störung [Warram et al. 1990, Lillioja et al. 1993] und die Störung der β -Zellfunktion als eine späte Folge der dauerhaft erhöhten Insulinausschüttung zur Kompensation der Insulinresistenz [Verspohl und Weiland 2002, Kahn 2003]. Demgegenüber nehmen andere Arbeitsgruppen eine β -Zelldysfunktion als Grundvoraussetzung für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes an [Gerich 1998, Ferrannini et al. 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004], die bereits vor dem Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz vorhanden ist [Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004, Piche et al. 2004]. Ferrannini et al. [2003] zeigten in einer Studie an Probanden mit gestörter Glucosetoleranz, dass in der Entwicklung einer verminderten Glucosetoleranz die Störung der Insulinsekretion gegenüber der Insulinresistenz quantitativ überwog.

Adipositas scheint eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der Insulinresistenz zu spielen [Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004], die vergesellschaftet mit einer genetischen Prädisposition für eine Insulinsekretionsstörung in einer Veränderung der Glucosetoleranz resultiert [Gerich 1998, Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. In 90 % aller Fälle geht dem Diabetes mellitus eine viszerale Adipositas voraus [Hahn et al. 2005, S. 348]. Zunächst sind viele Menschen mit Insulinresistenz in der Lage, die dadurch erhöhten Glucosespiegel mit einer gesteigerten Insulinsekretion zu kompensieren, so dass eine normale Glucosehomöostase gewährleistet ist [Verspohl und Weiland 2002, Weir und Bonner-Weir 2004]. Die Progression zur gestörten Glucosetoleranz ist durch einen Verlust der Sekretionsleistung in der ersten Phase der Insulinsekretion nach einem Glucosereiz gekennzeichnet, was sich in einem langsamen, prolongierten Anstieg der Insulinkonzentration mit einem erhöhten und verlängerten Plateau der postprandialen Glucosespiegel äußert. Da der initiale steile Anstieg der Insulinspiegel (vgl. Abb.1) ein wichtiges Signal für die schnelle und effiziente Suppression der hepatischen Glucoseproduktion nach einer exogenen Glucosezufuhr ist und somit eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase spielt, führt der Verlust der ersten Sekretionsphase zu einer länger andauernden Hyperglykämie und Hyperinsulinämie [Pratley und Weyer 2001, Kellerer und Häring 2003, S. 77]. Neben der Veränderung der Sekretionskinetik wurde eine relative Verminderung der β -Zellmasse beobachtet [Weir et al. 2001, Weir und Bonner-Weir 2004]. Darüber hinaus bewirkt die Hyperinsulinämie eine Down-Regulation der Insulinrezeptoren, was eine verminderte Aufnahme von Glucose in die Gewebe nach sich zieht und die Hyperglykämie weiter verstärkt [Hahn et al. 2005, S. 349]. Wenn die Sekretionsleistung der β -Zellen nicht mehr ausreicht, um die Insulinresistenz zu überwinden, kommt es zu einer dauerhaften Hyperglykämie und zur Manifestation des Diabetes mellitus [Verspohl und Weiland 2002, Kellerer und Häring 2003, S. 77].

Die dem Diabetes zugrunde liegende chronische Hyperglykämie verstärkt ihrerseits die Resistenz insulinsensitiver Zielorgane und den Insulinsekretionsdefekt der β -Zelle und hält damit das Diabetesgeschehen am Laufen. Diese schädlichen Auswirkungen der chronischen Hyperglykämie werden als „Glucosetoxizität“ bezeichnet [Yki-Jarvinen 1992, Kahn 2003]. Umgekehrt führt eine Senkung der Glucosespiegel zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und der Insulinsekretion. Für das Auftreten einer Glucosetoxizität scheint ein Schwellenwert zu existieren, der mit dem Grenzwert für Diabetes assoziiert ist. Es wird angenommen, dass bereits eine funktionelle Anomalie vorliegen muss, damit sich eine Glucosetoxizität ausbilden kann [Kahn 2003].

Der chronische Anstieg freier Fettsäuren (FFS), die entweder aufgrund des herabgesetzten antilipolytischen Effektes von Insulin endogen entstehen oder mit der Nahrung aufgenom-

men werden, führt zu einer verminderten glucoseabhängigen Insulinsekretion und ist damit wesentlich an der β -Zelldysfunktion beteiligt [Kellerer und Häring 2003, S.77, Bays et al. 2004]. Darüber hinaus verstärken erhöhte FFS die Insulinresistenz in den Muskeln und in der Leber mit der Folge einer Hemmung der Glucoseaufnahme in den Skelettmuskel bzw. einer gesteigerten hepatischen Glucoseproduktion. In Muskel, Leber und weiteren Geweben wurde eine erhöhte intrazelluläre Lipidakkumulation beobachtet, die entscheidend an der Entstehung der Insulinresistenz und β -Zelldysfunktion bei Typ-2-Diabetikern beteiligt ist [McGarry 2002, Bays et al. 2004].

Neben einer genetischen Prädisposition für das Auftreten von Typ-2-Diabetes spielen Umweltfaktoren bzw. sekundäre Einflusskomponenten wie Bewegungsmangel, Überflussernährung und Adipositas für die Manifestation der Stoffwechselerkrankung eine entscheidende Rolle [Gerich 1998, Kahn 2003, Hahn et al. 2005, S. 348, ADA 2006a]. Die genetische Veranlagung hat für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes eine wesentlich größere Bedeutung als für den Typ-1-Diabetes [Pfeiffer 2004, S. 17]. Die starke genetische Komponente bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes wurde in Untersuchungen an verschiedenen ethnischen Gruppen (z.B. Pima-Indianer) sowie Familien- und Zwillingsstudien belegt [Kellerer und Häring 2003, S.69]. Bei monozygoten Zwillingen ergab sich eine Konkordanzrate zwischen 35 – 90 %. Diese Spanne erklärt sich u.a. durch das unterschiedliche Alter der untersuchten Zwillinge [Pfeiffer 2004, S. 17]. Das Risiko für die Nachkommen eines diabeteserkrankten Elternteils, ebenfalls an Diabetes zu erkranken, liegt bei 30 – 40 % [Hahn et al. 2005, S. 348] bzw. 3- bis 6-fach höher als für Kinder von stoffwechselgesunden Eltern. Umgekehrt fanden sich bei ca. 25 % der Typ-2-Diabetiker diabetische Eltern, wobei die Mütter häufig betroffen waren [Pfeiffer 2004, S. 17]. Bei Geschwistern von Typ-2-Diabetikern erkrankten bis zu 60 % im Laufe ihres Lebens selbst an Typ-2-Diabetes [Badenhoop und Usadel 2004, S. 48]. Trotz intensiver Forschung (Kandidatengene, Genomscreening) konnte die genetische Grundlage dieser polygenetischen Erkrankung nicht eindeutig geklärt werden [Icks et al. 2005, ADA 2006a]. Ob sich der Diabetes bei entsprechender genetischer Disposition auch tatsächlich manifestiert, hängt somit entscheidend davon ab, inwieweit es einer vorbelasteten Person gelingt, sich richtig zu ernähren, Übergewicht zu vermeiden und sich ausreichend zu bewegen.

2.4.4.2 INSULINRESISTENZ

Die Insulinresistenz stellt einen wesentlichen Faktor in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes dar. Sie besteht meist schon lange bevor sich der Typ-2-Diabetes manifestiert [Weyer et al. 1999, Shulman 2004]. Bei der Insulinresistenz ist die zelluläre Antwort auf endogen oder exogen zugeführtes Insulin vermindert, die Insulineffekte zur Aufrechterhaltung der Glucose-

homöostase durch Regulierung des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels sind beeinträchtigt [Lebovitz 2001, Verspohl und Weiland 2002, Wang et al. 2004, Chakraborty 2006]. Die Glucoseaufnahme und –utilisation in den peripheren Zielorganen wie Skelettmuskel und Fettgewebe ist gestört (periphere Insulinresistenz). Ebenso ist der Glucosemetabolismus der Leber beeinträchtigt, was eine vermehrte Gluconeogenese zur Folge hat (hepatische Insulinresistenz) [Kellerer und Häring 2003, S.72]. Eine Insulinresistenz tritt auf, wenn die zirkulierenden Insulinspiegel nicht mehr ausreichen, die physiologischen Insulinwirkungen aufrecht zu erhalten. Als Ursache wird ein Defekt in der Signaltransduktionskaskade angenommen [Pessin und Saltiel 2000, Verspohl und Weiland 2002, Chakraborty 2006], wobei prinzipiell in allen Teilschritten der intrazellulären Antwort auf Insulin einzelne genetische oder funktionelle Veränderungen zur Störung der Signaltransduktion führen können [Kellerer und Häring 2003, S.72].

Die Insulinresistenz spielt eine übergeordnete Rolle im Cluster von kardiovaskulären-metabolischen Anomalien und ist mit Adipositas, Typ-2-Diabetes, Hypertension, Dyslipidämie, kardiovaskulären Erkrankungen, Atherosklerose und polyzystischem Ovarien-Syndrom vergesellschaftet [Lebovitz 2001, Rihl et al. 2002, Wang et al. 2004].

Nach heutigem Erkenntnisstand stellt die Insulinresistenz ein Additionsphänomen verschiedener Resistenzmechanismen bzw. Faktoren dar, zu denen die genetische Determination [Volk et al. 1999], Alter, trainingsabhängige Faktoren (Fitnesszustand), Ernährung, Medikamenteneinnahme, Adipositas, Fettverteilungsmuster sowie glucose- und fettsäureabhängige Mechanismen (Glucose- und Lipidtoxizität) gehören [Hepp und Häring 2003, S. 31, Khan 2003, Wagenknecht et al. 2003, Chakraborty 2006]. Wenn auch die Pathomechanismen bei weitem nicht aufgeklärt sind, wurde vielfach belegt, dass eine genetische Disposition und die oben beschriebenen äußeren Faktoren die Entwicklung einer Insulinresistenz fördern bzw. verstärken.

Störungen in der Insulinsignaltransduktionskaskade

Prinzipiell können alle Stufen der Insulinsignalkaskade von funktionellen und genetischen Veränderungen betroffen sein, wobei in dieser Arbeit auf die genetischen Ursachen der Insulinresistenz nicht weiter eingegangen werden soll. Der Ablauf der Insulinsignaltransduktion ist ausführlich in Kap. 2.2 dargestellt.

Bereits verschiedene Störungen am Insulinrezeptor wie Änderungen in der Expression des Insulinrezeptors, im Phosphorylierungszustand und/oder in der Kinaseaktivität können an der Entwicklung einer Insulinresistenz beteiligt sein [Pessin und Saltiel 2000]. In seltenen Fällen lösen Defekte in der Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor die Entwicklung einer Insulinresistenz aus, meistens ist sie auf Störungen in den nachfolgenden Schritten der

Insulinsignalkaskade zurückzuführen [Freidenberg et al. 1988, Le Roith und Zick 2001]. Auf der Stufe der Rezeptorkinase wurde eine Reihe von Defekten oder gestörten Aktivitätszuständen beobachtet. Die Ergebnisse von Studien zur Phosphorylierung des Insulinrezeptors im Skelettmuskel von Typ-2-Diabetikern sind widersprüchlich [Björnholm und Zierath 2005]. Nolan et al. [1994] zeigten, dass die Aktivität der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase in den Muskelzellen von Typ-2-Diabetikern herabgesetzt ist. Da die Senkung der Rezeptorkinaseaktivität bei Typ-2-Diabetikern durch einen Gewichtsverlust nahezu wieder aufgehoben werden konnte, vermuteten Freidenberg et al. [1988], dass es sich bei den Störungen der Rezeptorkinaseaktivität um einen erworbenen Faktor und nicht um eine gravierende Veränderung des Insulinrezeptors handelt. Demgegenüber fanden Krook et al. [2000] in ihren Untersuchungen an isolierten Muskelzellen von Typ-2-Diabetikern keine Veränderungen der insulinstimulierten Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors. Kellerer und Häring zeigten [1995], dass in isolierten Adipozyten in Gegenwart hoher Glucosekonzentrationen eine Hemmung der Insulinrezeptorkinase auftritt, die auf die Aktivierung verschiedener PKC-Isoformen zurückzuführen ist. Der inhibierende Effekt der Hyperglykämie kann im isolierten Zellsystem durch PKC-Inhibitoren aufgehoben werden. Die hyperglykämieabhängige Aktivierung von PKC scheint über die Serinphosphorylierung der β -Untereinheit des Insulinrezeptors eine Insulinresistenz auf der Stufe des Rezeptors auszulösen.

Kürzlich durchgeführte Untersuchungen zum zellulären Mechanismus der Insulinresistenz mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRS) an Muskelzellen von Typ-2-Diabetikern haben gezeigt, dass die Insulinresistenz größtenteils auf eine Störung des insulinstimulierten Glucosetransportes zurückzuführen ist, was sich in einer Senkung der insulinstimulierten Glycogensynthese¹¹ im Muskel äußert. In diesen Untersuchungen zeigte sich auch, dass die intrazelluläre Konzentration an Glucose und Glucose-6-phosphat gesenkt war, was zu der Vermutung führte, dass die Aktivität des Glucosetransporters und nicht die Aktivität der Hexokinase II der limitierende Faktor für die insulinstimulierte Glycogensynthese im Muskel ist [Shulman 2004, Petersen und Shulman 2006].

Untersuchungen an isolierten Muskelzellen von Typ-2-Diabetikern wiesen eine normale insulinstimulierte Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors, eine normale Phosphorylierung der MAP-Kinase und eine normale Glycogensyntheseaktivität auf. Die insulinstimulierte Glucosetransportaktivität war hingegen ebenso reduziert wie die Tyrosinphosphorylierung von IRS-1 und die Aktivität der PI-3-Kinase. Die Expression des Insulinrezeptors, der Proteine IRS-1 und IRS-2, der MAP-Kinase und der Glycogensynthese war bei Typ-2-

¹¹ Die Glycogensynthese umfasst kurz dargestellt folgende Schritte: Glucoseaufnahme in die Zelle mittels GLUT-4, Phosphorylierung durch Hexokinase zu Glucose-6-phosphat, Isomerisierung zu Glucose-1-phosphat, Aktivierung zur Uridindiphosphatglucose, Polymerisierung zu Glycogen durch Glycogensynthase [Petersen und Shulman 2006].

Diabetikern und der Kontrollgruppe vergleichbar, weshalb die beobachteten Insulinsignaldefekte nicht durch eine veränderte Proteinexpression bedingt sein konnten. Krook et al. [2000] vermuteten aufgrund der Ergebnisse, dass an der gestörten Insulinsignaltransduktion neben dem reduzierten Glucosetransport weitere Defekte beteiligt sind. In In-vitro-Studien wurde beobachtet, dass eine erhöhte Serin-/Threoninphosphorylierung von IRS-1 und IRS-2 die Interaktion zwischen dem Insulinrezeptor und IRS schwächt. Die dadurch herabgesetzte Tyrosinphosphorylierung von IRS äußert sich in einer Störung der Insulinsignaltransduktionskaskade. Aufgrund dieser Ergebnisse wird angenommen, dass eine gesteigerte Serin-/Threoninphosphorylierung von IRS-1 und IRS-2 an der Entwicklung einer Insulinresistenz beteiligt ist [Paz et al. 1997]. Eine verminderte Expression der beiden wichtigsten Insulinrezeptorsubstrate IRS-1 und IRS-2 wird häufig im Rahmen einer hepatischen Insulinresistenz beobachtet [Taniguchi et al. 2005].

Beeson et al. [2003] beobachteten, dass die insulininduzierte Aktivität der aPKCs und der Gehalt der aPKC ζ im Muskel von Probanden mit einer gestörten Glucosetoleranz oder Typ-2-Diabetikern stark reduziert ist. Darüber hinaus fanden Kim et al. [2003] auch einen verminderten Gehalt an aPKC λ im Muskel von Typ-2-Diabetikern. Die Störung in der Aktivierung der aPKCs wurde zu einem großen Teil auf eine verringerte Aktivierung der IRS-1-abhängigen PI-3-Kinase und eine Störung der direkten Aktivierung der aPKCs durch PIP₃ zurückgeführt [Beeson et al. 2003, Farese et al. 2005b]. Bei Adipösen hingegen tritt eine verringerte Aktivität der aPKCs ohne gleichzeitige Störung der PI-3-Kinaseaktivität auf. Demnach scheint ein PI-3-Kinaseunabhängiger Signalweg in die Aktivierung von aPKCs involviert zu sein [Kim et al. 2003]. Höchstwahrscheinlich trägt die verminderte Aktivität der aPKCs signifikant zur Entwicklung einer Insulinresistenz im Skelettmuskel bei. Im Gegensatz dazu weisen aPKCs in Hepatocyten von Typ-2-Diabetikern eine normale oder sogar erhöhte Aktivität auf [Farese et al. 2005b].

Einfluss freier Fettsäuren

Erhöhte Plasmaspiegel an freien Fettsäuren (FFS) gelten als Ursache für die Entstehung einer Insulinresistenz. Dresner et al. [1999] haben an gesunden Probanden, deren Plasmaspiegel an FFS aufgrund einer Lipidinfusion erhöht waren, gezeigt, dass FFS eine Insulinresistenz im Skelettmuskel durch eine direkte Hemmung der insulinstimulierten Glucosetransportaktivität hervorrufen. Bei Gesunden verläuft die insulinstimulierte Aktivierung von GLUT-4 im Skelettmuskel über eine gesteigerte Phosphorylierung von IRS-1 und der daraus resultierenden Aktivierung der PI-3-Kinase, dem Schlüsselenzym für den insulinstimulierten Glucosetransport [Dresner et al. 1999]. Ansteigende Konzentrationen an FFS bewirken bei gesunden Probanden eine Hemmung der insulinstimulierten Aktivierung der IRS-assoziierten

PI-3-Kinase [Dresner et al. 1999, Savage et al. 2005, Petersen und Shulman 2006]. Es wird angenommen, dass erhöhte Plasmaspiegel an FFS zur Akkumulation von intrazellulärem Acyl-CoA, Diacylglycerol (DAG) und Ceramid führen. Acyl-CoA und DAG aktivieren eine Reihe verschiedener Serinkinasen wie verschiedene Isoformen aus der Familie der PKCs, die die Serin-Domänen des IRS-1 phosphorylieren [Savage et al. 2005]. Dies wiederum bewirkt, dass die Tyrosinphosphorylierung von IRS-1 und die Aktivität der IRS-assoziierten PI-3-Kinase gesenkt wird, was letztendlich in einer reduzierten insulinstimulierten Glucose-transportaktivität und in einer verminderten Aktivität weiterer insulininduzierter zellulärer Effekte resultiert [De Fea und Roth 1997, Yu et al. 2002]. Die insulinstimulierte Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors scheint dabei nicht beeinträchtigt zu sein [Yu et al. 2002]. Ceramid ist ein Sphingolipid und dient als Ausgangspunkt für die Biosynthese intrazellulärer Signalmoleküle [Löffler 2005, S. 159]. In der Funktion als second Messenger verändert Ceramid die Aktivität von Kinasen, Phosphatasen und Transkriptionsfaktoren [Cutler und Mattson 2001]. In vitro senkt Ceramid die insulinstimulierte Phosphorylierung von IRS-1 und hemmt im Abwärtsstrom der Insulinsignalkaskade die Phosphorylierung weiterer Signalmoleküle, insbesondere PKB, woraus eine verminderte GLUT-4-Translokation und Glucoseaufnahme resultieren [Hajduch et al. 2001].

In der Leber scheint ein ähnlicher Mechanismus für die Entwicklung einer durch freie Fettsäuren induzierten Insulinresistenz verantwortlich zu sein. Im Tiermodell an Ratten löst die Akkumulation von intrazellulären Lipidmetaboliten über die Aktivierung der Serinkinase PKC ϵ eine Serinkinasekaskade aus, die zu einer verminderten Tyrosinphosphorylierung von IRS-1 und IRS-2, dem Hauptmediator der Insulinaktivität in der Leber, führt. Dadurch wird u.a. die insulinstimulierte Aktivität der Glycogensynthase gehemmt und die Fähigkeit der Leber, Glycogen zu speichern, eingeschränkt. In diesem Experiment wurde auch gezeigt, dass die intrazelluläre Lipidakkumulation in der Leber (Steatosis hepatis) mit einer gesteigerten Gluconeogenese assoziiert ist [Samuel et al. 2004]. In einer achtwöchigen Studie mit adipösen Typ-2-Diabetikern führte ein Gewichtsverlust von 8 % zu einer 81 %-igen Senkung der intrazellulären Lipidkonzentration in der Leber, wodurch sich die hepatische Insulinsensitivität verbesserte und sich die Rate der basalen Gluconeogenese normalisierte [Petersen et al. 2005].

Petersen und Shulman [2006] gehen davon aus, dass nicht die Adipositas per se, sondern die intrazelluläre Lipidakkumulation in Muskel- und Leberzellen Auslöser der Insulinresistenz ist. Neben den adipositasbedingten erhöhten FFS-Spiegeln im Plasma sind eine Reihe verschiedener metabolischer Abnormalitäten an der intrazellulären Lipidakkumulation im Skelettmuskel und in der Leber beteiligt. Dazu zählen Defekte in der endokrinen-metabolischen Funktion der Adipozyten, eine erhöhte Energieaufnahme über die Nahrung,

erworbene oder angeborene Störungen der Fettsäureoxidation in den Mitochondrien, ein herabgesetzter antilipolytischer Effekt von Insulin und eine vermehrte Synthese von Lipoproteinen sehr geringer Dichte (VLDL) durch einen Anstieg der hepatischen Lipogenese [Kellerer und Häring 2003, S.77, Shulman 2004, Savage et al. 2005, Petersen und Shulman 2006].

Der Verlust der Mitochondrienfunktion aufgrund erworbener (Alter) oder angeborener Defekte schafft die Voraussetzung für die intrazelluläre Lipidakkumulation und einer sich daraus entwickelnden Insulinresistenz. Studien mit insulinresistenten Nachkommen von Typ-2-Diabetikern haben gezeigt, dass ein Rückgang der Mitochondrienzahl in Muskelzellen zu einem Verlust der Mitochondrienfunktion führt, die ihrerseits mit einem Anstieg der intrazellulären Lipidkonzentration und mit einer schweren Insulinresistenz einhergeht [Morino et al. 2005].

Adipositasassoziierte Insulinresistenz

Trotz der seit langem bekannten Koinzidenz von Adipositas und Typ-2-Diabetes ist der pathophysiologische Zusammenhang bislang nicht vollständig geklärt. In der Entwicklung der Insulinresistenz scheint neben dem Grad der Adipositas auch die Fettverteilung eine entscheidende Rolle zu spielen. Die androide oder viszerale Adipositas ist typischerweise mit einer Insulinresistenz vergesellschaftet, während Individuen mit einer gynoiden, gluteo-femorale Fettverteilung normalerweise keine Insulinresistenz aufweisen. Die Ursache hierfür scheint in der lokal äußerst unterschiedlichen Stoffwechselaktivität der Adipozyten zu liegen. Viszerale Adipozyten weisen im Vergleich zum gynoiden Fettgewebe eine erhöhte Catecholaminempfindlichkeit auf, während die Insulinempfindlichkeit vermindert ist, woraus eine verstärkte Lipolyse resultiert [Hahn et al. 2005, S. 331]. Zudem ist die Speicherkapazität viszeraler Fettzellen geringer, so dass überschüssiges Fett in Muskel- und Leberzellen verlagert wird [Shulman 2004].

Neben seiner Funktion als Energiespeicher ist das Fettgewebe ein endokrin aktives Gewebe, das verschiedene Mediatoren sezerniert, die u.a. an der Ausprägung einer Insulinresistenz beteiligt sein können. Dazu zählen neben den FFS die Adipozytokine Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Leptin, Resistin und Adiponektin [Kellerer und Häring 2003, S. 75]. Die Adipositas ist gekennzeichnet durch eine abnorme Vergrößerung des Fettgewebes¹², die insbesondere in den viszeralen Adipozyten infolge der erhöhten Lipolyseaktivität mit einer

¹² Ein Überangebot an Glucose und Lipiden führt im Fettgewebe zu einer vermehrten Bildung von Zellen bei gleich bleibender Zellgröße (adipozytäre Hyperplasie) und zum anderen zu einer Vergrößerung der vorhandenen Zellen (adipozytäre Hypertrophie). Während die hypertrophen Zellen hochgradig insulinresistent sind, erweist sich das hyperplastische Fettgewebe als hochgradig insulinempfindlich. Diese Unterschiede sind ein Grund für die verschieden starke Ausprägung der Insulinresistenz je nach Adipositasgrad [Vespohl und Weiland 2006].

vermehrten Freisetzung von FFS und Glycerin einhergeht. Darüber hinaus ist im abnorm vergrößerten Fettgewebe die Syntheserate der verschiedenen Adipozytokine verändert [Kellerer et al. 2004, S. 126f]. Aufgrund des erheblichen Einflusses der verschiedenen Adipozytokine auf die Insulinsensitivität und den Glucosemetabolismus wird angenommen, dass diese ein Bindeglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz darstellen könnten (siehe Kap. 2.6) [Fasshauer und Paschke 2003].

Fettsäuren fungieren nicht nur als Mediatoren der adipositasassoziierten Insulinresistenz (Abbildung 4) [Boden 2003] sondern auch als Signalmetabolite, die im Fettgewebe über nukleäre Rezeptoren der Familie der Peroxisomalen Proliferator-Aktivator-Rezeptoren (PPAR) die Bildung neuer Adipozyten aus Vorläuferzellen induzieren, was eine Zunahme der Fettgewebsmasse bewirken könnte [Hepp und Häring 2003, S.31]. FFS entstehen überwiegend durch Lipolyse in den Fettzellen. Die erhöhten FFS-Spiegel bei übergewichtigen und insulinresistenten Personen sind auf die Resistenz der Adipozyten gegenüber dem antilipolytischen Effekt von Insulin oder auf eine vermehrte Zufuhr über die Nahrung zurückzuführen. Zusätzlich löst die Überaktivität des sympathischen Nervensystems, wie sie bei Adipösen und Typ-2-Diabetikern beobachtet wurde, in den viszeralen Adipozyten eine vermehrte Produktion freier Fettsäuren aus (catecholamininduzierte Lipolyse) [Kellerer und Häring 2003, S. 75]. Die adipositasbedingt erhöhten Glycerinspiegel steigern die Gluconeogenese in der Leber [Kellerer et al. 2004, S. 126].

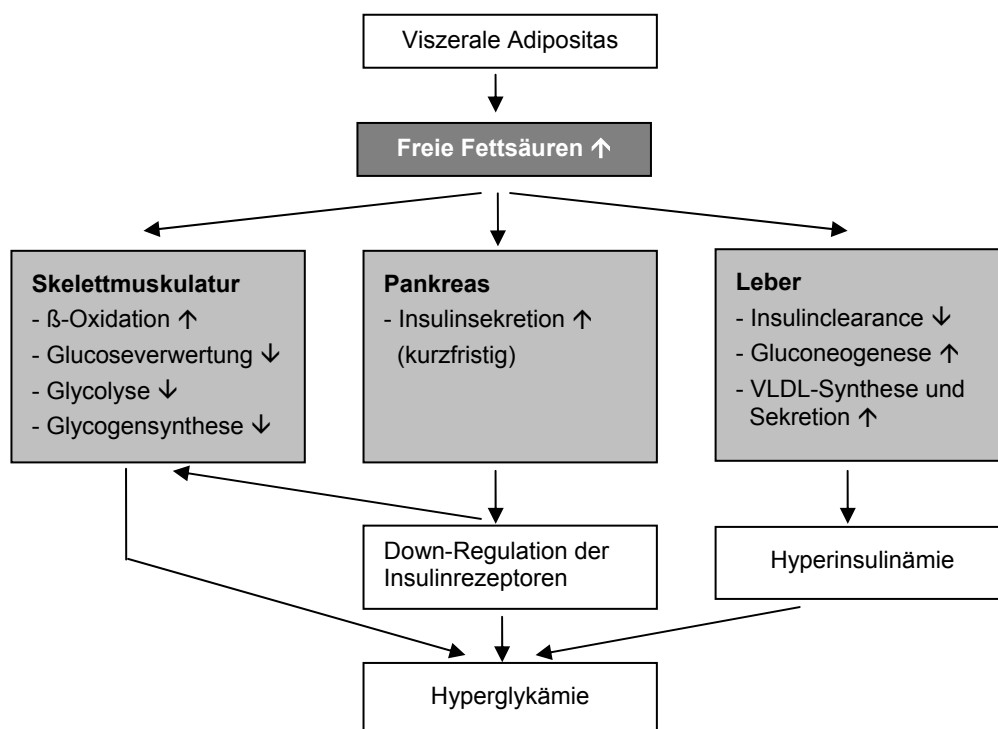


Abbildung 4: Diabetogene Effekte freier Fettsäuren [nach Hahn et al. 2005, S. 349]

Erfassung der Insulinresistenz

In der Vergangenheit sind verschiedene Untersuchungsverfahren entwickelt worden, um die Insulinresistenz zu erfassen. Als wissenschaftlich fundierteste Methode gilt der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Versuch¹³ [Kellerer et al. 2004, S.118], der als Maß für die periphere Insulinresistenz dient und als Referenzmethode für die Messung der Insulinsensitivität herangezogen wird [ADA 1998]. Allerdings ist diese Methode sehr aufwendig in der Durchführung. Daneben wurden verschiedene Insulinresistenz-Kalkulationsmodelle entwickelt, die für die Berechnung die im oralen Glucosetoleranztest erhobenen Insulin- und Glucosewerte heranziehen. Weitere Modelle stellen u.a. das Minimal-Modell, der Insulin-Toleranz-Test sowie verschiedene vereinfachte Verfahren dar, die das Ausmaß der Insulinresistenz über ein mathematisches Modell anhand der Nüchternglucosespiegel und Nüchterninsulinwerte berechnen. Zu den letzteren Verfahren zählt das in der hier beschriebenen Studie verwendete HOMA-Modell (homeostasis model assessment) [Monzillo und Hamdy 2003]. In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem HOMA-Index und dem euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test [Matsuda und DeFronzo 1999, Bonora et al. 2000, Katsuki et al. 2001]. Auffallend war, dass diese Korrelation nur in solchen Studien gezeigt werden konnte, in denen die Probanden eine relativ schwache Hyperglykämie aufwiesen [Matsuda und DeFronzo 1999, Bonora et al. 2000, Katsuki et al. 2001]. Mari et al. [2001] hingegen konnten in einer Studie an Typ-2-Diabetikern mit Nüchternglucosewerten von 205 mg/dl keine Korrelation zwischen dem HOMA-Index und dem euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test beobachten.

Der HOMA-Index HOMA-IR leitet sich aus dem Produkt Nüchternglucose und Nüchterninsulin ab [Matthews et al. 1985]. Da die hepatische Glucoseproduktion den bestimmenden Faktor für die Nüchternglucosespiegel darstellt und der Nüchterninsulinspiegel der entscheidende Regulator der hepatischen Gluconeogenese ist, spiegelt der HOMA-Index hauptsächlich die hepatische Insulinresistenz wieder [Abdul-Ghani et al. 2006]. Dabei bedeuten ansteigende HOMA-IR-Werte eine Zunahme der Insulinresistenz. Erst vor kurzem wurde von Stern et al. [2005] ein Entscheidungsmodell (Sensitivität¹⁴: 77,0 %, Spezifität¹⁵: 88,4 %) zur Beurteilung für das Vorliegen einer Insulinresistenz entwickelt, das auf dem HOMA-Index

¹³ Hierbei wird den Probanden unter standardisierten Bedingungen intravenös ein Insulinbolus appliziert und anschließend Glucose zur Aufrechterhaltung der Euglykämie infundiert. Die Insulinmenge ist so dosiert, dass die hepatische Glucoseproduktion unterdrückt wird. Die Glucoseinfusionsrate entspricht dann der Glucoseaufnahme in die Gewebe und ist somit ein Maß für die Insulinresistenz [Rihl et al. 2002].

¹⁴ Unter Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass eine exponierte bzw. erkrankte Person als exponiert bzw. erkrankt erkannt wird [Harms 1998, S. 65, Schneider 1997, S. 317].

¹⁵ Unter Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht exponierte Person als nicht exponiert erkannt wird [Schneider 1997, S. 317].

und/oder Body Mass Index (BMI) basiert. Demnach gelten alle Personen, bei denen eines der folgenden Kriterien zutrifft, als insulinresistent:

1. HOMA-IR > 4,65 oder
2. HOMA-IR > 3,60 und BMI > 27,5 kg/m² oder
3. BMI > 28,9 kg/m²

Insgesamt stellt der HOMA-Index einen geeigneten Surrogatparameter für die Bestimmung der Insulinresistenz bei Personen mit einer euglykämischen Stoffwechsellage oder mit einem schwach ausgeprägten Typ-2-Diabetes dar. Bei Probanden mit einer schweren Hyperglykämie oder bei dünnen Probanden mit einer β -Zelldysfunktion scheint der HOMA-Index keine zuverlässigen Werte zu liefern [Monzillo und Hamdy 2003]. Der HOMA-Index eignet sich speziell für Studien mit großen Kollektiven, bei denen eine einfache Methode zur Erhebung der Insulinresistenz erforderlich ist [Bonora et al. 2000, Monzillo und Hamdy 2003].

2.4.4.3 β -ZELLDYSFUNKTION

Der klinisch manifeste Typ-2-Diabetes zeichnet sich neben der verringerten Insulinsensitivität durch eine β -Zelldysfunktion aus, die aus einem gestörten Sekretionsmuster für Insulin und einer relativen Verminderung der β -Zellmasse besteht [Deng et al. 2004, Weir und Bonner-Weir 2004]. Der Verlauf der Diabeteserkrankung geht mit einem progressiven Verlust der β -Zellfunktion einher [Deng et al. 2004], der sich in verschiedener Weise äußert wie z.B. in der Reduzierung der Insulinsekretion auf einen Stimulus durch Glucose oder andere Sekretagoga, einem Verlust der β -Zelldifferenzierung, einer Störung der Umwandlung von Proinsulin in Insulin, einer reduzierten Freisetzung von Amylin [Kahn 2003] und einer Abnahme der β -Zellmasse [Weir und Bonner-Weir 2004]. Bislang sind die Mechanismen, die für die veränderte Insulinsekretion in den verschiedenen Phasen der Erkrankung verantwortlich sind, nicht bekannt [Kahn 2001]. Denkbar ist sowohl ein primärer genetischer Defekt als auch eine sekundäre Störung als Folge einer jahrelangen kompensatorischen Hypersekretion [Kellerer und Häring 2003, S. 76f]. Es wird angenommen, dass wie bei Störungen der Insulinwirkung eine genetische Prädisposition vorliegt [Le Roith 2002].

Biosynthese, Sekretionskinetik und –kapazität

Die Insulinsekretion auf einen Glucosestimulus zeigt bei Gesunden einen biphasischen Verlauf (siehe Kap. 2.1.2). Wie bereits in Kap. 2.4.4.1 beschrieben, tritt schon lange vor der klinischen Manifestation des Typ-2-Diabetes ein Verlust der Sekretionsleistung in der ersten Phase der glucoseinduzierten Insulinsekretion auf. Dies hat u.a. zur Folge, dass die Phase der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie nach Nahrungsaufnahme verlängert ist [Pratley und Weyer 2001]. Die Insulinsekretion in der zweiten Phase, die im frühen Diabetesstadium

noch teilweise erhalten ist [Weir und Bonner-Weir 2004], nimmt im Laufe der Zeit ebenfalls ab. Der Schwellenwert für die glucoseinduzierte Insulinsekretion war in In-vitro-Untersuchungen an Inselzellen von Typ-2-Diabetikern irreversibel erhöht [Deng et al. 2004]. Ashcroft und Rorsman [2004] vermuten, dass Störungen in der elektrischen Aktivität der β -Zellen (siehe Kap. 2.1.2) zu einer verminderten Insulinsekretion bei Typ-2-Diabetikern führen. Die reduzierte elektrische Aktivität kann auf Polymorphismen verschiedener Gene in Kombination mit Lebensstilfaktoren wie Adipositas und Alter beruhen [Ashcroft und Rorsman 2004]. Aber auch Störungen im Glucosemetabolismus können die Hemmung der Kaliumkanäle und dadurch die elektrische Aktivität der β -Zellen beeinträchtigen [Rorsman et al. 2000]. Bei Typ-2-Diabetikern wurden Veränderungen in der pulsierenden Insulinsekretion beobachtet [Henquin et al. 2003]. Die circadian regelmäßig auftretenden Insulinsekretionsphasen (siehe Kap. 2.1.2) sind bei Personen mit einer gestörten Glucosetoleranz und bei Typ-2-Diabetikern dahingehend verändert, dass die Sekretionsphasen unregelmäßig und in kürzeren Abständen auftreten und das Ausmaß der Sekretion geringer ist, was möglicherweise auf Störungen im Rückkopplungssystem zwischen Insulin und Glucose zurückzuführen ist [O'Meara et al. 1993, Simon und Brandenberger 2002].

In der UKPD-Studie wurde beobachtet, dass bei Typ-2-Diabetikern die Sekretionskapazität der β -Zellen zum Zeitpunkt der Diagnose erhöhter Nüchternglucosespiegel um 50 % reduziert war [Matthews et al. 1998, Kahn 2003]. Der Verlust der Sekretionskapazität wurde mit einem Verlust der β -Zellmasse in Zusammenhang gebracht [Kahn 2003].

Bei Typ-2-Diabetikern ist die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin gestört und es erfolgt eine erhöhte Freisetzung von proinsulinähnlichen Molekülen, die vermutlich auf eine langsamere Umwandlungsrate oder eine verkürzte Verweildauer der Insulingranula in den β -Zellen zurückzuführen ist [Kahn und Halban 1997]. Eine erhöhte Sekretion von Proinsulin wurde bereits bei Personen mit einer gestörten Glucosetoleranz beobachtet [Mykkanen et al. 1997].

Einfluss erhöhter Glucose- und Lipidspiegel

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen haben gezeigt, dass eine chronische Hyperglykämie zu einer Veränderung der β -Zellfunktion, einem Verlust der ersten Sekretionsphase [Weir und Bonner-Weir 2004] sowie einem Verlust der β -Zelldifferenzierung beiträgt [Porta 2005]. Die erhöhten Glucosespiegel wurden in vitro mit einer verminderten Expression von Insulin- und PDX-1-Genen, die an der Regulation der β -Zellreplikation beteiligt sind, in Verbindung gebracht. Beobachtungen am Menschen lassen vermuten, dass die erhöhten Glucosespiegel nicht primär für den Verlust der β -Zellfunktion verantwortlich sind [Kahn 2001].

Ein chronischer Anstieg der FFS und die Akkumulation von Lipiden in der β -Zelle tragen wesentlich zur Störung der β -Zellfunktion bei [Shimabukuro et al. 1998, Briaud et al. 2001]. In-vitro-Untersuchungen an normalen β -Zellen haben gezeigt, dass für die Veresterung von FFS zu neutralen Lipiden und für die Akkumulation der intrazellulären Triglyceride die Anwesenheit chronisch erhöhter Glucosespiegel erforderlich ist [Briaud et al. 2001]. Die erhöhten FFS-Spiegel führen nicht nur zu einer Senkung der glucoseabhängigen Insulinsekretion (lipotoxischer Effekt) sondern reduzieren vermutlich in der β -Zelle die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin [Kahn 2001]. Demgegenüber fanden Boden et al. [1996], dass erhöhte FFS-Spiegel während einer 48-stündigen Lipidinfusion bei gesunden Probanden die glucoseinduzierte Insulinsekretion verstärkten.

In-vitro-Untersuchungen an β -Zelllinien haben gezeigt, dass eine verlängerte Exposition mit erhöhten FFS-Konzentrationen neben dem lipotoxischen Effekt zur Apoptose von β -Zellen führt (lipoapoptotischer Effekt) [Shimabukuro et al. 1998, Lupi et al. 2002, Eitel et al. 2003]. Eine Apoptose trat nur nach Verabreichung von gesättigten Fettsäuren (Palmitat, Stearat), nicht aber nach Gabe von ungesättigten Fettsäuren (Oleat, Palmitoleat u.a.) ein. An der Übermittlung der fettsäureinduzierten β -Zellapoptose scheint die Proteinkinase C wesentlich beteiligt zu sein, indem sie nach ihrer Aktivierung in den Zellkern wandert und dort spezifische, an der Apoptose beteiligte Signalwege aktiviert [Eitel et al. 2003]. Eitel et al. [2003] schlossen aus ihren Untersuchungen, dass erhöhte FFS-Spiegel bei genetisch prädisponierten Personen an der Apoptose der β -Zellen und der Entwicklung des Typ-2-Diabetes beteiligt sind.

Briaud et al. [2002] zeigten in einem Experiment mit Goto-Kakizaki(GK)-Ratten, dass eine fettreiche Ernährung bei gleichzeitiger chronischer Hyperglykämie die glucoseinduzierte Insulinsekretion in den Inselzellen vermindert. Dies war mit einer erhöhten Expression des Entkoppelungsproteins UCP-2¹⁶ verbunden. Auch wenn diese Ergebnisse nicht beweisen, dass die Änderungen in der UCP-2-Expression für die verminderte Insulinsekretion verantwortlich sind, so stimmen sie mit einem Modell überein, in dem erhöhte FFS-Spiegel im Plasma eine Zunahme der UCP-2-Spiegel bewirken, wodurch die ATP-Produktion und damit auch die Insulinsekretion gesenkt wird.

Veränderungen der β -Zellmasse

Die β -Zellmasse wird im physiologischen Zustand durch Neogenese, β -Zellreplikation und Apoptose im Gleichgewicht gehalten. Im Rahmen der erhöhten Insulinsekretion zur

¹⁶ Entkoppelungsproteine oder Uncoupling Proteins (UCP) sind mitochondriale Transportmoleküle, die den Protonentransport über die innere Mitochondrienmembran vom Elektronentransport entkoppeln und dadurch zu einer Verringerung der ATP-Produktion führen [Briaud et al. 2002].

Kompensation der Insulinresistenz wurde eine Zunahme der β -Zellmasse beobachtet [Deng et al. 2004, Weir und Bonner-Weir 2004]. Autopsieuntersuchungen am humanen Pankreas ergaben in vielen, aber nicht in allen Studien, dass bei Typ-2-Diabetikern die relative β -Zellmasse im Vergleich zu Nichtdiabetikern verringert ist [Butler et al. 2003, Eitel et al. 2003; Deng et al. 2004]. Ursache dafür scheint eine die Neogenese übersteigende Apoptoserate der β -Zellen zu sein [Butler et al. 2003]. Verschiedene Mutationen in Genen, die für Transkriptionsfaktoren des Insulin-Gens kodieren, bewirken eine verminderte Differenzierung von β -Zellen und damit eine Verringerung der β -Zellmasse [Kellerer und Häring 2003, S.77]. Darüber hinaus waren die Inselzellen von Typ-2-Diabetikern tendenziell kleiner und enthielten prozentual einen größeren Anteil an α -Zellen [Deng et al. 2004]. Die β -Zelldysfunktion scheint nicht primär auf den Verlust der β -Zellmasse sondern auf eine Störung der Insulinsekretion zurückzuführen zu sein [Ashcroft und Rorsman 2004].

Amylin

Amyloidablagerungen in den Inselzellen stellen einen pathogenen Faktor in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes dar. In den meisten Inselzellen von Diabetikern wurden im Gegensatz zu Nichtdiabetikern Amyloidablagerungen gefunden [Deng et al. 2004, Hull et al. 2004]. Autopsiestudien am Menschen zeigten, dass die Akkumulation von Amyloid in den Inselzellen mit einem Verlust der β -Zellmasse einhergeht. Allerdings konnte aus diesen Studien kein ursächlicher Zusammenhang von Amyloid mit der Entstehung eines Diabetes mellitus abgeleitet werden [Hull et al. 2004]. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass sich Amyloiddepots vor dem Auftreten von erhöhten Nüchtern-glucosespiegeln ausbilden und somit offensichtlich nicht als Folge der Diabeteserkrankung entstehen. Weiterhin zeigten diese Studien, dass das Ausmaß der Amyloidablagerung neben dem Verlust der β -Zellmasse mit einer Störung der Insulinsekretion und des Glucosemetabolismus assoziiert ist, weshalb angenommen wird, dass Amyloid an der Destruktion der Inselzellen beteiligt ist. Umgekehrt scheint die β -Zelldysfunktion eine wichtige Voraussetzung für die Bildung der Amyloidablagerungen zu sein. Die bei adipösen und insulinresistenten Personen auftretende Hyperinsulinämie fördert zusätzlich die Amyloidakkumulation in den Inselzellen [Hull et al. 2004].

Der Hauptbestandteil der Amyloiddepots ist Amylin, ein Peptidhormon der β -Zelle, das zusammen mit Insulin in den Sekretionsgranula der β -Zellen gespeichert und sezerniert wird [Cooper et al. 1987]. Amylin scheint als neuroendokrin wirksames Hormon die Magenentleerung zu verlangsamen und dadurch die Glucoseabsorption zu verzögern sowie postprandial die Glucagonsekretion zu hemmen [Gallwitz und Fölsch 2003, S. 695]. Bei Typ-2-Diabetikern wurde zusammen mit einer verminderten Insulinsekretion auch eine reduzierte Amylinsekretion beobachtet. Studien zum Einfluss von Amylin auf die Insulinresistenz oder β -Zelldys-

funktion haben keine einheitlichen Ergebnisse erbracht. Inwieweit die gestörte Freisetzung von Amylin an der Pathophysiologie des Diabetes beteiligt ist, ist unklar [Kahn 2003].

Weitere Einflussfaktoren auf die β -Zellfunktion

In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimente haben gezeigt, dass die Proteinkinase B für eine normale β -Zellfunktion erforderlich ist. Eine Verringerung der PKB-Aktivität resultiert in einer dysfunktionalen Insulinsekretion, die vergleichbar ist mit Insulinsekretionsstörungen bei Typ-2-Diabetikern. Der zugrunde liegende Mechanismus scheint auf der Stufe der Insulinexozytose einzugreifen und nicht auf einer Störung des Glucosesignalwegs oder des Calciumkanals zu beruhen [Bernal-Mizrachi et al. 2004].

Der Wachstumsfaktor TGF- β (transforming growth factor β) spielt bei der Entwicklung der β -Zellen in der Entwicklungsphase des Pankreas und bei der Erhaltung der β -Zellfunktion bei Erwachsenen eine große Rolle. Ein Verlust des TGF- β Signals in den β -Zellen führt zu einer Rückentwicklung der β -Zellen in den unreifen, undifferenzierten Zustand und damit zur Ausbildung des Diabetes [Smart et al. 2006].

In vitro wiesen verschiedene Adipozytokine wie Leptin und TNF- α einen negativen Einfluss auf die β -Zellfunktion auf [Kahn 2001].

2.5 METABOLISCHES SYNDROM

Das metabolische Syndrom stellt einen multifaktoriellen Symptomenkomplex von Risikofaktoren metabolischen Ursprungs dar, der das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes mellitus erhöht [Grundy et al. 2005, Eckel et al. 2005, Stern et al. 2004]. Neben den ursprünglich klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren abdominelle Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie (VLDL-Cholesterol und Lipoproteine geringer Dichte-(LDL)-Cholesterol \uparrow , Lipoproteine hoher Dichte-(HDL)-Cholesterol \downarrow), Insulinresistenz/Hyperinsulinämie, Glucosetoleranzstörung/ Hyperglykämie [Reaven 1988, Ford und Giles 2003, Stern et al. 2004] umfasst das metabolische Syndrom eine Reihe weiterer Risikofaktoren: Auftreten besonders atherogener kleiner, dichter LDL-Partikel, erhöhte Apolipoprotein B (apo B)-Spiegel, Mikroalbuminurie, Hyperurikämie, Hyperkoagulabilität (Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 \uparrow) und gesteigerte inflammatorische Aktivität (C-reaktives Protein \uparrow) [Ford und Giles 2003, Janka et al. 2003, S.409, Grundy et al. 2004, Grundy et al. 2005].

Die Pathogenese des metabolischen Syndroms und seiner einzelnen Komponenten ist noch nicht vollständig aufgeklärt [Joost et al. 2000]. Als wichtigste, dem metabolischen Syndrom zugrunde liegende Risikofaktoren werden abdominelle Adipositas [Carr et al. 2004, Grundy et al. 2005] und Insulinresistenz diskutiert [Reaven 1988, Carr et al. 2004, Grundy et al.

2005]. Adipositas und Insulinresistenz sowie Typ-2-Diabetes treten sehr häufig gemeinsam auf, was sich auch in der sehr hohen Korrelation zwischen abdomineller Adipositas und Insulinresistenz zeigt [Kellerer und Häring 2003, S.75, Grundy et al. 2005]. Es liegt die Vermutung nahe, dass die abdominelle Adipositas die Hauptursache für die Insulinresistenz ist [Eckel et al. 2005].

Da die abdominelle Adipositas unabhängig mit den weiteren Risikofaktoren des metabolischen Syndroms assoziiert ist [Carr et al. 2004] und einen zentralen Bestandteil des metabolischen Syndroms darstellt, wurde von der International Diabetes Federation (IDF) für die Diagnose des metabolischen Syndroms die viszerale Adipositas in den Vordergrund gestellt [Grundy et al. 2005]. Die aktuellen Diagnosekriterien der IDF von 2005 [IDF 2005a, Grundy et al. 2005] stellen nur eine geringfügige Modifikation gegenüber den bislang in der wissenschaftlichen Literatur am häufigsten verwendeten Kriterien des NCEP/ATP III von 2001 [NCEP 2002] dar, die in erster Linie die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziierten Parameter berücksichtigen. Im Unterschied zur NCEP/ATP III-Definition gewichtet die IDF die abdominelle Adipositas als unabdingbaren Risikofaktor für die Diagnose eines metabolischen Syndroms und senkt die Grenzwerte bezüglich des Taillenumfanges. Darüber hinaus bezieht die IDF-Definition die Einnahme von Lipidsenkern und Antihypertonika in die Diagnose ein, was bei der Definition nach NCEP/ATP III nicht der Fall ist. Es ist davon auszugehen, dass im Bezug auf die amerikanische Bevölkerung mit beiden Definitionen zum überwiegenden Teil dieselben Personen erfasst werden [Grundy et al. 2005]. Die Diagnosekriterien der IDF von 2005 und des NCEP/ATP III von 2001 sind im Anhang in Kap. A.7.7 gegenübergestellt.

2.6 ADIPOZYTOKINE

Lange Zeit galt das Fettgewebe nur als Speicherorgan für Triglyceride. Mit der Entdeckung verschiedener vom Fettgewebe sezernierter bioaktiver Substanzen wurde klar, dass Fettzellen nicht nur externe Signale (Hormone, nervale Einflüsse) empfangen, sondern ein endokrin aktives Gewebe darstellen, das in Abhängigkeit von seiner Masse eine Reihe von Hormonen und anderen Signalmolekülen synthetisiert und sezerniert. Diese vom weißen Fettgewebe freigesetzten Substanzen beeinflussen eine Reihe von metabolischen, thromboembolischen und kardiovaskulären Prozessen [Skurk und Hauner 2005, Löffler 2005, S. 659]. Dabei setzt das viszerale Fettgewebe weitaus mehr Adipozytokine frei als die subkutanen Fettzellen [Kellerer und Häring 2004, S.75].

Bislang sind ca. 100 Sekretionsprodukte des Fettgewebes bekannt [Skurk und Hauner 2005]. Sie werden unter dem Begriff Adipozytokine oder Adipokine zusammengefasst. Einige dieser Faktoren spielen eine zentrale Rolle für die Erhaltung der Energiehomöostase und die

Regulierung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung und des Glucose- und Lipidmetabolismus. Veränderungen der Fettgewebssmasse (Adipositas und Lipoatrophie) beeinflussen die Freisetzung der Adipozytokine maßgeblich und können so zur Entwicklung der Insulinresistenz beitragen [Guerre-Millo 2004]. Möglicherweise stellen damit Adipozytokine das Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas dar. Zu den potentiellen Adipozytokinen, die zur Veränderung der Insulinsensitivität führen, zählen TNF- α , Leptin, Adiponektin und Resistin [Kellerer und Häring 2003, S. 75, Guerre-Millo 2004]. Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Eigenschaften der beiden Adipozytokine Adiponektin und Resistin bezüglich ihres Einflusses auf die Insulinresistenz zusammengefasst werden.

2.6.1 ADIPONEKTIN

In den Jahren 1995 und 1996 wurde Adiponektin erstmals von zwei Forschergruppen unabhängig voneinander in Mäuseadipozyten entdeckt [Scherer et al. 1995, Hu et al. 1996]. Kurze Zeit später beschrieben zwei weitere Arbeitsgruppen das humane Homolog [Maeda et al. 1996, Nakano et al. 1996]. Das aus 247 Aminosäuren bestehende Glykoprotein Adiponektin [Scherer et al. 1995], auch GBP28, apM1, AdipoQ oder Acrp30 genannt [Saltiel und Kahn 2001], wird ausschließlich in Adipozyten synthetisiert und in großen Mengen sezerniert [Scherer et al. 1995, Weyer et al. 2001b]. Der Anteil von Adiponektin an der gesamten Plasmaproteinkonzentration beträgt ca. 0,05 % [Scherer et al. 1995] und liegt damit im Blut in Konzentrationen vor, die die Plasmakonzentrationen anderer bekannter Hormone und Zytokine erheblich übersteigen [Lihn et al. 2005, Staiger H et al. 2005]. Das Basisgerüst von Adiponektin ist ein kovalent vernetztes Trimer. Im Plasma liegt Adiponektin in Form von Hexameren und höheren Aggregaten vor, die aus vier bis sechs Trimeren bestehen [Scherer et al. 1995, Lihn et al. 2005]. Man geht davon aus, dass Adiponektin intrazellulär zum größten Teil in Form höherer Aggregate vorliegt, während im Plasma die hexamere Form überwiegt [Pajvani et al. 2004]. Auch wenn Pajvani et al. [2004] die höher aggregierten Isoformen als die biologisch aktive Form von Adiponektin annehmen, wird die Frage nach der eigentlich aktiven Form von Adiponektin kontrovers diskutiert [Tsao et al. 2003, Lihn et al. 2005].

Regulation

Verschiedene In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass bestimmte Hormone und Zytokine, deren Konzentration bei Vorliegen einer Insulinresistenz erhöht ist, die Expression von Adiponektin reprimieren. Dazu zählen TNF- α , Interleukin-6 (IL-6), Glukokortikoide, Katecholamine [Staiger H et al. 2005] sowie das neu entdeckte orexigen wirkende Magenhormon Ghrelin [Ott et al. 2002]. Die Adipozytokine TNF- α und IL-6 werden vom

Fettgewebe mit zunehmender Körperfettmasse vermehrt sezerniert und tragen zu einer Verschlechterung der Insulinsensitivität bei [Kern et al. 2001]. Sie gelten als Negativ-Regulatoren, die für die Expression und Sekretion von Adiponektin verantwortlich sind (fettgewebsinterne Regulationsmechanismen) [Lihn et al. 2005].

Die regulatorischen Effekte von Insulin auf die Adiponektinspiegel sind nicht eindeutig geklärt. Die während eines hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Tests erzeugte Hyperinsulinämie führte in vivo zu einer Senkung der Adiponektin-Plasmaspiegel. Es wurde deshalb angenommen, dass erhöhte Insulinspiegel eine Senkung der Adiponektinspiegel hervorrufen [Mohlig et al. 2002, Lihn et al. 2003]. Demgegenüber zeigten entsprechende In-vitro-Untersuchungen widersprüchliche Resultate [Halleux et al. 2001, Fasshauer et al. 2002].

Inwieweit FFS die Adiponektinspiegel regulieren, ist bislang unklar. Staiger et al. [2002] beobachteten 6 Stunden nach einer Infusion von FFS einen geringen Anstieg der Adiponektin-Plasmaspiegel. Die Gabe von Acipimox, einem Wirkstoff, der die FFS-Spiegel senkt, zeigte keine Effekte auf die Adiponektin-Plasmaspiegel. Im Gegensatz dazu beobachteten Bernstein et al. [2004], dass nach Verabreichung von Acipimox neben den FFS-Spiegeln auch die Adiponektin-Plasmaspiegel bei gesunden Probanden signifikant sanken.

Thiazolidindione (TZDs), die zur Behandlung bei Typ-2-Diabetes verwendet werden (siehe Kap. 2.7.2), stimulieren über die Aktivierung des fettzellspezifischen Transkriptionsfaktors PPAR- γ sowohl bei diabetischen als auch normalen insulinsensitiven Probanden die Synthese und Sekretion von Adiponektin und erhöhen so die Adiponektin-Plasmaspiegel [Combs et al. 2002, Yang et al. 2002].

Da die Adiponektinspiegel im Plasma relativ konstant sind, geht man davon aus, dass die Adiponektinspiegel längerfristig über die Veränderung der Stoffwechsellage reguliert werden [Lihn et al. 2005]. In einer Studie mit Diabetikern und Nichtdiabetikern unterlagen die Adiponektinspiegel im Plasma weder circadianen Schwankungen noch einer raschen Regulation durch Nahrungsaufnahme bzw. kurzfristige Nahrungskarenz [Hotta et al. 2000, Staiger K et al. 2005]. Alterseinflüsse scheinen ebenfalls nicht sehr ausgeprägt zu sein [Staiger H et al. 2005].

Klinische Aspekte

Insulinsensitivierende und antisteatotische Effekte

Erhöhte Adiponektinspiegel im Plasma sind mit einer besseren Diabeteseinstellung, günstigeren Lipidprofilen, reduzierten Entzündungsparametern und direkt mit einer erhöhten Insulinsensitivität bei Diabetikern verbunden. Im Gegensatz zu anderen Adipozytokinen

scheint Adiponektin eine insulinsensitivierende Wirkung zu entfalten und gilt deshalb als endogener Insulinsensitizer [Staiger H et al. 2005].

Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Typ-2-Diabetes und koronare Herzkrankheit gehen mit erniedrigten Adiponektinspiegeln einher [Hotta et al. 2000, Weyer et al. 2001b]. In mehreren klinischen Querschnittsstudien wurde eine positive Korrelation zwischen den Adiponektinspiegeln und dem Grad der Gesamtkörper-Insulinsensitivität sowie eine inverse Korrelation zwischen Adiponektin- und Insulinspiegeln gefunden [Weyer et al. 2001b, Tschritter et al. 2003]. Wie Daten von Nichtdiabetikern der Tübinger Familienstudie zeigten, ist diese Assoziation unabhängig von den anthropometrischen Parametern wie Geschlecht, Alter, Körperfettgehalt und Körperfettverteilung [Tschritter et al. 2003]. In einer Studie mit Rhesusaffen wurde gezeigt, dass die Adiponektinspiegel im Plasma im Verlauf der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes zeitlich vor dem Auftreten erhöhter Insulinspiegel abfallen [Hotta et al. 2001]. Da beim Menschen kein direkter Einfluss von Adiponektin auf die Insulinsekretion beobachtet wurde, nimmt man für den Zusammenhang zwischen Adiponektin- und Insulinspiegeln einen indirekten, insulinresistenzabhängigen Mechanismus an [Staiger K et al. 2005]. In einer prospektiven Studie mit Pima-Indianern waren niedrige Adiponektinspiegel zu Studienbeginn mit einer signifikanten Verschlechterung der Insulinsensitivität im weiteren Studienverlauf assoziiert [Stefan et al. 2002]. Die Ergebnisse zweier Longitudinalstudien zeigten, dass niedrige Adiponektinspiegel zu Beginn der Studie mit einem signifikant erhöhten Risiko einhergehen, künftig einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln [Lindsay et al. 2002, Spranger et al. 2003]. In weiteren Humanstudien wurde beobachtet, dass sich die Adiponektin-Plasmaspiegel durch eine Gewichtsreduktion signifikant erhöhen [Hotta et al. 2000, Yang et al. 2001]

Die enge Verbindung zwischen Adiponektinspiegeln im Plasma und Insulinresistenz zeigt sich anhand einer Reihe von Korrelationen, die zwischen Adiponektinspiegeln und Stoffwechselfparametern bestehen, die häufig bei einer vorliegenden Insulinresistenz verändert sind [Hotta et al. 2000, Weyer et al. 2001b, Yu et al. 2002, Lihn et al. 2005]. Es wurde gezeigt, dass Hypoadiponektinämie mit erhöhten Triglyceridkonzentrationen, erniedrigten HDL-Konzentrationen [Hotta et al. 2000, Tschritter et al. 2003], erhöhten Spiegeln kleiner dichter LDL-Partikel [Hulthe et al. 2003] und hohen Glucosespiegeln im Plasma aufgrund einer gesteigerten hepatischen Glucoseproduktion einhergeht [Stefan et al. 2003]. Im Zusammenhang mit niedrigen Adiponektinspiegeln wurden eine vermehrte ektopische Lipideinlagerung in die Leber [Targher et al. 2004] und den Skelettmuskel [Thamer et al. 2002] beobachtet, die ihrerseits als Determinante der Insulinresistenz von Bedeutung ist [Petersen und Shulman 2006].

Antiinflammatorische und antiatherogene Wirkung

Neben der Verbesserung der insulin sensitiven metabolischen Prozesse scheint Adiponektin antiinflammatorische und antiatherogene Effekte zu besitzen, die vermutlich größtenteils auf einer Beeinflussung der Makrophagenfunktion und auf einer Verhinderung der TNF- α -induzierten Adhäsion von Monozyten an das Gefäßendothel beruhen. Ferner reprimiert Adiponektin in vitro die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen [Ouchi et al. 1999, Hepp und Häring 2003, S. 32].

Indirekt könnte der antiatherogene Effekt von Adiponektin auch auf eine Verbesserung der Insulinwirkung auf die Endothelfunktion, den Gefäßtonus und die Plättchenaggregation sowie auf eine Veränderung des Lipidprofils zurückzuführen sein [Tschritter et al. 2003].

Therapeutische Relevanz

Adiponektin gilt als endogener Insulinsensitizer [Staiger K et al. 2005]. Eine Erhöhung der Adiponektin-Plasmaspiegel geht mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität und der Lipidprofile und damit mit einer besseren Diabeteseinstellung einher. Die protektive Wirkung von Adiponektin auf das Gefäßsystem ist ebenfalls von therapeutischem Interesse. Auch wenn bislang keine therapeutischen Ansätze existieren, dürfte die Korrektur der Hypoadiponektinämie zukünftig im klinischen Interesse stehen.

Wirkmechanismen

Für Adiponektin zeigen die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimente, die die klinischen Befunde weitgehend bestätigen, folgende Wirkungen: insulin sensitivierend, antisteatotisch, antiinflammatorisch, endothelprotektiv und atheroprotektiv.

In Mausmodellen für Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes führt die Injektion von rekombinanten Adiponektin zu Gewichtsverlust und zur Verbesserung der Insulinsensitivität sowie der Glucosetoleranz [Combs et al. 2001, Yamauchi et al. 2001]. Adiponektin verstärkt die insulinabhängige Suppression der Gluconeogenese, indem es die Expression von Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und Glucose-6-phosphatase senkt, und fördert dadurch die Insulinsensitivität der Leber [Combs et al. 2001]. Überdies steigert Adiponektin die mitochondriale Fettsäureoxidation im Muskel und in der Leber, wodurch der Triglyceridgehalt in diesen beiden Geweben gesenkt wird [Yamauchi et al. 2001, Thamer et al. 2002]. Adiponektin wirkt vermutlich zum einen über eine Aktivierung der Adenosinmonophosphatkinase (AMPK) und zum anderen über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors PPAR- α , der die Expression mitochondrialer fettsäureoxidierender Enzyme kontrolliert [Yamauchi et al. 2002, Staiger H et al. 2005].

In Skelettmuskelzellen erhöht Adiponektin die Glucoseaufnahme über eine Aktivierung der GLUT-4 Translokation, senkt die Rate der Glycogensynthese und verschiebt die Glycolyse in Richtung Laktatbildung. Diese Effekte scheinen aus der Aktivierung von AMPK zu resultieren [Ceddia et al. 2005].

Bislang wurden zwei strukturell sehr homologe Membranrezeptoren für Adiponektin beschrieben. Während AdipoR1 vorwiegend im Muskel aber auch in den meisten anderen Geweben exprimiert wird, kommt AdipoR2 überwiegend in der Leber vor. Beide Rezeptoren vermitteln adiponektinabhängig die Aktivierung von AMPK und PPAR- α und damit die Stimulierung der Fettsäureoxidation und Glucoseaufnahme [Yamauchi et al. 2003]. Auch wenn bisherige Ergebnisse keine grundsätzlichen Unterschiede in der Adiponektinsignaltransduktion darlegen, scheinen funktionale Unterschiede zwischen den beiden Rezeptoren zu bestehen [Staiger H et al. 2005].

2.6.2 RESISTIN

Resistin (für „resistance to insulin“) stellt das jüngste unter den neu entdeckten Peptidhormonen dar, das von Adipozyten sezerniert wird. Es gehört zu einer kleinen Familie homologer, cysteinreicher Proteine [Steppan et al. 2001]. Die Synthese wird während der Adipogenese induziert und nimmt zeitabhängig im Verlauf der Adipozytendifferenzierung ab [Janke et al. 2002]. Verschiedene Humanstudien lassen vermuten, dass Resistin im Menschen nicht nur von Adipozyten sondern zum größeren Teil von Makrophagen sezerniert wird [Savage et al. 2001].

Erste Studien deuteten darauf hin, dass Resistin im Mausmodell die Glucosetoleranz und die Insulinwirkung vermindert [Steppan et al. 2001] sowie bei Ratten die hepatische Glucoseproduktion stimuliert [Rajala et al. 2003]. In vitro verminderte Resistin die insulinstimulierte Glucoseaufnahme in Adipozyten. Durch die Gabe von Thiazolidindionen wurde die Expression und Sekretion von Resistin in Mäuse-Adipozyten gesenkt. Demgegenüber stiegen die Plasmaresistinspiegel bei Mäusen mit genetisch bedingter oder durch fettreiche Nahrung ausgelöster Adipositas und Insulinresistenz. Auf Basis dieser Untersuchungen wurde Resistin als Bindeglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes angesehen [Steppan et al. 2001]. Darüber hinaus postulierten Steppan et al. [2001], dass die insulinsensitivierenden Effekte von PPAR- γ -Agonisten teilweise auf der Regulierung der Biosynthese und Sekretion verschiedener Adipozytokine wie Resistin beruhen.

Mäusen, denen Resistin fehlte, wiesen aufgrund einer reduzierten hepatischen Glucoseproduktion verminderte Nüchternglucosespiegel auf. Diese Effekte wurden zum Teil auf die Aktivierung von AMPK und die verminderte Expression von Enzymen, die die Gluconeo-

genese in der Leber stimulieren, zurückgeführt. Resistin scheint demnach eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Glucosespiegel im Nüchternzustand zu spielen [Banerjee et al. 2004]. Demgegenüber wurde bei Mäusen mit einer chronischen Hyperresistinämie eine erhöhte Glucoseproduktion zusammen mit einer vermehrten Expression von Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und Glucose-6-phosphatase gefunden. Zusätzlich traten eine Erhöhung der Nüchtern-glucosespiegel und eine Verschlechterung der Glucosetoleranz auf. Auf Basis dieser Untersuchungen wurde angenommen, dass Resistin in der Funktion eines endokrinen Hormons an der Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist und eine chronische Hyperresistinämie zu einer Störung des Glucosemetabolismus führt [Rangwala et al. 2004].

Im isolierten Skelettmuskel von Ratten hemmte Resistin die Glucoseoxidation und die insulinstimulierte Glycogensynthese [Pravenec et al. 2003]. Pravenec et al. [2003] schlossen daraus, dass parakrine und/oder autokrine Wirkungen von Resistin an der Pathogenese eines gestörten Glucosemetabolismus im Skelettmuskel beteiligt sind. Die parakrine Wirkung kommt dadurch zustande, dass Resistin von Adipozyten sezerniert wird, die in das Gewebe des Skelettmuskels eingebettet sind. Die autokrine Wirkung von Resistin führt zur Freisetzung von prodiabetischen Effektormolekülen aus dem Fettgewebe.

Die Daten bezüglich der Rolle von Resistin bei Adipositas und Insulinresistenz konnten nicht in allen Studien bestätigt werden und sind teilweise widersprüchlich. Im Gegensatz zu Steppan et al. [2001] beobachteten Way et al. [2001] in verschiedenen Tierexperimenten, dass die Insulinresistenz mit einer Abnahme der Resistinexpression einhergeht. Im Fettgewebe genetisch und nahrungsbedingt adipöser Nager war die Resistinexpression erheblich vermindert. Die Behandlung mit TZDs führte überraschenderweise zu einer Stimulation der Resistinexpression [Way et al. 2001].

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten die Expression von Resistin im humanen Fettgewebe nachweisen [Savage et al. 2001, Pravenec et al. 2003], wobei Steppan et al. [2001] im viszeralen Fettgewebe eine höhere Expression beobachteten als im subcutanen Fettgewebe. Weitere In-vitro-Untersuchungen im humanen Fettgewebe zeigten, dass sich die mRNA-Signale für Resistin an der Nachweisgrenze bewegen [Janke et al. 2002, Nagaev und Smith 2001]. Lediglich in vier von 42 Proben isolierter Humanadipozyten wurde eine Expression von Resistin gefunden. Zwischen den Proben von normalen und insulinresistenten Probanden bzw. Typ-2-Diabetikern ergaben sich keine Unterschiede in der Resistinexpression [Nagaev und Smith 2001].

Zwischen Körpergewicht, BMI, Insulinsensitivität (HOMA-Index), Adipositas, Blutdruck und der Expression von Resistin ergaben sich in isolierten Humanadipozyten keine Korrelationen [Janke et al. 2002, Savage et al. 2001]. Wurde die Insulinresistenz anhand eines

hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Tests ermittelt, zeigte sich ebenfalls keine Assoziation zwischen Insulinresistenz und Resistinexpression [Nagaev und Smith 2001]. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Expression von Resistin in der Pathogenese der Insulinresistenz keine erhebliche Rolle spielt [Janke et al. 2002, Nagaev und Smith 2001]. Auch wenn in isolierten Adipozyten kein Zusammenhang zwischen den mRNA-Spiegeln von Resistin und der Insulinresistenz gefunden wurde, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass Resistin an der Pathogenese eines gestörten Glucosemetabolismus im Muskel und in der Leber beteiligt ist [Pravenec et al. 2003]. Bei der Betrachtung der gefundenen Korrelationen sei darauf hingewiesen, dass sich diese auf die Untersuchung der Resistinexpression beziehen. Auch wenn bei Adipozytokinen ein enger Zusammenhang zwischen Expression und Plasmaspiegeln besteht, ist es möglich, dass die Bestimmung der Resistinspiegel anstelle der Expression zu anderen Korrelationen führen würde [Savage et al. 2001].

Die bislang durchgeführten Humanstudien, in denen der Einfluss von Resistin auf die Insulinresistenz anhand der Resistinspiegel untersucht wurde, lieferten ebenfalls keine übereinstimmenden Ergebnisse. Einige Studien sprechen für eine Assoziation zwischen Resistin und Insulinresistenz. So fand die Arbeitsgruppe von Silha et al. [2003] in einer Studie mit schlanken und adipösen Nichtdiabetikern eine positive Korrelation zwischen Resistin und Insulinresistenz (HOMA-IR), die sich auch nach Berücksichtigung von BMI und Geschlecht als signifikant erwies. Mit erhöhten Resistinspiegeln gingen erhöhte Nüchterninsulinspiegel einher. In dieser Studie traten weder signifikante Unterschiede zwischen den Resistinspiegeln von schlanken und adipösen Nichtdiabetikern noch eine signifikante Korrelation zwischen Resistin und BMI auf. Eine Querschnittsstudie mit asiatischen adipösen und nichtadipösen Typ-2-Diabetikern sowie gesunden Probanden zeigte, dass die Plasmaresistinspiegel der adipösen Typ-2-Diabetiker signifikant höher waren als die der nichtadipösen Typ-2-Diabetiker und die der Kontrollgruppe. Die Resistinspiegel im Plasma wiesen eine positive Korrelation mit BMI, Nüchtern-glucosespiegeln, Triglyceriden und Insulinresistenz (HOMA-IR) sowie eine negative Korrelation mit dem Insulinsensitivitätsindex auf. Zwischen den Plasmaresistinspiegeln und Insulin bestand kein signifikanter Zusammenhang. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Resistin bei Diabetes mit Störungen des Glucose- und Lipidmetabolismus assoziiert ist und an der Entwicklung der Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetikern beteiligt ist [Lu et al. 2006].

Eine Reihe weiterer Studien zeigte dagegen, dass die Resistinspiegel nicht mit einer Insulinresistenz assoziiert sind. In zwei Querschnittsstudien [Lee et al. 2003] mit 123 nicht-

diabetischen Frauen mittleren Alters und 120 gesunden Studenten beiderlei Geschlechts korrelierten die Serumresistinspiegel nicht mit den Parametern BMI, Taille-Hüft-Quotient, Taillenumfang, Fettmasse, Insulin, Insulinresistenz (HOMA-IR) und dem Lipidprofil. In einer weiteren Querschnittsstudie [Lee et al. 2003] wurden bezüglich der Serumresistinspiegel keine Unterschiede zwischen gesunden normalgewichtigen Probanden und adipösen, insulinresistenten Nichtdiabetikern bzw. Typ-2-Diabetikern im Erwachsenenalter gefunden. Die Insulinspiegel waren hingegen bei den insulinresistenten Probanden deutlich erhöht. Lee et al. [2003] schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Resistinspiegel im Blut keinen entscheidenden Einfluss auf Adipositas, Insulinresistenz, die Verknüpfung von Adipositas und Diabetes oder die Energiehomöostase haben. In einer Querschnittsstudie mit 71 gesunden asiatischen Probanden [Chen et al. 2005] traten zwischen Resistin und Adipositas, Blutdruck, Insulinresistenz, Nüchternglucosespiegeln sowie den Lipidkonzentrationen, ausgenommen HDL, keine Korrelationen auf. Auch Degawa-Yamauchi et al. [2003] konnten in einer Humanstudie mit normalgewichtigen und adipösen Probanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Resistin und Insulinresistenz feststellen. Gegenüber anderen Untersuchungen waren in dieser Studie die Resistinkonzentrationen adipöser Probanden signifikant höher als die von normalgewichtigen Probanden.

Studien, in denen u.a. der geschlechtsspezifische Unterschied der Resistinspiegel untersucht wurde, lieferten ebenfalls keine einheitlichen Ergebnisse. Während McTernan et al. [2003] in einer in England durchgeführten Querschnittsstudie keinen geschlechtsspezifischen Unterschied fanden, zeigte sich in anderen Querschnittsuntersuchungen, dass bei Kaukasiern die Resistinspiegel von Frauen im Vergleich zu Männern signifikant höher waren [Lee et al. 2003, Silha et al. 2003]. Chen et al. [2005] beobachteten bei asiatischen Probanden keinen geschlechtsspezifischen Unterschied.

In Bezug auf die Resistinspiegel im Serum fanden McTernan et al. [2003] keine signifikanten ethnischen Unterschiede zwischen Kaukasiern und Indo-Asiaten unabhängig davon, ob es sich um Nichtdiabetiker oder Diabetiker handelte.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse und der bisher nicht nachweisbaren Relevanz von Resistin beim Menschen ist die Bedeutung von Resistin für die Insulinresistenz beim Menschen umstritten [Kellerer und Häring 2003, S. 76].

2.7 THERAPIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2

Als übergeordnetes Ziel der Diabetestherapie gelten die Vermeidung von akuten Stoffwechselentgleisungen und chronischen Folgeerkrankungen sowie die Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität. Neben der dauerhaft guten Einstellung der diabetischen Stoffwechselfparameter (möglichst normnahe Glucose-, Lipid- und Blutdruckwerte) müssen auch die mit dem Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Begleitkrankheiten wie Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie oder Adipositas in die Therapie einbezogen werden. Die Behandlungsstrategie und das Therapieziel, das für jeden Patienten individuell definiert werden muss, richten sich dabei nach dem Alter, dem pathophysiologischen Stadium (Begleiterkrankungen, Beschwerden), dem psychosozialen Status sowie der individuellen Motivation des Patienten [Gries et al. 2002]. Dabei spielt die Basistherapie (siehe Kap. 2.7.1.1) in jeder Phase der Erkrankung eine wesentliche Rolle [Häring et al. 2003]. Verschiedene Fachgesellschaften haben entsprechende Leitlinien zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt, in der das stufenweise Vorgehen bei der Therapie der verschiedenen Erkrankungsstadien beschrieben ist. Das von der DDG entwickelte Flussdiagramm befindet sich im Anhang, Kap. A.2.

2.7.1 NICHTMEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN

2.7.1.1 BASISTHERAPIE

Eine Basistherapie sollte nach Möglichkeit bei jeder Diabetesbehandlung durchgeführt werden. Zu ihren grundlegenden Bestandteilen gehören die Ernährungs- und Bewegungstherapie, Schulungen sowie die Veränderung von Lebensstilfaktoren, wie Reduktion des Alkoholgenusses und Nikotinverzicht. Die Schulungen sollen praxisnahe das Wissen bezüglich der Erkrankung, deren Behandlung und der Selbstkontrolle bzw. des Selbstmanagements vermitteln und die Patienten in die Lage versetzen, den Diabetes bestmöglich in das eigene Leben zu integrieren, akute und langfristige Komplikationen des Diabetes zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten [ADA 2006b].

Die *Ernährungstherapie* gehört zu den obligaten Erstmaßnahmen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes, die auch dann weitergeführt werden soll, wenn im Verlauf der Erkrankung eine zusätzliche medikamentöse Behandlung erforderlich wird. Bei adipösen Diabetikern ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ist eine Reduzierung der Energiezufuhr und eine Erhöhung des Energieverbrauches sowie die langfristige Stabilisierung eines niedrigeren Gewichts anzustreben. Empfohlen wird ein BMI im normalen Bereich (BMI für Erwachsene: $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$) [Toeller 2005]. Dazu sollten Lebensmittel mit hoher Energiedichte (insbesondere solche mit vielen gesättigten Fettsäuren und freiem Zucker) reduziert werden. Stattdessen sollte die

Ernährung auf eine ausgewogene, hypokalorische, fettarme Mischkost, die sich durch einen hohen Anteil an Ballaststoffen, Gemüse, Obst, Salat, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten etc. auszeichnet, umgestellt werden [Hauner 2005b, S. 111]. Verschiedene Studien zeigten, dass eine moderate Gewichtsreduktion von unter 5 % bzw. 5 kg zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit und der Glucosetoleranz sowie zu einer Senkung der Serumlipidspiegel und des Blutdrucks führt [Eriksson und Lindgarde 1991, Turner et al. 1996, Knowler et al. 2002].

Generell unterscheiden sich die Ernährungsempfehlungen für Diabetiker nicht von den Empfehlungen, die derzeit für die Allgemeinbevölkerung zur Erhaltung der Gesundheit gelten [Hauner 2005b, S. 111]. Als geeignet wird folgende Zusammensetzung der Makronährstoffe erachtet [Hauner 2005b, S. 111, Toeller 2005]: Die Kohlenhydrataufnahme sollte zwischen 45 – 60 % der Gesamtenergie betragen. Zu bevorzugen sind Kohlenhydrate mit hohem Ballaststoffanteil und niedrigem glykämischen Index. Menge, Art und Verteilung der Kohlenhydrate über den Tag sollte so gewählt werden, dass eine möglichst normnahe glykämische Regulierung erreicht wird. Die Gesamtfettzufuhr sollte zwischen 25 – 35 % der Gesamtenergie betragen. Davon sollten höchstens 10 % der Gesamtenergie aus gesättigten und Trans-ungesättigten Fettsäuren stammen. Der Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sollte weniger als 10 % und der Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren zwischen 10 – 20 % der Gesamtenergie betragen. Patienten ohne Anzeichen einer Nephropathie wird eine Proteinzufuhr von 10 – 20 % der Gesamtenergie empfohlen. Bei Vorliegen einer Nephropathie sollte der Proteinanteil auf 0,8 g/kg Normalgewicht und Tag reduziert werden.

Neben der Ernährungsumstellung ist die *regelmäßige körperliche Aktivität* ein weiteres kausales Grundprinzip der Diabetesbehandlung. Zusätzlich zu dem unterstützenden Effekt bei der Gewichtsreduktion bzw. Gewichtsstabilisierung trägt die körperliche Aktivität entscheidend zur Verbesserung der Insulinsensitivität und der Glucose- und Lipidstoffwechsellage bei. Empfohlen wird eine körperliche Betätigung von mindestens mittlerer Intensität (z.B. flottes Gehen) über eine Dauer von mindestens 30 Minuten pro Tag [Schifferdecker 2004, S. 141ff, Toeller 2005]. Die positiven Effekte der Bewegungstherapie bei Typ-2-Diabetikern wurden in einer vor kurzem publizierten Metaanalyse bestätigt [Thomas et al. 2006]. Die Auswertung von 14 randomisierten, kontrollierten Studien zeigte, dass körperliche Betätigung bei Typ-2-Diabetikern insgesamt zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,6 % führt. Zusätzlich ergaben sich eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität sowie eine Reduzierung des viszeralen Fettgewebes und der Triglyceridspiegel im Plasma. Die fehlende Gewichtsabnahme führten die Autoren auf die Umwandlung von Fett in Muskelmasse zurück.

Bei ca. 25 % der neu diagnostizierten Typ-2-Diabetiker kann in den ersten drei Jahren durch Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und Selbstkontrolle ein HbA_{1c}-Wert von < 7 % erreicht werden [Turner et al. 1999], weshalb die Diabetesbehandlung – außer in medizinisch nicht vertretbaren Fällen – stets mit einer Basistherapie beginnen sollte. Erst wenn nach drei Monaten die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht wurden, sollte eine antihyperglykämische Therapie auf medikamentöser Basis erfolgen [Häring et al. 2003].

2.7.1.2 ADJUVANTE THERAPIE MIT ANTIDIABETISCH WIRKSAMEN SUBSTANZEN AUF PFLANZLICHER BASIS

Heutezutage stehen eine Reihe von Produkten in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, funktionellen Lebensmitteln oder diätetischen Lebensmitteln zur Verfügung, die als nützlich zur Prävention oder Behandlung des Diabetes mellitus und seinen Komplikationen beworben werden. Diese Produkte enthalten u.a. sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe bzw. Pflanzenzubereitungen. Weltweit werden heute schätzungsweise 800 Pflanzen aufgrund ihres möglichen antidiabetischen Potentials auf empirischer Basis bzw. traditionell in der Therapie des Diabetes mellitus eingesetzt. Für einige dieser Pflanzen liegen experimentelle und/oder klinische Daten vor. Nur in seltenen Fällen wurden methodisch geeignete Studien in Form von randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudien durchgeführt, um den Nachweis der antidiabetischen Wirkung auf Basis der evidenzbasierten Medizin zu erbringen [Melzer und Saller 2004]. Nach Ansicht der Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) der European Association for the Study of Diabetes (EASD) können derzeit keine Empfehlungen für derartige Produkte gegeben werden, da der erforderliche Nachweis ihrer Wirksamkeit oder ihres Nutzens bei Diabetes mellitus mittels geeigneter klinischer Studien aussteht [Toeller 2005].

2.7.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT ORALEN ANTIDIABETIKA

In diesem Kapitel sollen nur kurz die wichtigsten oralen Antidiabetika bezüglich ihrer Wirkungen angesprochen werden (Tabelle 7). Auf die Insulintherapie, die derzeit bei Typ-2-Diabetikern immer dann angezeigt ist, wenn das Therapieziel durch die Basistherapie und orale Antidiabetika nicht erreicht werden kann, wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen oder besondere medizinische Situationen vorliegen (akute Stoffwechselentgleisungen, Operationen, Schwangerschaft etc.) [Häring et al. 2003], soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Die derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika wirken entweder insulinotrop (Sulfonylharnstoffe und -analoge), hemmen die hepatische Glucoseproduktion (Metformin), reduzieren die

intestinale Glucoseaufnahme (α -Glucosidase-Hemmer) oder verbessern die periphere Insulinresistenz (Insulin-Sensitizer).

Tabelle 7: Wirkstoffgruppen und Wirkungen oraler Antidiabetika

Wirkstoffgruppe	Wirkungen
Sulfonylharnstoffe	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulierung der Insulinsekretion
Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinidine)	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulierung der Insulinsekretion (rascher Wirkungseintritt und nur kurzzeitige Wirkung)
Metformin (Biguanide)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der hepatischen Gluconeogenese • Erhöhung der Insulinsensitivität • Steigerung der Glucoseaufnahme in Skelettmuskulatur und Fettgewebe • Verbesserung der insulinstimulierten Glucoseutilisation • Verzögerung der enteralen Glucoseresorption • positive Effekte auf das Lipidprofil und auf das Gewicht • vasoprotektive Effekte
α -Glucosidase-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • kompetitive und reversible Inhibitoren verschiedener α-Glucosidasen • Hemmung des hydrolytischen Abbaus von Oligo- und Disacchariden -> Verzögerung der Kohlenhydratabsorption im Dünndarm • Senkung der postprandialen Glucose- und Insulinspiegel • Senkung der Nüchternglucosespiegel durch Verringerung der Glucosetoxizität
Thiazolidindione (Insulinsensitizer vom Glitazontyp)	<ul style="list-style-type: none"> • selektive Agonisten des nuklären PPAR-γ-Rezeptors • Verbesserung der Insulinsensitivität in der Leber, den Skelettmuskeln und den Fettzellen durch eine Erhöhung der insulinstimulierten Insulinrezeptor-Kinaseaktivität und -phosphorylierung ohne gleichzeitige Stimulation der Insulinsekretion • Aktivierung von PPAR-γ stimuliert die Expression von Genen, die an der Regulation der Glucosehomöostase und des Lipidmetabolismus beteiligt sind • Steigerung der Expression des GLUT-4-Transporters und der Lipoproteinlipase • Hemmung der hepatischen Gluconeogenese • Verminderung der Lipolyse im Fettgewebe, der Konzentration von FFS im Plasma und damit der VLDL-Synthese in der Leber • Stimulierung der Differenzierung von Präadipozyten zu adulten Fettzellen • Umverteilung von intrazellulärem Fett aus insulinresistenten Organen (Leber, Skelettmuskel) in subkutane Fettdepots • Aktivierung von PPAR-γ hemmt die Sekretion von TNF-α, Leptin und Resistin und stimuliert die Produktion und Sekretion von Adiponektin • positiver Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (Verbesserung des Lipidprofils, Senkung des Blutdruckes, Verbesserung der Fibrinolyse, Normalisierung endothelialer Dysfunktionen, Vasodilatation, antiinflammatorische Wirkung)

2.8 ZIMT

2.8.1 GESCHICHTE UND VERWENDUNG VON ZIMT

Zimt (*Cinnamomum spec.*) zählt zu den ältesten bekannten und mit am häufigsten verwendeten Gewürzen. Chinesischer Zimt (*Cinnamomum Cassia*) wurde bereits im ersten chinesischen Kräuterbuch des Kaisers Shen Nung (ca. 2700 v. Chr.) erwähnt [Hiller und Melzig 2003, S. 195]. Darüber hinaus wurde Zimt von den Chinesen, die Zimt mit Langlebigkeit in Verbindung brachten, schon vor über 4000 Jahren als Arzneipflanze verwendet [Qin et al. 2003]. Andere Hochkulturen wie das ägyptische Pharaonenreich, das alte Israel, Mesopotamien, das antike Griechenland und Rom schätzten Zimt ebenfalls sehr, weshalb Zimt schon früh zu den begehrten Exportgütern zählte [Schmidt 2004]. Als erste Zimtart gelangte chinesischer Zimt nach Europa. Neben seiner Funktion als Gewürz und Heilpflanze wurde Zimt auch für rituelle Zwecke eingesetzt. Beispielsweise benötigten die Ägypter Zimt als Bestandteil der Zubereitungen für die Mumifizierung [Schmidt 2004]. Im alten Testament (Salomo 7, Vers 16 bis 18) wurde die aphrodisierende Wirkung von Zimt beschrieben [Schmidt 2004]. Die Griechen der Antike mengten ihren Räuchermischungen in den Tempeln Zimt bei und setzten Zimt als Aphrodisiakum [Schmidt 2004] und als Wundheilungsmittel ein [Krütfeld 2002, Schmidt 2004]. Der griechische Arzt und Pharmakologe Dioskurides¹⁷ nannte Zimt eine probate Arznei gegen Husten und Katarrhe, sowie gegen Schlag- und Skorpionbisse [Mayer et al. 2002, S. 194].

Aufgrund der langen Handelswege war Zimt bis ins Mittelalter sehr teuer und diente deshalb auch als Geschenk für Fürsten und Päpste. Zu dieser Zeit stand die Verwendung als Arzneimittel bei Erkältungen, Fieber, Verdauungsbeschwerden und Menstruationsstörungen im Vordergrund [Krütfeld 2002]. In der späteren Rezept- und Kräuterliteratur des Mittelalters reichten die Anwendungsgebiete von Zimt von Sehschwäche und Schlaflosigkeit über Husten, Fieber, Herz-, Atem- und Magenbeschwerden bis hin zu Nieren-, Blasen- und Gebärmutterleiden. In der Goethezeit empfahlen die Ärzte Zimt auch zur Nervenstärkung [Mayer et al. 2002, S. 195]. Im Spätmittelalter wuchs die Beliebtheit von Zimt als Gewürz, so dass die arzneiliche Verwendung mehr und mehr in den Hintergrund trat. Im 19. Jahrhundert gewann Zimt auch wieder als Arzneimittel bei gastrointestinalen Beschwerden an Bedeutung.

¹⁷ Dioskurides (1 Jh. n. Chr.) wirkte in Rom und fasste erstmals die Grundzüge der pflanzlichen Arzneimittellehre in dem Buch „Materia Medica“ zusammen. Hierbei handelt es sich um ein Standardwerk mit einer ausführlichen Beschreibung von ca. 600 Kräutern, das einen maßgeblichen Einfluss auf die abendländische Medizin hatte und eine wichtige Quelle für die Botanik der Antike ist. Es behielt bis weit ins 17. Jh. seine Gültigkeit.

Mitte des 20. Jahrhunderts zeigten sich in pharmakognostischen Untersuchungen für Zimt unter anderem antibakterielle und fungistatische, Krampf lösende, entzündungshemmende und antioxidative Eigenschaften. Monographierte Anwendungen von Zimt als Arzneimittel finden sich für Appetitlosigkeit, dyspeptische Beschwerden wie leichte krampfartige Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl und Blähungen in einer Tagesdosis von 2 - 4 g Droge (Zubereitungen entsprechend) bzw. 0,05 - 0,2 g ätherischem Öl [Kommission E 1990, WHO 1999, S. 100, 102].

Erst vor ca. 16 Jahren wurde eine bis dahin unbekannte Eigenschaft des Zimtes wissenschaftlich beschrieben, nämlich dessen positiver Einfluss auf den Glucosestoffwechsel [Bailey und Day 1989, Khan et al. 1990, Berrio et al. 1992] (siehe Kap. 2.8.3).

In der heutigen Zeit ist der Gewürzsektor das Hauptanwendungsgebiet für Zimt. Danach folgen Aromen- und Heilmittelindustrie. Des Weiteren wird Zimt in der Süß- und Backwarenindustrie, bei der Herstellung von Obsterzeugnissen, der Bereitung von Getränken und der Aromatisierung von Spirituosen [Täufel et al. 1993, S. 884-885] sowie in Kaugummis verwendet. In der Kosmetik dient Zimt als Zusatz zu Zahnpasten, Mundwässern, Parfums, Seifen und Lippenstiften [Ph. Eur. 2002].

2.8.2 DIE PFLANZE *CINNAMOMUM CASSIA* BLUME

Als „Zimt“ bezeichnet man die getrocknete Sekundärrinde (bei Ceylonzimt) oder die getrocknete Primär- und Sekundärrinde (bei Cassiazimt) von Stämmen, Ästen oder Schösslingen verschiedener immergrüner Bäume der Gattung *Cinnamomum* Schaeffer, die zur Familie der Lorbeergewächse (*Lauraceae*) gehört [Täufel et al. 1993, S. 884].

Die Gattung *Cinnamomum* umfasst ca. 275 Arten [Melchior und Kastner 1974, zitiert nach Ehlers et al. 1995], von denen die folgenden vier Arten als Gewürzpflanzen zu den wichtigsten Handelssorten zählen [Hänsel und Sticher 2004, S. 625]:

- *Cinnamomum ceylanicum* NEES (Synonym: *C. verum* J.S.PRESL)
- *Cinnamomum aromaticum* NEES (Synonym: *C. cassia* BLUME)
- *Cinnamomum burmanii* BLUME
- *Cinnamomum loureirii* NEES

Da die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Interventionsstudie mit einem wässrigen Extrakt aus *Cortex Cinnamomi cassiae* durchgeführt wurde, soll in diesem Kapitel lediglich auf die Zimtart *Cinnamomum cassia* BLUME (Synonym: *Cinnamomum aromaticum* NEES) näher eingegangen werden.

Im deutschen Sprachraum werden für *Cinnamomum cassia* unter anderem die Bezeichnungen chinesischer Zimt, Chinazimt, chinesischer Zimtbaum, Kassiazimt, Kassiarinde, Kassie und China Cassia verwendet [Täufel et al. 1993, S. 885, Hiller und Melzig 2003, S. 195]. In englischsprachigen Ländern findet man *Cinnamomum cassia* auch unter den Bezeichnungen Cassia, Cassia bark, Cassia-bark tree, Chinese cinnamon, Chinese-cassia, Saigon cinnamon, Bastard cinnamon. Darüber hinaus listet die WHO-Monographie [WHO 1999, S. 95] eine Reihe volkstümlicher Namen wie beispielsweise Annan cinnamon, cassia lignea, ching hua yu-kuei, daklchini, guipi, guizhi, kannan keihi, kuei-chíi, lavangapatti, lurundu, rou gui, róugi, saleekha, taj, toko keihi auf.

2.8.2.1 HERKUNFT UND ANBAU

Cinnamomum cassia ist ein immergrüner, dicht belaubter Baum, der eine Höhe bis zu 10 Metern erreicht. Er gedeiht in tropischen und subtropischen Regionen und ist in den südlichen Regionen Chinas, Burma, Laos, Vietnam und Hinterindien beheimatet [Ph. Eur. 2002]. Heutzutage wird Zimt in Indien, Südchina, Vietnam, Burma, Sumatra, Java und Japan kultiviert [Täufel et al. 1993, S. 885]. Zimt wird seit der Mitte des 18. Jahrhunderts als Plantagenkultur angebaut. Bevorzugt werden die Pflanzen in der Nähe von Gewässern angepflanzt [Mayer et al. 2002, S. 195]. Nach zwei- bis dreijähriger Kulturzeit werden die Stämme der aus den Samen gezogenen Pflanzen ca. 50 cm über dem Boden abgeschnitten, damit sich auf den Stümpfen Schösslinge bilden können [Mayer et al. 2002, S. 195, Hänsel und Sticher 2004, S. 624]. Die Pflanzen werden durch regelmäßigen Schnitt in gerader Wuchsform und strauchartig niedrig gehalten, wodurch die Ernte erleichtert wird.

2.8.2.2 BESCHREIBUNG DER DROGE CORTEX CINNAMOMI CASSIAE

Unter der Droge *Cortex Cinnamomi cassiae* versteht man die getrocknete, von der groben Korkschicht befreite Ast- und gelegentlich Stammrinde von *Cinnamomum cassia* [Kommission E¹⁸ 1990]. Die Ganzdroge besteht entweder aus Rindenstücken oder aus einfachen röhrenförmigen Stangen mit einer Länge von 30 - 40 cm, einem Durchmesser von 3 - 10 cm und einer Wandstärke von 0,2 - 0,8 cm. Die leicht rissige, graubraune Außenseite besitzt unregelmäßige feine Falten, querlaufende erhöhte Lentizellen (Atemporen) sowie manchmal grau-weißliche Streifen. Teilweise sind unscheinbare Narben von Blättern oder

¹⁸ Bei der "Kommission E" handelt es sich um ein Expertengremium, das im Auftrag des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) in den Jahren 1978 - 1995 das weltweit vorhandene wissenschaftliche Erkenntnismaterial von 378 Pflanzen und Pflanz Zubereitungen bewertete und ihr Votum in Monographien veröffentlichte. Eine "Monographie" umfasst die Beschreibung einer Pflanze bezüglich Beschreibung der Droge, Inhaltsstoffen, Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen, Dosierung, Art der Anwendung und Wirkungen.

seitlichen Trieben zu erkennen. Die rötlichbraune Innenseite der Rinde ist dunkler als die Außenseite und weist eine feine Längsstreifung auf. Beim Ankratzen der Rinde tritt eine Ölspur auf. Die Beschaffenheit der Rinde ist hart und brüchig [WHO 1999, S. 97]. Im Unterschied zum Ceylon-Zimt ist die chinesische Zimtrinde dicker und weist Korkzellen auf [Czygan 1997, S. 155].

Der Bruch ist kurz, ungleichmäßig und faserig. Die äußere Schicht des Bruches ist braun und relativ rau, die innere Schicht rötlichbraun und ölig. Die Linie zwischen diesen beiden Schichten ist gelblichbraun [WHO 1999, S. 97].

Der Geruch ist aromatisch und charakteristisch, der Geschmack charakteristisch, etwas schleimig, leicht süßlich und aromatisch [Köhler 1887, S. 78, WHO 1999, S. 97]. Aufgrund des höheren Gerbstoffgehaltes von *Cinnamomum cassia* gegenüber *Cinnamomum ceylanicum*, schmeckt *Cinnamomum cassia* herber als *Cinnamomum ceylanicum*, der als die feinste Zimtart gilt [Köhler 1887, S. 77, Täufel et al. 1993, S. 885].

2.8.2.3 GEWINNUNG DER DROGE CORTEX CINNAMOMI CASSIAE

Die Rinde wird von zwei bis drei Zentimeter dicken Zweigen etwa sechsjähriger Bäume gewonnen oder von etwa zweijährigen Wurzelschösslingen älterer Pflanzen. Bei der Ernte werden die Zweige von *Cinnamomum cassia* bis zum Stumpf zurückgeschnitten und entlaubt. Die Rinde wird durch Längs- und Rundsnitte in Form von Halbröhren abgelöst. Die geernteten ca. 1 m langen Rindenstücke werden meist nur oberflächlich vom äußeren Korkmantel befreit und getrocknet. Beim Trocknen verfärbt sich die ursprünglich helle Rinde durch enzymatische Umwandlungen braunrot (Phlobaphenbildung aus reichlich vorhandenen Catechinen) [Hänsel und Sticher 2004, S. 624]. Die borkige Rinde rollt sich nur einseitig ein und wird nicht zu ‚quills‘ zusammen geschoben, wie dies sonst bei der Zimtverarbeitung üblich ist. Um feinere Cassia-Qualitäten zu erhalten, wird die oft flechtenbewachsene, gerbstoffhaltige Borke abgeschält. Die Qualität wird nach der Dicke der Rinde beurteilt, wobei eine dünnere Rinde eine höhere Qualität bedeutet [Täufel et al. 1993, S. 885]. Im Handel wird chinesischer Zimt in Stücken oder in Form von Röhren sowie als Pulver angeboten.

2.8.2.4 INHALTSSTOFFE CORTEX CINNAMOMI CASSIAE

Hauptbestandteil von *Cortex Cinnamomi cassiae* ist das ätherische Öl (1 – 4 %). Dieses besteht zu 75 – 90 % aus ungesättigtem aromatischem Zimtaldehyd (trans-Form) und zu etwa 10 – 11 % aus dem entsprechenden o-Glucosid (o-Methoxyzimtaldehyd). Darüber hinaus sind 32 weitere Verbindungen bekannt, die nur in geringer Konzentration im ätherischen Öl vorkommen [Committee for veterinary medical products 2000]. Dazu gehören unter anderem weitere Phenylpropane (u.a. Zimtalkohol, Zimtsäure, Cinnamylacetat) sowie

verschiedene Mono- und Sesquiterpene (Linalool, Phellandren, Pinen, Caryophyllen) [Hänsel und Sticher 2004, S. 625]. Während im ätherischen Öl von *Cinnamomum ceylanicum* 10 % Eugenol enthalten sind, kommt Eugenol in *Cinnamomum cassia* nur in Spuren vor. Im Gegensatz dazu wurden Coumarine (0,45 %) in *Cinnamomum cassia*, nicht aber in *Cinnamomum ceylanicum* gefunden [WHO 1999, S. 100]. Ferner enthält *Cortex Cinnamomi cassiae* die Diterpene Cinnzeylanol und Cinnzeylanin sowie die Diterpenderivate Cinn cassiol A – E, die als Aglykone oder glykosidisch gebunden vorliegen. Es wurden zudem verschiedene Phenolcarbonsäuren (Hydroxybenzoe- und Hydroxyzimtsäuren) wie Ferulasäure, Salicylsäure, Vanillinsäure und Syringasäure identifiziert [Committee for veterinary medical products 2000]. Zusätzlich weist *Cortex Cinnamomi cassiae* 4 - 5 % Schleimstoffe, Lignane und Gerbstoffe (Catechine, Epicatechine, Procyanidine) auf [Committee for veterinary medical products 2000, Hiller und Melzig 2003, S. 195]. Ferner ist das Vorkommen der Mineralstoffe und Spurenelemente Kalium, Calcium, Eisen, Mangan [Mino und Ota 1990] und Chrom (65 ng/g) [Khan et al. 1990] erwähnenswert.

In den wässrigen Extrakten aus Zimtrinde verschiedener Zimtarten sind Polyphenolpolymere enthalten, die in vitro potentiell insulinmimetisch wirksam waren [Anderson et al. 2004]. Es handelt sich um tri- und tetramere Procyanidinoligomere aus der Gruppe der Catechine bzw. Epicatechine, die überwiegend eine zweifache Verknüpfung vom Typ-A aufweisen (vgl. Kap. 2.8.3.1).

2.8.3 WIRKUNGEN VON ZIMT (*CINNAMOMUM* - ARTEN) AUF AUSGEWÄHLTE STOFFWECHSELPARAMETER BEI DIABETES MELLITUS TYP 2

Cinnamomum cassia zählt zu einer Reihe von Pflanzen, für die insulinstimulierende und insulinmimetische Eigenschaften und dadurch eine Verbesserung des Glucosemetabolismus beschrieben wurden [Bailey und Day 1989, Khan et al. 1990, Berrio et al. 1992, Imparl-Radosevich et al. 1998, Broadhurst et al. 2000, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Khan et al. 2003, Anderson et al. 2004, Verspohl et al. 2005]. In den vergangenen Jahren wurde daher in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen sowie Humanstudien der Frage nachgegangen, inwieweit eine solche Wirkung tatsächlich besteht und worauf sie möglicherweise zurückzuführen ist. Tabellarische Übersichten über die bislang publizierten In-vitro-Untersuchungen, tierexperimentellen Untersuchungen sowie Humanstudien zur Wirkung von Zimt auf den Glucosestoffwechsel finden sich im Anhang Kap. A.3.

2.8.3.1 IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN

1990 beobachtete die Arbeitsgruppe von Khan et al. in einer Untersuchung mit isolierten Rattenadipozyten, dass die Insulinaktivität durch den Zusatz von Zimtextrakt um mehr als

das dreifache gesteigert wurde [Khan et al. 1990]. Darüber hinaus fanden Khan et al. [1990], dass zwischen der insulinstimulierenden Wirkung von Zimtextrakt und der in Zimt enthaltenen Menge Chrom, welches einen entscheidenden Einfluss auf die insulinabhängigen Stoffwechselfvorgänge, insbesondere den Glucose- und Lipidmetabolismus, ausübt [Anderson 2000, Vincent 2004], keine Korrelation besteht.

In einem weiteren Experiment mit isolierten Rattenadipozyten [Berrio et al. 1992] wurde untersucht, inwieweit Serumalbumin den Einfluss von Zimt auf die Insulinaktivität verändern kann. Bei einem Anstieg der Serumalbuminkonzentration von 0,005 auf 0,1 % sank der insulinstimulierende Effekt von Zimtextrakt um das 6,5-fache ab. Wurde die Konzentration von Serumalbumin auf 2,0 % erhöht, so nahm die insulinstimulierende Wirkung von Zimtextrakt weiter ab. Demnach führte Serumalbumin zu einer konzentrationsabhängigen Senkung der insulinstimulierenden Wirkungen von Zimt. Diesen Effekt führten die Autoren darauf zurück, dass die aktiven Bestandteile des Zimtextraktes über eine Art Plasmaproteinbindung an Albumin gebunden wurden. Zusätzlich wurde an isolierten Adipozyten untersucht, inwieweit sich die Insulinaktivität durch den Zusatz unterschiedlicher Konzentrationen an Zimtextrakt und Insulin veränderte [Berrio et al. 1992]. Der insulinstimulierende Effekt nahm unabhängig von der Insulinkonzentration mit steigenden Konzentrationen des Zimtextraktes zu. Bei einer Erhöhung der Insulinkonzentration und gleich bleibenden Konzentrationen an Zimtextrakt blieb das Ausmaß des Anstieges der Insulinaktivität nahezu konstant. Des Weiteren wurde beobachtet, dass ein maximaler insulinstimulierender Effekt durch Zimtextrakt auch ohne Zusatz von Insulin erreicht wurde. Möglicherweise war die Menge an Insulin, die in den isolierten Zellen bereits vorhanden war, ausreichend, um den insulinstimulierenden Effekt von Zimt auszulösen. Darüber hinaus nahmen Berrio et al. [1992] aber auch eine insulinähnliche Wirkung für Zimt an.

1998 versuchte die Arbeitsgruppe von Imparl-Radosevich mögliche Wirkmechanismen für den insulinstimulierenden Effekt von wässrigem Zimtextrakt aufzuklären. Dazu wurden isolierte Rattenadipozyten mit unterschiedlichen Konzentrationen von Wortmannin, einem im nanomolaren Bereich wirksamen Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor (PI-3-Kinase-Inhibitor), inkubiert. Im Anschluss erfolgte in Gegenwart von Zimtextrakt oder Insulin die Messung der Insulinaktivität. Mit steigender Konzentration an Wortmannin nahm die zelluläre Antwort auf Insulin sowie auf Zimtextrakt in vergleichbarem Maße ab. Es wurde deshalb vermutet, dass die bioaktiven Verbindungen des Zimtextraktes in insulinabhängigen Zellen die PI-3-Kinase sowie Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen ähnlich wie Insulin beeinflussen. Des Weiteren bewirkte Zimt eine Hemmung der Protein-Tyrosin-

Phosphatase-1 (PTP-1), einem Rattenhomolog der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B), die den Insulinrezeptor inaktiviert. Da in Gegenwart des verwendeten Zimtextraktes keine inhibierenden Effekte auf die alkalische Phosphatase und Calcineurin beobachtet wurden, kann für den untersuchten Zimtextrakt eine spezifische Wirkung auf Protein-Tyrosin-Phosphatasen angenommen werden. Weitere In-vitro-Untersuchungen mit Enzymen zeigten, dass die bioaktiven Verbindungen des Zimtextraktes direkt die Autophosphorylierung einer trankierten Form des Insulinrezeptors stimulierten. Diese Beobachtungen führten Imparl-Radosevich et al. [1998] zum einen auf den direkten Einfluss der aktiven Zimtverbindungen auf den Insulinrezeptor zurück. Zum anderen wurden eine Verringerung der Aktivität eines Inhibitors der Insulinrezeptorkinase und dadurch eine Verstärkung des Insulinsignals in Erwägung gezogen. Als aktive Verbindungen des Zimtextraktes wurden mittels spektrometrischer Methoden konjugierte Phenolderivate identifiziert. Es wurde angenommen, dass diese Zimtverbindungen aufgrund ihrer Verwandtschaft zu Bioflavonoiden in der Lage sind, die Serinphosphorylierung von IRS-1 zu hemmen und dadurch die Insulinresistenz zu verbessern. Unklar blieb, ob eine oder mehrere aktive Zimtverbindungen für die beschriebenen Effekte verantwortlich waren [Imparl-Radosevich et al. 1998].

Broadhurst et al. [2000] zeigten ebenfalls am Modell mit isolierten Rattenadipozyten, dass sich auch in hohen Verdünnungsstufen der Zimtextraktes aus *Cinnamomum cassia* und *Cinnamomum ceylanicum* eine Verbesserung der insulinabhängigen Glucoseverwertung nachweisen ließ. Die Zugabe von Polyvinylpyrrolidon (PVP), eine Verbindung, die an aromatische Hydroxylgruppen bindet, führte zu einem 98 %-igen Verlust des insulinstimulierenden Effektes von Zimtextrakt. Broadhurst et al. [2000] folgerten daraus, dass es sich bei den für eine verbesserte Glucoseutilisation verantwortlichen Substanzen aus Zimtextrakt wahrscheinlich um polyphenolische Verbindungen handelt.

Jarvill-Taylor et al. [2001] untersuchten an 3T3-L1 Adipozyten die insulinmimetischen Eigenschaften des aus Zimt isolierten wasserlöslichen Polyphenols Methylhydroxychalkonpolymer (MHCP). Sie beobachteten, dass MHCP die Glucoseaufnahme und die Glycogensynthese in ähnlicher Weise steigerte wie Insulin. PI-3-Kinase, ein Enzym, das eine zentrale Schaltstelle für die Signaltransduktion zum Glucosetransportsystem als auch für den Signalfuss zur Regulation der Glycogensynthese zu sein scheint, wurde durch MHCP getriggert. Darüber hinaus aktivierte MHCP die Glycogensynthese und hemmte die Aktivität der Glycogensynthasekinase-3 β (GSK-3 β). Unter dem Einfluss von MHCP kam es zu einer konzentrationsabhängigen Stimulierung der Insulinrezeptorkinaseaktivität und damit zur Autophosphorylierung des Insulinrezeptors. Vermutlich wird auf diese Weise die Insulin-

signaltransduktionskaskade durch MHCP getriggert. Aufgrund dieser Ergebnisse sprachen die Autoren MHCP insulinmimetische Wirkungen zu. Auch wenn MHCP ähnliche Reaktionen auslöste wie Insulin, gab es beachtliche Unterschiede. Die Reaktion der Adipozyten auf MHCP trat im Vergleich zu Insulin mit Verzögerung auf. Die Wirkung von MHCP auf die PI-3-Kinase wurde im Gegensatz zu Insulin nur dann gehemmt, wenn die PI-3-Kinase-Inhibitoren Wortmannin bzw. LY294002 während der gesamten Versuchsdauer auf die Adipozyten einwirkten. Außerdem hemmte MHCP die endogen gebildeten GSK-3 β zu einem wesentlich höheren Grad als Insulin. Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen, dass MHCP erst in die Zelle aufgenommen werden muss, bevor es mit einem oder mehreren Enzymen, die in die Signaltransduktionskaskade eingebunden sind, reagieren kann. Des Weiteren nahmen Jarvill-Taylor et al. [2001] an, dass die Aufnahme von MHCP in die Zelle auch in vivo der einzige Mechanismus ist, um sowohl die Kinasedomäne des Insulinrezeptors zu stimulieren als auch PTP-1 zu hemmen. Die Versuchsergebnisse ließen zudem vermuten, dass MHCP in der Zelle noch eine gewisse Zeit aktiv bleibt.

Die kombinierte Behandlung der Adipozyten mit MHCP und Insulin führte in Bezug auf die Glucoseaufnahme, die Glycogensynthese und die Stimulation der PI-3-Kinase zu einem überadditiven Effekt, was auf einen Synergismus zwischen diesen beiden Substanzen schließen lässt. Auch wenn die Mechanismen noch nicht endgültig geklärt sind, könnte sich der synergistische Effekt dadurch ergeben, dass Insulin und MHCP den Signalweg über IRS und PI-3-Kinase auf unterschiedliche Weise stimulieren. Darüber hinaus könnte MHCP in der Zelle in multipler Weise wirken, zum einen durch das Auslösen insulinähnlicher Effekte über den Insulinrezeptor und zum anderen durch Einwirken auf regulierende Enzyme wie PTP-1 und GSK-3 β . Aufgrund seiner insulinmimetischen Eigenschaften schrieben Jarvill-Taylor et al. [2001] MHCP eine mögliche Bedeutung für die Behandlung der Insulinresistenz zu.

Im Rahmen von In-vitro-Untersuchungen zur insulinstimulierenden oder insulinmimetischen Wirkung von Zimt wurden aus wässrigen Extrakten unterschiedlicher Zimtarten, in erster Linie aus *Cinnamomum burmannii*, wasserlösliche Polyphenolpolymere isoliert, die den Glucosemetabolismus um annähernd das 20-fache steigerten und darüber hinaus antioxidative Eigenschaften besaßen [Anderson et al. 2004]. Die untersuchten Zimtarten unterschieden sich nicht signifikant in ihrer insulinstimulierenden Wirkung. Anderson et al. [2004] identifizierten die potentiell insulinmimetisch wirksamen Substanzen mittels nuklearmagnetresonanz-spektrometrischer Messung (NMR) und Massenspektroskopie als tri- und tetramere Procyanidinoligomere aus der Gruppe der Catechine bzw. Epicatechine. Die Mehrheit dieser Procyanidinoligomere wies eine zweifache Verknüpfung vom Typ-A auf (Abbildung 5). Die hier beschriebenen Polyphenolpolymere stimmten mit den oligomeren

Procyanidinen überein, die bereits 1986 von Morimoto et al. [1986, zitiert nach Anderson et al. 2004] im wässrigen Extrakt aus *Cinnamomum cassia* gefunden wurden.

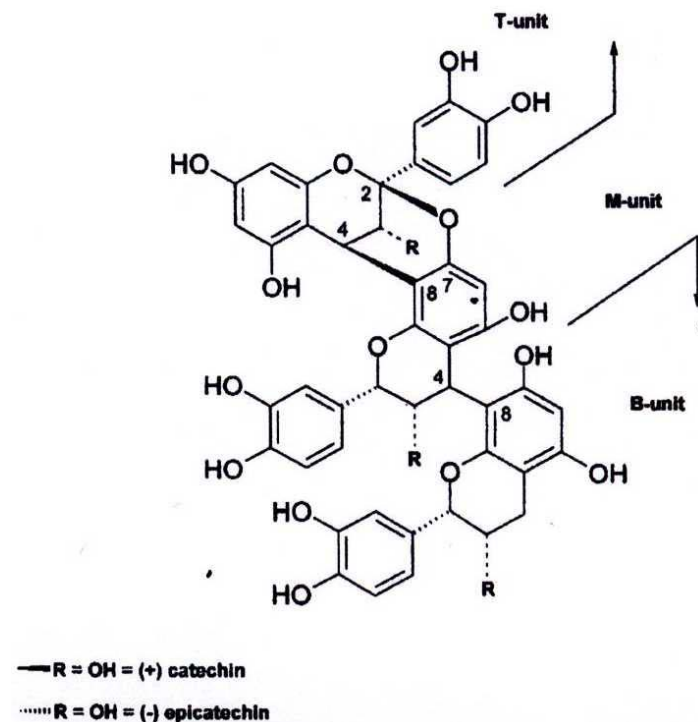


Abbildung 5: Struktur der zweifach verknüpften Procyanidinoligomere vom Typ-A [Anderson et al. 2004].

Im Zellmodell an INS-1 Zellen (insulin secreting cells) konnten Verspohl et al. [2005] durch den Zusatz von chinesischem Zimtextrakt eine konzentrationsabhängige Stimulierung der Insulinsekretion nachweisen und nahmen deshalb für Zimtextrakt insulinotrope Effekte an.

Vor kurzem untersuchten Roffey et al. [2006] an 3T3-L1 Adipozyten den Effekt unterschiedlicher Mengen (0,2; 0,3 und 0,4 mg/ml) wässrigen Zimtexttraktes (*Cinnamomum ceylanicum*) auf die Glucoseaufnahme. In Abwesenheit von Insulin stieg die Glucoseaufnahme in Adipozyten, die mit 0,2 mg/ml Zimtextrakt inkubiert wurden, im Vergleich zur Kontrolle signifikant um das ca. zweifache an. Mit zunehmender Konzentration an Zimtextrakt (0,3 und 0,4 mg/ml) war die Glucoseaufnahme schwächer ausgeprägt und unterschied sich nicht mehr signifikant von der Kontrolle. In Kombination mit geringen Mengen Insulin (0,5 nM) rief Zimtextrakt keine signifikanten Veränderungen der Glucoseaufnahme hervor. Es zeigte sich auch hier die Tendenz, dass sich die Glucoseaufnahme mit zunehmender Konzentration des Zimtexttraktes verringerte. Insgesamt bewegte sich das Ausmaß der Glucoseaufnahme für die jeweiligen Konzentrationen Zimtextrakt auf demselben

Niveau unabhängig davon, ob Insulin (0,5 nM) zugesetzt wurde oder nicht. Roffey et al. [2006] nahmen deshalb an, dass Zimtextrakt auf bestimmten Ebenen der Insulinsignalkaskade mit Insulin konkurriert. Wurde Insulin in einer Konzentration (50 nM) zugesetzt, für die sich in Vorversuchen eine maximale Stimulierung der Glucoseaufnahme in die Adipozyten ergab, erwies sich für die beiden höher dosierten Zimtextrakte (0,3 und 0,4 mg/ml) die dosisabhängige Senkung der Glucoseaufnahme als signifikant. Das Ausmaß der Glucoseaufnahme sank allerdings nicht unter die Werte, die durch die alleinige Behandlung mit Zimtextrakt erreicht wurden. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuteten Roffey et al. [2006], dass Zimtextrakt insbesondere in höheren Dosen die Kontrolle der Glucoseaufnahme in Adipozyten stärker beeinflusst als Insulin. Des Weiteren diskutierten Roffey et al. [2006] die Zusammensetzung des Zimtextraktes als Ursache für die beobachteten Effekte. Möglicherweise waren in dem verwendeten Zimtextrakt auch einige Inhaltsstoffe enthalten, die die Aktivität der insulinsensitivierenden Inhaltsstoffe hemmten.

Die Behandlung der Adipozyten mit Wortmannin (50 nM), einem irreversiblen Inhibitor der PI-3-Kinase, hemmte die durch 0,2 mg/ml Zimtextrakt induzierte Glucoseaufnahme signifikant. Zusätzlich wurde der Einfluss des o.g. Zimtextraktes in der niedrigsten Dosierung (0,2 mg/ml) auf die Sekretion von Adiponektin ermittelt. Im Vergleich zur Kontrolle senkte der Zusatz von Zimtextrakt (0,2 mg/ml) die Adiponektinsekretion signifikant. Die Adiponektinspiegel lagen in den mit Zimtextrakt behandelten Adipozyten unterhalb der Nachweisgrenze. Insgesamt wies Zimtextrakt in dieser In-vitro-Untersuchung pro- und antidiabetische Effekte auf. Einerseits wurden insulinmimetische Wirkungen bezüglich der Glucoseaufnahme in Adipozyten beobachtet, andererseits kam es zu einer Abnahme der Adiponektinsekretion.

2.8.3.2 TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

In einer In-vivo-Studie an mit Streptozotocin¹⁹ (STZ) behandelten Ratten untersuchten Onderoglu et al. [1999] die Langzeiteffekte von Ceylon-Zimtrinde auf die Glucosespiegel, auf die durch die Streptozotocingabe verursachten Gewebeschädigungen und auf hämatologische Veränderungen. Die Ratten wurden in die vier folgenden Gruppen aufgeteilt: mit STZ behandelte Kontrollgruppe, mit STZ und Zimtextrakt behandelte Gruppe, mit Zimtextrakt behandelte Gruppe, unbehandelte Kontrollgruppe. Die zwölfwöchige Infusion von Zimtextrakt (5 g Droge in 100 ml Wasser) führte in der STZ-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg der Glucosespiegel, wohingegen sich die Glucosespiegel in der nur mit Zimtextrakt behandelten

¹⁹ Streptozotocin wird üblicherweise verwendet, um künstlich Diabetes zu induzieren. Während der Metabolisierung setzt STZ Stickstoffmonoxid und Sauerstoffradikale frei, die an der Ausbildung der Dysfunktion und der Zerstörung der β -Zellen beteiligt sind [Kwon et al. 2006]. Ratten, die mit STZ behandelt werden, zeigen viele Symptome, die auch bei unkontrollierten Diabetikern auftreten [Tomlinson et al. 1992, zitiert nach Onderoglu et al. 1999].

Gruppe nicht veränderten. Während die mit STZ und Zimtextrakt behandelten Ratten leicht an Gewicht verloren, nahmen die Ratten in der nur mit Zimtextrakt behandelten Gruppe zu. Allerdings war die Gewichtszunahme in der unbehandelten Kontrollgruppe signifikant höher als in den mit Zimtextrakt behandelten Ratten. Die Gabe von Zimtextrakt führte in der STZ-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme der Werte für Aspartataminotransferase (AST/GOT), Harnstoff, Cholesteroll und Thrombozyten sowie einem leichten Anstieg der Hämoglobinwerte im Vergleich zu den Werten der nur mit STZ behandelten Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe ohne STZ-Behandlung bewirkte der Zusatz von Zimtextrakt bezüglich dieser Parameter keine signifikanten Veränderungen. Während der zwölfwöchigen Behandlung der diabetischen Ratten mit Zimtextrakt kam es zu einer Verbesserung der durch STZ induzierten Gewebeschädigungen, die entsprechende Kontrollgruppe (keine STZ-Behandlung) wies normale histologische Befunde auf. Insgesamt wies die lediglich mit Zimtextrakt behandelte Kontrollgruppe keine sichtbaren Zeichen toxischer Effekte auf. Aufgrund ihrer Ergebnisse postulierten Onderoglu et al. [1999] für Ceylon-Zimtrinde mögliche protektive Effekte bei diabetischen Komplikationen.

Anhand eines hyperinsulinämisch-euglykämischen „Clamp“-Versuches wurde der Effekt einer dreiwöchigen Verabreichung von wässrigem Zimtextrakt (30 mg/kg KG und Tag und 300 mg/kg KG und Tag) auf die Wirkung von Insulin im Vergleich zu einer mit Kochsalzlösung behandelten Kontrollgruppe untersucht [Qin et al. 2003]. Die Behandlung mit Zimtextrakt zeigte unabhängig von der Dosierung keinen Einfluss auf das Gewicht, die Nüchternglucosespiegel, die Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma und die Insulinsekretion. Die Glucoseinfusionsrate (GIR), ein Indikator für die periphere Glucoseverwertung, war in den mit 300 mg/kg KG Zimtextrakt gefütterten Ratten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant gesteigert. In der Gruppe, die 30 mg/kg KG Zimtextrakt erhielt, stieg die Glucoseinfusionsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht an.

Qin et al. [2003] untersuchten im Anschluss an dieses Experiment die Wirkung von Zimtextrakt auf den Insulinsignaltransduktionsweg anhand speziell präparierter Muskelzellen aus den Versuchstieren. Die Konzentration an IR- β , IRS-1 und PI-3-Kinase unterschied sich nicht signifikant zwischen den mit Zimtextrakt gefütterten Ratten und der Kontrollgruppe. Der Grad der Tyrosinphosphorylierung von IR- β im Skelettmuskel war in der Zimtgruppe signifikant stärker ausgeprägt. Vergleichbare Tendenzen zeigten sich für die Tyrosinphosphorylierung von IRS-1 und die Assoziation zwischen IRS-1 und PI-3-Kinase.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass die orale Gabe von Zimtextrakt dosisabhängig die Glucoseverwertung und die Insulinsensitivität der peripheren Gewebe verbesserte. Zusätzlich bewirkte Zimtextrakt eine Steigerung der Tyrosinphosphorylierung

von IR- β , IRS-1 sowie eine Verstärkung der Assoziation zwischen IRS-1 und PI-3-Kinase, was eine erhöhte Aktivität der PI-3-Kinase zur Folge haben könnte. Eine gleichzeitig erhöhte Konzentration dieser Proteine in den Muskelzellen wurde nicht gefunden. Die Verbesserung der peripheren Glucoseutilisation durch Zimtextrakt führten Qin et al. [2003] auf die Stimulierung der Insulinsignaltransduktionskaskade im Skelettmuskel zurück.

In einem weiteren Experiment untersuchten Qin et al. [2004] den Einfluss einer dreiwöchigen Supplementierung von Zimtextrakt (300 mg/kg KG und Tag) auf die Glucoseverwertung von mit Fructose²⁰ gefütterten Ratten. Als Kontrollgruppen dienten Ratten, die nur mit Fructose bzw. nur mit normaler Nahrung gefüttert wurden. Der Zusatz von Zimtextrakt bewirkte bei den mit Fructose gefütterten Ratten keine Veränderung des Gewichts, der Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma sowie der Nüchtern-glucose- und Insulinspiegel. Im hyperinsulin-ämisch-euglykämischen „Clamp“-Versuch erhöhte Zimtextrakt die Glucoseinfusionsrate signifikant gegenüber den nur mit Fructose gefütterten Ratten. N-Monomethyl-L-Arginin, ein Stickstoffmonoxidsynthase-(NOS)-Inhibitor, senkte diesen Effekt um annähernd 50 %. Bei den normal ernährten Ratten veränderte N-Monomethyl-L-Arginin die Glucoseinfusionsrate nicht signifikant. Demnach scheint der Anstieg der Stickstoffmonoxid²¹-(NO)-Synthese nach der Verabreichung von Zimtextrakt einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Insulinresistenz bei den mit Fructose gefütterten Ratten zu leisten. Die drei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Gehaltes an IR- β , IRS-1 und PI-3-Kinase im Skelettmuskel nicht voneinander. Dennoch trat unter dem Zusatz von Zimtextrakt eine signifikante Verbesserung der insulinstimulierten Tyrosinphosphorylierung von IR- β , IRS-1 und der Assoziation zwischen IRS-1 und PI-3-Kinase auf. Nach Ansicht von Qin et al. [2004] könnte die frühzeitige Gabe von Zimtextrakt durch die Aktivierung der Insulinsignaltransduktionskaskade und durch eine mögliche Steigerung der NO-Synthese im Skelettmuskel vor der Entwicklung einer Insulinresistenz schützen.

²⁰ Für die Einnahme von Fructose in hohen Konzentrationen über mehrere Tage wurde eine Verschlechterung der Insulinsensitivität beschrieben [Beck-Nielsen et al. 1980]. Bei gesunden und hyperglykämischen Männern führte eine Ernährung, bei der mehr als 15 % der Energie aus Fructose stammte, zu erheblichen Veränderungen im Glucosemetabolismus [Hallfrisch et al. 1983]. In Tierstudien wurde ebenfalls beobachtet, dass hohe Konzentrationen an Fructose eine Insulinresistenz im Skelettmuskel und in der Leber hervorriefen [Lee et al. 1994, Bezerra et al. 2000].

²¹ Ergebnisse aus verschiedenen Studien weisen darauf hin, dass in mit Fructose gefütterten Ratten die NO-Synthese im Endothel verringert ist [Kashiwagi et al. 1999, Shinozaki et al. 1999]. Die Langzeiteinnahme von Fructose scheint in Abhängigkeit von NO die Entwicklung einer verminderten Insulinantwort zu induzieren [Damiano et al. 2002].

Verspohl et al. [2005] untersuchten vor kurzem die Wirkung von chinesischer Zimtrinde (*Cortex Cinnamomi cassiae*) und Ceylon-Zimtrinde (*Cortex Cinnamomi ceylanici*) auf den Verlauf der Glucose- und Insulinspiegel von Ratten. Nach Verabreichung eines wässrigen Extraktes aus chinesischer Zimtrinde (5,29 mg/kg KG) stiegen die Insulinspiegel wesentlich stärker an als nach Verabreichung eines wässrigen Extraktes aus Ceylon-Zimtrinde (5,96 mg/kg KG). Erhielten die Ratten anstelle von chinesischem Zimtextrakt eine annähernd vergleichbare Menge an chinesischer Zimtrinde (85,7 mg/kg KG), erhöhte die chinesische Zimtrinde die Insulinspiegel nur geringfügig schwächer als der chinesische Zimtextrakt. Im Vergleich dazu veränderte sich der Verlauf der Insulinspiegel in der mit Kochsalzlösung behandelten Kontrollgruppe nicht signifikant. In keiner der Gruppen wurde ein Einfluss auf die Blutglucosespiegel beobachtet. Auffallend war, dass sich die Glucosespiegel der mit den verschiedenen Zimtzubereitungen gefütterten Ratten im Bereich des Ausgangswertes bewegten, obwohl sich in diesen Gruppen die Konzentrationen an verfügbarem Insulin im Plasma nach der Einnahme der entsprechenden Zimtzubereitungen gegenüber dem Ausgangswert und gegenüber der Kontrollgruppe um mehr als 200 % erhöhten.

Im Glucosetoleranztest (GTT) zeigte sich für den wässrigen Extrakt aus *Cortex Cinnamomi cassiae* ein glucosesenkender Effekt [Verspohl et al. 2005]. Die Glucosespiegel stiegen bei den mit chinesischem Zimtextrakt behandelten Ratten in den ersten 15 Minuten weniger stark an als in der Kontrollgruppe und sanken innerhalb einer Stunde nahezu auf Ausgangsniveau ab, wohingegen die Glucosespiegel der Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt noch um mehr als 50 % über den Ausgangswerten lagen. Nach zwei Stunden hatten die Glucosewerte der beiden Gruppen ein vergleichbares Niveau leicht oberhalb des Ausgangswertes erreicht. Gegenüber den mit Zimtextrakt gefütterten Ratten war der Anstieg der Glucosespiegel nach 15 Minuten bei den mit Glibenclamid behandelten Ratten erheblich geringer. Die Glucosespiegel sanken in dieser Gruppe in der ersten Stunde langsamer ab als in der mit Zimtextrakt gefütterten Gruppe und erreichten nach zwei Stunden das Ausgangsniveau. Die während des GTT freigesetzten Insulinkonzentrationen zeigten einen ähnlichen Kurvenverlauf für die mit Zimtextrakt bzw. mit Glibenclamid behandelten Ratten, wobei der Anstieg der Insulinspiegel in den mit Zimtextrakt gefütterten Ratten rascher und ausgeprägter erfolgte als in der mit Glibenclamid behandelten Gruppe. In der Kontrollgruppe traten keine signifikanten Veränderungen der Insulinspiegel auf. Die Verabreichung von Zimt führte nur dann zu einer Senkung der Glucosespiegel, wenn die Ratten zuvor einer Glucosebelastung unterzogen wurden. Trotz der für Zimt festgestellten insulinotropen Eigenschaften beobachteten Verspohl et al. [2005] in ihren Rattenexperimenten keine hypoglykämischen Effekte.

In einem kürzlich publizierten Tierexperiment [Kim et al. 2006] erhielten diabetische db/db Mäuse über sechs Wochen unterschiedliche Mengen wässrigen Zimtextrakt²² aus *Cortex Cinnamomi cassiae* (50, 100, 150 und 200 mg/kg KG) oder Kochsalzlösung. Das Gewicht der mit Zimtextrakt gefütterten Tiere veränderte sich nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sowohl die Nüchternglucosespiegel als auch die postprandialen Glucosespiegel, gemessen zwei Stunden nach einem oralen Glucosetoleranztest, sanken in den Zimtgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ab. Der glucosesenkende Effekt war in der Gruppe, die die höchste Dosis an Zimtextrakt erhielt, am stärksten ausgeprägt. Die Abnahme der Glucosespiegel erreichte nach zwei Wochen ihr Maximum. In den anschließenden vier Wochen blieben die Glucosewerte nahezu konstant. Die Insulinspiegel und HDL-Cholesterolverte stiegen in der Zimtgruppe (200 mg/kg KG) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant an, während die Triglyceridwerte und die Aktivität der intestinalen α -Glucosidasen signifikant, die Gesamtcholesterospiegel leicht abnahmen. Kim et al. [2006] nahmen an, dass die Regulierung der Glucose- und Lipidwerte bei diabetischen Mäusen auf die insulinpotenzierende Wirkung im Serum oder eine gesteigerte Insulinsekretion durch Zimtextrakt zurückzuführen ist. Einen weiteren Beitrag zur glucosesenkenden Wirkung von Zimtextrakt könnte die herabgesetzte Aktivität der intestinalen α -Glucosidasen leisten, da diese zu einer Verzögerung der Resorption von Kohlenhydraten im Dünndarm führt und damit einen raschen Anstieg der postprandialen Glucosespiegel verhindert.

Kwon et al. [2006] untersuchten die antidiabetische Aktivität eines wässrigen Zimtextraktes²³ aus *Cortex Cinnamomi cassiae* an mit Streptozotocin behandelten Mäusen bzw. einer unbehandelten Kontrollgruppe. Bevor die Mäuse die STZ-Injektion erhielten, wurden sie über 7 Tage mit unterschiedlichen Mengen Zimtextrakt gefüttert (100, 250 und 500 mg/kg KG). Während die nur mit STZ behandelten Mäuse Blutglucosespiegel im diabetischen Bereich aufwiesen, lagen die Glucosespiegel der zusätzlich mit Zimtextrakt vorbehandelten STZ-Mäuse signifikant niedriger und blieben im Normalbereich. Die Senkung der Glucosespiegel durch Zimtextrakt erwies sich als dosisabhängig, wobei in der Gruppe mit der höchsten Dosierung die stärkste Abnahme beobachtet wurde. Bei Mäusen, die nur Zimtextrakt erhielten, zeigte sich kein Effekt auf die Glucosespiegel. Die Plasmainsulinspiegel fielen in der STZ-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ab. Wurde die STZ-Gruppe mit

²² Bei der Herstellung des Extraktes wurden aus 1 kg *Cortex Cinnamomi cassiae* 80 mg Trockenextrakt gewonnen (DEV 12,5:1; Auszugsmittel: Wasser). Der Zimtextrakt enthielt 5 % Zimtaldehyd.

²³ Bei der Herstellung des Extraktes wurden 200 g getrocknete *Cortex Cinnamomi cassiae* mit 1800 ml Wasser versetzt, 2 Stunden erhitzt und nach der Filtration auf 200 ml eingengt. Der so gewonnene Extrakt wog 7,03 g.

Zimtextrakt vorbehandelt, so ergab sich lediglich eine geringfügige dosisabhängige Abnahme der Plasmainsulinspiegel gegenüber der Kontrollgruppe. Die geringste Senkung der Insulinspiegel trat in der Gruppe auf, die die höchste Dosierung des Zimtextraktes erhielt. Der wässrige Zimtextrakt erwies sich somit als protektiv gegenüber den durch Streptozotocin induzierten β -Zellschädigungen.

In einem weiteren Tierexperiment wurde die Wirkung der Verabreichung eines wässrigen Zimtextraktes aus *Cortex Cinnamomi ceylanici* über 45 Tage auf den Glucosemetabolismus von Ratten untersucht [Kannappan et al. 2006]. Dazu wurden die Ratten in fünf Gruppen mit jeweils sechs Tieren eingeteilt: Kontrollgruppe, Kontrollgruppe und Zimtextrakt (entsprechend 80 mg Zimtpulver/kg KG), mit Fructose gefütterte Ratten, mit Fructose und niedrigdosiertem Zimtextrakt (entsprechend 8 mg Zimtpulver/kg KG) gefütterte Ratten, mit Fructose und hochdosiertem Zimtextrakt (entsprechend 80 mg Zimtpulver/kg KG) gefütterte Ratten. Die Werte für die Parameter Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, HbA_{1c}-Wert und HOMA-Index waren am Ende der Untersuchung in den mit Fructose gefütterten Ratten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die zusätzliche Gabe von hochdosiertem Zimtextrakt bewirkte bei den mit Fructose gefütterten Ratten eine Senkung der o.g. Parameter auf ein Niveau, das annähernd den normalen Werten entsprach, und führte zu einer Verbesserung der Glucosetoleranz und Insulinsensitivität. Die Verabreichung des niedrigdosierten Zimtextraktes zeigte bei den mit Fructose gefütterten Ratten keine signifikanten Effekte. Aufgrund der Ergebnisse postulierten Kannappan et al. [2006] für Zimt eine positive Wirkung bei der Behandlung der Insulinresistenz.

2.8.3.3 HUMANSTUDIEN

Inzwischen liegen auch erste Humanstudien zur Wirkung von Zimt auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel vor. Diese Untersuchungen waren allerdings sehr unterschiedlich angelegt und sind mit Blick auf Studienkollektiv und Studiendesign differenziert zu bewerten (vgl. Kap. 5.1 und 5.2).

Bis vor kurzem lag nur eine randomisierte, placebokontrollierte Untersuchung zur Wirkung von Zimt bei Typ-2-Diabetikern vor. In dieser Untersuchung mit 60 pakistanischen Typ-2-Diabetikern (30 Männer und 30 Frauen gleichmäßig verteilt auf Verum- und Placebogruppe, Alter $52,2 \pm 6,32$ Jahre) zeigte sich, dass die Einnahme von 1 g, 3 g oder 6 g chinesischem Zimtpulver (*Cinnamomum cassia*) über 40 Tage innerhalb der jeweiligen Zimtgruppe zu einer signifikanten Abnahme der Nüchternblutzuckerspiegel (18 – 29 %), der Serumkonzentrationen der Triglyceride (23 – 30 %) und des Gesamtcholesterols (12 – 26 %) führte. Die Blut-

spiegel des LDL-Cholesterols sanken in den Gruppen, die entweder 3 oder 6 g Zimtpulver einnahmen, signifikant ab (7 – 27 %) [Khan et al. 2003]. Während sich die HDL-Cholesterolspiegel in der 1 g- und 6 g-Gruppe innerhalb der 40-tägigen Interventionsphase nicht signifikant veränderten, nahmen die HDL-Werte in der 3 g-Gruppe nach 20 Tagen signifikant ab. In der Placebogruppe traten keine signifikanten Veränderungen auf.

In einer vor kurzem publizierten placebokontrollierten, doppelblinden Interventionsstudie wurde der Einfluss von chinesischem Zimtpulver (*Cinnamomum cassia*) auf verschiedene Messgrößen zur Beurteilung der Glucosehomöostase (Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, HbA_{1c}-Wert), auf die Insulinsensitivität, die orale Glucosetoleranz und das Lipidprofil bei 25 postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen (Alter 62,9 ± 1,5 Jahre, BMI 30,4 ± 0,9 kg/m²) untersucht [Vanschoonbeek et al. 2006]. Die Ergebnisse dieser niederländischen Studie zeigten, dass die Einnahme von 1,5 g Zimtpulver/ Tag über einen Interventionszeitraum von sechs Wochen nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Nüchtern-glucosewerte, der Insulinspiegel oder der Insulinresistenz gemessen als HOMA-Index „HOMA-IR“ führten. Die HbA_{1c}-Werte, die vor Studienbeginn in der Verumgruppe bei 7,4 ± 0,3 % und in der Placebogruppe bei 7,1 ± 0,2 % lagen, stiegen im Laufe der sechswöchigen Behandlungsphase minimal an. Bezüglich der Nüchtern-glucosespiegel, die zu Studienbeginn in der Verumgruppe bei 8,37 ± 0,59 mmol/l und in der Placebogruppe bei 8,28 ± 0,33 mmol/l lagen, war in der Verumgruppe (7,91 ± 0,71 mmol/l) im Laufe der Interventionsphase eine geringfügig stärkere, nicht signifikante Abnahme der Werte zu verzeichnen als in der Placebogruppe (8,07 ± 0,36 mmol/l). Die Insulinspiegel fielen im Interventionsverlauf in der Placebogruppe stärker ab als in der Verumgruppe, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Die Insulinresistenz gemessen als HOMA-IR verbesserte sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Auch die mit Hilfe des oralen Glucosetoleranztestes ermittelten Indizes „composite whole-body insulin sensitivity index“ (ISIcomp) und „oral glucose insulin sensitivity“ (OGIS) zur Beurteilung der Insulinresistenz wurden durch die Supplementierung mit Zimtpulver nicht signifikant verändert. Bei den wichtigsten Parametern des Lipidprofils Gesamt-Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol und Triglyceride ließen sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen feststellen. Vanschoonbeek et al. [2006] schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine Supplementierung mit 1,5 g Zimt/ Tag bei postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen weder zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität bzw. der oralen Glucosetoleranz noch zu einer Veränderung des Lipidprofils führte. Einen für Zimt angenommenen positiven Effekt auf die Regulation der Stoffwechsellage bei Typ-2-Diabetikern sahen Vanschoonbeek et al. [2006] deshalb als noch nicht erwiesen an.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 ZIEL DER INTERVENTIONSSTUDIE

Hauptziel dieser Interventionsstudie war es, den Einfluss eines wässrigen Zimtextraktes auf den **Glucosestoffwechsel** bei nach etablierten Kriterien behandelten, aber nicht insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern²⁴ zu untersuchen. Um die Auswirkungen des Supplementes auf den Glucosestoffwechsel ermitteln zu können, wurden verschiedene Blutparameter vor und nach einer viermonatigen Interventionsphase gemessen. Die Beurteilung des Effektes von wässrigem Zimtextrakt erfolgte anhand der folgenden Zielvariablen, wobei als Hauptzielparameter die Senkung des HbA_{1c}-Wertes definiert wurde:

- Glykiertes Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) (Hauptzielparameter)
- Nüchternglucose
- Nüchterninsulin
- Relativer Insulinresistenzindex (HOMA-Index)

Weiterhin wurde untersucht, welche Auswirkungen sich aus der Supplementierung des wässrigen Zimtextraktes auf die **metabolische Aktivität des Fettgewebes** ergaben. Hierfür wurden folgende Zielparameter bestimmt:

- Adiponektin
- Resistin

Darüber hinaus waren verschiedene Subgruppenanalysen geplant. Insbesondere sollte untersucht werden, inwieweit sich der Einfluss von wässrigem Zimtextrakt unterschiedlich bei den folgenden Subgruppen auswirkte:

- Geschlecht
- Therapieformen des Typ-2-Diabetes
- Höhe der Nüchternglucosespiegel und HbA_{1c}-Werte

Im Rahmen der Studie wurden zusätzlich die Effekte des wässrigen Zimtextraktes auf verschiedene Lipidparameter ermittelt. Da diese nicht Gegenstand dieser Arbeit waren, sei hier nur kurz angemerkt, dass sich bei den Lipidwerten keine Änderungen ergaben.

²⁴ Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird nachfolgend bei allen Begriffen jeweils nur die männliche Form angegeben, gemeint sind aber in der Regel jeweils Frauen und Männer gleichermaßen. Falls sich ein Begriff nur auf Männer oder Frauen bezieht, wird dies explizit erwähnt.

Neben der Frage nach der Wirkung des wässrigen Zimtextraktes wurde auch die Frage nach der **Verträglichkeit** und **sicheren Anwendung** des Supplements beleuchtet. Hierzu wurden im Rahmen der Blutabnahmen relevante Parameter zur Überprüfung der Leber- und Nierenfunktion sowie bestimmte Parameter des Gerinnungssystems gemessen und auf Veränderungen während des Interventionszeitraumes untersucht. Unerwünschte Ereignisse, die während des Interventionszeitraumes auftraten, wurden entsprechend in einer Datenbank dokumentiert. Die Verträglichkeit des Supplementes wurde bei der Abschlussuntersuchung mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt. Da die Frage nach der Verträglichkeit des Zimtextraktes nicht Thema dieser Arbeit ist, wird auf diesen Punkt nicht weiter eingegangen.

Darüber hinaus wurden anthropometrische und sozioökonomische Daten, Vitalparameter sowie Daten zu den Ernährungsgewohnheiten, zu verschiedenen Lebensstilfaktoren und zum Gesundheitsstatus bzw. zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben. Am Ende der Interventionsphase wurden zusätzlich subjektiv wahrgenommene Veränderungen hinsichtlich des allgemeinen Wohlbefindens ermittelt.

3.2 STUDIENDESIGN

Bei der Interventionsstudie handelte es sich um eine monozentrisch durchgeführte, placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie über einen Interventionszeitraum von vier Monaten. Die Studie wurde als paralleler Gruppenvergleich angelegt, d.h. die Probanden erhielten über den gesamten Interventionszeitraum je nach Gruppenzugehörigkeit entweder das Prüf- bzw. Verumpräparat (Zimtkapseln) oder das Vergleichspräparat (Placebo).

Die *Interventionsdauer* von 4 Monaten sollte einen ausreichend langen Zeitraum gewährleisten, um die durch die Supplementierung induzierten Veränderungen derjenigen Blutparameter erfassen zu können, die von der Lebensdauer der Erythrozyten (durchschnittlich 120 Tage (110-130Tage)) [Petrides 2003, S. 984] beeinflusst werden und sich somit in den zirkulierenden Erythrozyten widerspiegeln. Dies gilt insbesondere für die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes. Die HbA_{1c}-Konzentration im Blut zeigt einen linearen Zusammenhang mit den durchschnittlichen Blutglucosespiegeln in den letzten 8 - 12 Wochen [Rohlfing et al. 2002] und wird bei Diabetikern als Parameter zur Beurteilung der Güte der Stoffwechseleinstellung innerhalb dieses Zeitraumes herangezogen [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 92].

Ein längerer Interventionszeitraum erschien auch deshalb von Vorteil, weil möglicherweise durch die Studienteilnahme kurzfristig ausgelöste Veränderungen von Ernährungs- und/oder

Lebensgewohnheiten von den Probanden vermutlich nach einiger Zeit wieder durch ihre sonst alltäglichen Gewohnheiten ersetzt wurden.

Um den Effekt des wässrigen Zimtextraktes bewerten zu können, wurden die Blutwerte der Interventionsgruppe (Verumgruppe) mit denen einer Kontrollgruppe (Placebogruppe) verglichen. Durch die Einbeziehung einer Kontrollgruppe sollte sichergestellt werden, dass die Effekte des Zimtpräparates beim einzelnen Probanden eindeutig und frei vom Einfluss anderer Faktoren wie z.B. natürlicher Krankheitsverlauf, gesundheitliche Konstitution, Lebensstil oder Ernährungsgewohnheiten beurteilt werden können [Schwarz 2000, S. 197].

Vor der *Randomisierung* wurden die Studienteilnehmer nach Geschlecht und Therapieform des Typ-2-Diabetes²⁵ stratifiziert. Die Zuteilung der Probanden zu einer der Interventionsgruppen erfolgte per Losverfahren (Randomisierung) vor Beginn der Interventionsphase durch an der Studie nicht beteiligte Dritte. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass bekannte als auch unbekannte personen²⁶-, krankheits²⁷- oder behandlungsbezogene²⁸ Einfluss- und Störgrößen möglichst gleichmäßig auf die beiden Interventionsgruppen verteilt werden und ein Vergleich der Studienergebnisse zwischen den beiden Gruppen Verum und Placebo möglich ist.

Die *Verblindung* der Studienpräparate erfolgte durch an der Studie nicht beteiligte Dritte. Sowohl die Probanden als auch alle mit der Studie befassten Personen unterlagen der Verblindung. Die Zuteilung zu den Gruppen wurde erst nach Abschluss der Interventionsphase und nach Eingabe und doppelter Kontrolle aller Messwerte und Studiendaten decodiert.

²⁵ Es wurden dabei folgende vier Gruppen unterschieden: 1. Metformin, 2. Sulfonylharnstoffe oder Glinidine (Sulfonylharnstoffanaloga), 3. Kombination Metformin mit Sulfonylharnstoffen oder Glinidinen, 4. Basistherapie und/oder sonstige orale Antidiabetika.

²⁶ Zu den personenbezogenen Einflussfaktoren zählten soziodemographische, anthropometrische und prognostische Faktoren. Durch die Randomisierung sollte sichergestellt werden, dass die Interventionsgruppen bezüglich der Verteilung dieser Eigenschaften auch noch am Studienende vergleichbar sind.

²⁷ Die krankheitsbezogenen Einflussfaktoren umfassten u.a. den Schweregrad der zu untersuchenden Erkrankung, hier des Diabetes mellitus Typ 2. Die Randomisierung sollte die gleichmäßige Verteilung der unterschiedlichen Schweregrade des Typ-2-Diabetes gewährleisten.

²⁸ Unter den behandlungsbezogenen Einflussfaktoren wurden Begleitmedikationen und nichtmedikamentöse Therapieformen zusammengefasst. Die gleichmäßige Verteilung der Begleittherapien auf die beiden Interventionsgruppen sollte durch die Randomisierung erreicht werden.

3.3 RECHTLICHE ASPEKTE

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (in der aktuellen Version von Tokio, 2004, elektronische Publikation) geplant und durchgeführt. Zusätzlich fanden bei der Durchführung der Studie die Prinzipien der „Good Clinical Practice“²⁹ (GCP) Beachtung. Die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover, erteilte mit Schreiben vom 24.01.2005 ein positives Votum zur geplanten Studie.

3.4 ABLAUF DER INTERVENTIONSSTUDIE

Nachdem die Ethikkommission der Studie zugestimmt hatte, wurde Ende Januar 2005 mit der Rekrutierung der Studienteilnehmer (Screeningphase) begonnen. Studieninteressenten, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. (vgl. Kap. 3.5). An die **Screeningphase** schloss sich eine vierwöchige **Depletionsphase** sowie ein viermonatiger **Interventionszeitraum** an (Abbildung 6).

Um vergleichbare Vorbedingungen im Studienkollektiv zu schaffen und gleichzeitig sicher zu stellen, dass die beobachteten Änderungen der zu untersuchenden Blutwerte auf die Intervention zurückzuführen sind, wurden die Probanden angewiesen, mindestens vier Wochen vor dem ersten Untersuchungstermin sämtliche zimthaltigen Lebensmittel einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, Knoblauch-, Ginseng- und Bittermelonenpräparate sowie omega-3-Fettsäure-haltige Präparate und phytosterolangereicherte Lebensmittel abzusetzen (Depletionsphase) und während des gesamten Interventionszeitraumes darauf zu verzichten. Zusätzlich wurden die Probanden gebeten, sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Untersuchungsterminen nach ihren normalen Gewohnheiten zu ernähren und keinen außergewöhnlichen körperlichen Aktivitäten nachzugehen. Die Studienteilnehmer wurden angehalten, während der gesamten Studiendauer ihre normalen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten beizubehalten.

Zu Beginn und am Ende der Interventionsphase wurden die Probanden zur Erhebung der erforderlichen Studienparameter jeweils in den Morgenstunden zwischen 6.00 und 10.00 Uhr nüchtern an das Institut für Lebensmittelwissenschaft, Universität Hannover, einbestellt. Die

²⁹ Als Empfehlung der Europäischen Gemeinschaft ist „GCP“ seit dem 1. Juli 1991 als „Stand der Wissenschaft“ anzusehen und für Arzneimittelprüfungen über die Arzneimittelprüfrichtlinie für die Zulassungsbehörden rechtlich bindend. Die revidierte und zwischen der Europäischen Union, Japan und den USA entwickelte ICH-Guideline zu GCP (CPMP/ICH/135/95) löste die EU-GCP-Empfehlung im Jahr 1996 ab [Atzor und Völler 2000, S. 344].

Basisuntersuchung vor der Supplementierung, die zwischen dem 08. und 17. März 2005 durchgeführt wurde, diente der Erfassung des Ausgangsstatus der Probanden vor der Interventionsphase und wird im Folgenden als t_0 bezeichnet. Die zweite Blutabnahme und Messung der entsprechenden Parameter fand nach viermonatiger Supplementierung zwischen dem 04. und 14. Juli 2005 statt und wird als t_4 definiert. Mit der Einladung zu den beiden Untersuchungsterminen erhielten die Probanden jeweils einen Fragebogen zu ihren Ernährungs- und Lebensgewohnheiten (vgl. Kap. 3.7.1), den sie ausgefüllt zu den Untersuchungen mitbringen sollten. Die Basisuntersuchung umfasste das folgende Spektrum:

- Ausfüllen des Untersuchungsfragebogens (vgl. Kap. 3.7.1)
- Nüchternblutabnahme
- Messung von Körpergröße, Körpergewicht, Taillenumfang, Blutdruck und Puls

Am Ende der Basisuntersuchung erhielten die Probanden je nach Gruppenzugehörigkeit die für vier Monate vorbereiteten Kapseln (Verum oder Placebo) sowie einen Studienkalender zur Dokumentation der vergessenen Kapseleinnahmen.

Der Ablauf der zweiten Untersuchung entsprach im Wesentlichen dem der Basisuntersuchung. Zusätzlich wurden durch einen Fragebogen die Zufriedenheit der Probanden mit dem jeweiligen Produkt sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse ermittelt (vgl. Kap. 3.7.1).

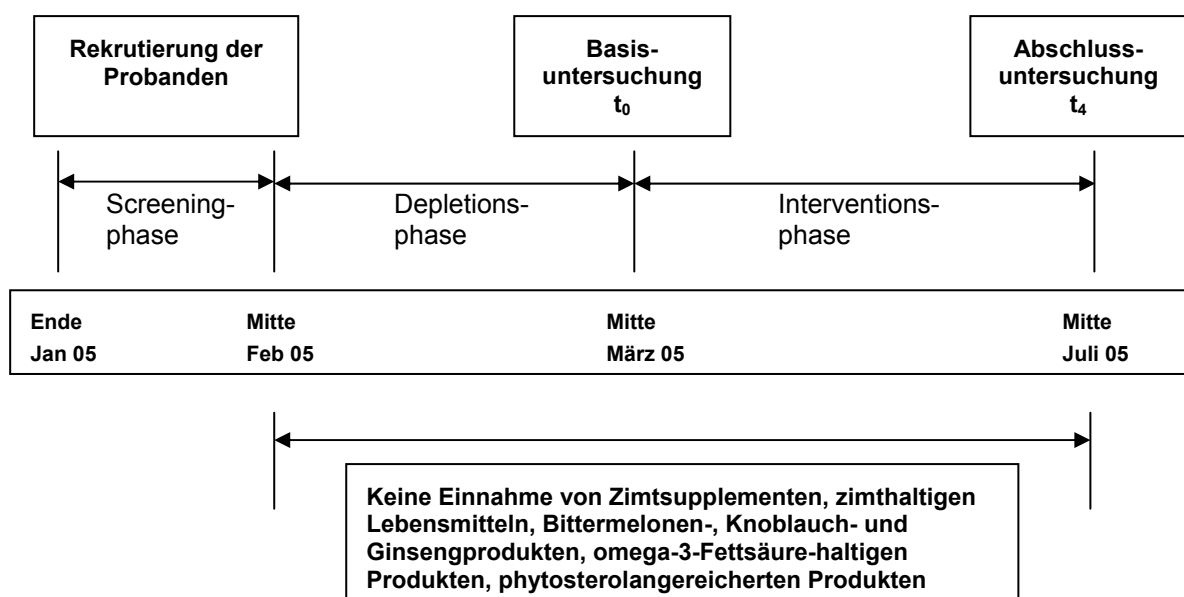


Abbildung 6: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Interventionsstudie

3.5 STICHPROBENGEWINNUNG, AUSWAHLKRITERIEN UND STICHPROBENUMFANG

3.5.1 STICHPROBENGEWINNUNG

Um ein ausreichend großes Studienkollektiv (ca. 120 Probanden) rekrutieren zu können, wurden Mitte Januar 2005 mehrfach Aufrufe zur Studienteilnahme in Tages- und Wochenzeitungen (z.B. Hannoversche Allgemeine Zeitung, Neue Presse, kostenlose Werbezeitungen) im Großraum Hannover veröffentlicht sowie über die lokalen Radiosender verbreitet. Eine Vorab-Aufklärung über Studieninhalte, -anforderungen und -risiken erhielten Studieninteressierte zunächst auf telefonischem Weg. Bei diesem Telefonat erfolgte zugleich eine erste Überprüfung der Eignung anhand der vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kap. 3.5.2). Potentiell geeignete Studieninteressenten wurden in eine Datenbank aufgenommen und erhielten per Post einen Erstfragebogen (Screening-Fragebogen, vgl. Kap 3.7.1), eine ausführliche Probandeninformation zur Aufklärung über die Studie sowie eine Einwilligungs- und Datenschutzerklärung. Die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte mit Hilfe des Screening-Fragebogens. Für die Auswahl der einzelnen Studienteilnehmer waren ausschließlich die im nachfolgenden Abschnitt aufgeführten Auswahlkriterien maßgebend. Erfüllten die Studieninteressenten die Auswahlkriterien, so wurden sie in die Studie eingeschlossen und durch Randomisierung der entsprechenden Interventionsgruppe zugeteilt.

3.5.2 KRITERIEN DER PROBANDENAUSWAHL

In die Studie wurden nur Personen eingeschlossen, die nach Aufklärung über die Studienbedingungen schriftlich in die Teilnahme (Einwilligungs- und Datenschutzerklärung) eingewilligt hatten, alle Einschlusskriterien erfüllten und keines der genannten Ausschlusskriterien aufwiesen (Tabelle 8).

Darüber hinaus mussten die Studienteilnehmer bereit sein, zimthaltige Lebensmittel einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, Knoblauch-, Ginseng- und Bittermelonenpräparate sowie omega-3-Fettsäure-haltige Präparate und phytosterolangereicherte Lebensmittel mindestens vier Wochen vor der ersten Blutentnahme abzusetzen und während des gesamten Interventionszeitraumes darauf zu verzichten.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien**Einschlusskriterien**

- Männliche und weibliche Kaukasier mit Diabetes mellitus Typ 2, Alter ab 40 Jahren
- Ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2
- Basistherapie mit nichtmedikamentösen Maßnahmen (Ernährung, Schulung, Bewegung) und/oder Behandlung mit oralen Antidiabetika
- Schriftliche Einwilligung der Probanden nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studieninhalte, -anforderungen und -risiken
- Fähigkeit und Bereitschaft der Studienteilnehmer, den Anweisungen der Studienleitung zu folgen (Einhalten der Studienbedingungen, Einnahme der Studienmedikation entsprechend der Dosierungsempfehlung, Bereitschaft für 2 Blutabnahmen, Ausfüllen entsprechender Fragebögen, etc.)

Ausschlusskriterien

- Diabetes mellitus Typ 1
- Behandlung mit Insulin
- Schilddrüsenerkrankungen
- Diagnostizierte Gerinnungsstörungen und/oder Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (z.B. Marcumar)
- Einnahme von zimthaltigen Lebens- bzw. Nahrungsergänzungsmitteln sowie sonstigen Arzneimitteln (apothekenpflichtig oder freiverkäuflich) und Nahrungsergänzungsmitteln, die geeignet sind, die Blutzuckerspiegel zu verändern (Ginseng, Bittermelone, Knoblauch)
- Gleichzeitige Therapie mit Antibiotika, Miconazol, Sulfonamiden, Isoniazid, Antikonvulsiva, Corticoiden, Zytostatika vom Cyclophosphamid-Typ, Probenecid, Adrenalin, Somatotropin, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie
- Chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Zustand nach operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt
- Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten vier Wochen
- Regelmäßige Einnahme von Laxanzien
- Eisen- oder Vitamin-B12-Mangelanämie, hämolytische Anämie
- Ausgeprägte Niereninsuffizienz
- Tumorerkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre
- Ausgeprägter Leberschaden oder andere schwerwiegende internistische Erkrankungen, insbesondere Malignome
- Psychiatrische Begleiterkrankungen, wie organische und endogene Psychosen sowie eine ausgeprägte neurotische Persönlichkeit
- Bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Zimt
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit
- Unmittelbare Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage
- Verweigerung bzw. Rücknahme der Einwilligung durch den Probanden

3.5.3 STICHPROBENUMFANG, FALLZAHLSCHÄTZUNG UND BIOMETRISCHE PLANUNG

Die Fallzahlschätzung erfolgte durch das Institut für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover. Zur Berechnung der Fallzahl wurde das Programm nQuery Advisor 5,0 verwendet.

Als Hauptzielkriterium wurde die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Beginn (t₀) und Ende (t₄) des Interventionszeitraumes gewählt. Dazu wurde die Differenz der HbA_{1c}-Werte zwischen t₀ und t₄ berechnet. Es sollte eine überlegene Wirkung entsprechend einer stärkeren Abnahme des HbA_{1c}-Wertes nach viermonatiger Intervention in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Daraus ergaben sich folgende Hypothesen:

Alternativhypothese H₁:

Durch die Gabe einer Zubereitung mit wässrigem Zimtextrakt sinkt der HbA_{1c}-Wert in der Verumgruppe stärker als in der Placebogruppe.

Nullhypothese H₀:

$$H_0 = \frac{\text{HbA}_{1c}\text{-Wert zum Zeitpunkt } t_0 - \text{HbA}_{1c}\text{-Wert zum Zeitpunkt } t_4 \text{ (Verumgruppe)}}{\text{HbA}_{1c}\text{-Wert zum Zeitpunkt } t_0 - \text{HbA}_{1c}\text{-Wert zum Zeitpunkt } t_4 \text{ (Placebogruppe)}} = 1$$

Die Überprüfung der Nullhypothese erfolgte bei Normalverteilung der Daten mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. bei schiefverteilten Daten mit Hilfe des U-Tests nach Mann-Whitney (vgl. Kap. 3.8). Der entsprechende Test wurde zweiseitig auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

Die Berechnung der erforderlichen Fallzahl für unsere Studie basierte auf den Ergebnissen der Studie von Khan et al. [2003]. Danach ergab sich eine Mindestzahl von 23 Probanden pro Gruppe. Um unvorhersehbare Unwägbarkeiten (z.B. nachträgliches Eintreten eines Ausschlusskriteriums, Rücknahme der Probandeneinwilligung, Krankenhausaufenthalt) ausgleichen zu können, wurde eine Drop-out-Rate von 20 % berücksichtigt. Die Details der Fallzahlschätzung sind im Anhang Kap. A.4 dargestellt.

3.6 STUDIENPRÄPARAT UND DOSIERUNG

Studienpräparat

Die Studienteilnehmer erhielten bei der Basisuntersuchung je nach Gruppenzugehörigkeit das entsprechende Studienpräparat für den gesamten Interventionszeitraum und wurden gebeten, die nicht verbrauchten Kapseln bzw. die angebrochenen oder nicht verbrauchten Packungen zur Abschlussuntersuchung mitzubringen.

Die **Verumkapseln** entsprachen in ihrer Zusammensetzung dem diätetischen Lebensmittel „Diabetruw[®] Zimtkapseln“ der Firma TRUW Arzneimittel Vertriebs GmbH (Gütersloh, Deutschland), das der besonderen Ernährung bei Diabetes mellitus im Rahmen eines Diätplans dient. Die Verumkapseln enthielten als Nährstoff pro Kapsel 112 mg wässrigen Zimtextrakt, entsprechend 1 g Zimtpulver, und als weitere Inhaltsstoffe mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat, Hydroxypropylmethylcellulose, rotes Eisenoxid (E 172) und Titandioxid (E 171).

Die **Placebokapseln** der Kontrollgruppe stimmten in Konsistenz, Farbe und Geruch mit dem Verumpräparat überein. Als Kapselfüllstoff wurde mikrokristalline Cellulose verwendet. Die Kapselhülle bestand wie bei den Verumkapseln aus Hydroxypropylmethylcellulose, rotem Eisenoxid (E 172) und Titandioxid (E 171).

Beschreibung des wässrigen Zimtextraktes „TC 112“

Der in den Verumkapseln verwendete wässrige Zimtextrakt „TC 112“ wurde von der Firma Finzelberg GmbH (Andernach, Deutschland) bereitgestellt. Es handelte sich um einen *Trockenextrakt aus Zimtrinde*, der nach einem standardisierten Verfahren hergestellt wurde. Als Ausgangsdroge wurde *Cortex Cinnamomi cassiae* verwendet. Das Auszugsmittel war Trinkwasser. Das durchschnittliche native Droge-Extrakt-Verhältnis³⁰ (DEV nativ) betrug 20:1, das Verhältnis Droge zu Extraktzubereitung damit 10:1. Nähere Angaben zur Beschreibung und Herstellung des Trockenextraktes finden sich im Anhang Kap. A.5.

Dosierung der Studienpräparate

Die Probanden wurden angewiesen, am Morgen nach der Basisuntersuchung mit der Einnahme von dreimal täglich 1 Kapsel mit ausreichend Flüssigkeit zu den Mahlzeiten

³⁰ Unter dem nativen Droge-Extrakt-Verhältnis versteht man das Verhältnis der Masse der eingesetzten Droge zur Masse des nach der Extraktion erhaltenen nativen (genuinen) Extraktes (ohne Einbeziehung evtl. zugesetzter technischer Hilfsstoffe). Bei dem verwendeten Zimtextrakt bedeutet ein DEV nativ von 20:1, dass aus 20 Teilen Zimtrinde 1 Teil nativer Extrakt (ohne mikrokristalline Cellulose) gewonnen wurde.

(Frühstück, Mittag- und Abendessen) zu beginnen. Die letzte Einnahme der Kapseln erfolgte am Tag vor der Abschlussuntersuchung.

3.7 ERHEBUNGSINSTRUMENTE, MATERIAL, MESSMETHODEN

3.7.1 BESCHREIBUNG DER ERHEBUNGSINSTRUMENTE

Zur Erhebung studienrelevanter Daten wurden verschiedene Fragebögen eingesetzt, die nachfolgend näher erläutert werden.

Der **Screening-Fragebogen** diente der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Darüber hinaus wurden weitere soziodemographische Daten und Angaben zur Anamnese, zum Gesundheitszustand, zu nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen sowie zur Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln erfasst.

Die Erhebung gesundheitsorientierter Daten (z.B. Rauchhäufigkeit, Alkoholkonsum, Ernährungsverhalten, körperliche Aktivität) erfolgte mit dem **Dokumentationsbogen „Ernährung und Lebensstilfaktoren“**. Um Veränderungen hinsichtlich der Ernährungs- und Lebensweise während des Studienzeitraumes erkennen zu können (z.B. saisonale Einflüsse), wurden diese Daten sowohl zu Beginn als auch am Ende der Interventionsphase erhoben. Zudem konnte verglichen werden, ob sich die Verum- und Placebogruppe diesbezüglich signifikant unterschieden. Zusätzlich wurde die aktuelle Einnahme von Arzneimitteln unter Angabe der Arzneimittelbezeichnung, Darreichungsform, Stärke und Dosierung erfasst. Mit dem zu t0 verwendeten Fragebogen wurden gleichzeitig verschiedene sozioökonomische Daten abgefragt.

Mit Hilfe des **„Untersuchungsfragebogens“** wurden an den beiden Untersuchungstagen zu t0 und t4 der aktuelle Gesundheitszustand, die Medikamenteneinnahme, die Verhaltensweisen kurz vor der Untersuchung sowie Veränderungen, die während der Depletions- oder Interventionsphase auftraten und Einfluss auf die Zielparameter haben könnten, erfasst. Zusätzlich wurden zu t4 die Zufriedenheit der Probanden mit dem jeweiligen Produkt sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse ermittelt.

3.7.2 BESTIMMUNG ANTHROPOMETRISCHER DATEN

Die **Körpergröße** wurde mit Hilfe einer Messlatte, das **Körpergewicht** mittels einer geeichten Personenwaage ermittelt. Für beide Messungen mussten die Probanden ihre Schuhe ausziehen, die übrige Kleidung konnte anbehalten werden. Zusätzlich wurde der **Body Mass Index (BMI)** ermittelt.

Die Messung des **Tailenumfanges** erfolgte am aufrecht stehenden, weitgehend entkleideten Probanden (freier Oberkörper) in leichter Expiration. Das Maßband wurde mit seitlicher Orientierung in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und oberem Beckenkamm horizontal um den Probanden gelegt [Wirth 1997, S. 23].

Für die Messung von **Puls und Blutdruck** wurde ein geeichtes, digitales Blutdruckmessgerät (Tensoval Comfort, Fa. Paul Hartmann AG, Heidenheim) verwendet. Insgesamt wurden 3 Messungen durchgeführt, die 1. Messung nach einer Ruhepause von 5 Minuten und die beiden folgenden Messungen jeweils im Abstand von 3 Minuten. Die jeweils ersten Messwerte für die Berechnung der mittleren Puls- und Blutdruckwerte wurden verworfen, da davon ausgegangen werden musste, dass es bei der ersten Messung aufgrund der psychischen Belastung in der ungewohnten Untersuchungssituation zu erheblichen Blutdruckschwankungen kommt.

3.7.3 BEURTEILUNG DER COMPLIANCE

Die Probanden galten als compliant, wenn sie regelmäßig ihre Studienmedikation einnehmen, d.h. wenn die Anzahl vergessener Einnahmen 10 % der während des gesamten Interventionszeitraumes einzunehmenden Kapseln nicht überschritt. Die Beurteilung der Compliance erfolgte durch Zählen der Menge der von den Probanden zurückgegebenen Kapseln (Ist-Anwendung) im Verhältnis zur Dosierungsempfehlung (Soll-Anwendung). Zusätzlich sollten vergessene Einnahmen während der Interventionsphase von den Studienteilnehmern in einem Studienkalender dokumentiert werden.

3.7.4 ERHEBUNG KLINISCHER BEFUNDE

Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben (Präanalytik)

Die Blutabnahmen wurden von einer approbierten Ärztin am liegenden Probanden durchgeführt. Pro Untersuchungstag wurde inklusive Rückstellproben eine Gesamtmenge von ca. 40 ml Nüchternblut mithilfe geschlossener Entnahmesysteme aus Multifly[®]-Set (21G x 3/4" TW) und S-Monovetten[®] der Firma Sarstedt (Nürnbrecht) aus der Armvene entnommen. Das so gewonnene venöse Nüchternblut wurde direkt nach der Abnahme für die extern durchgeführten Analysen präanalytisch im Labor des Instituts für Lebensmittelwissenschaft, Universität Hannover aufbereitet. Eine Ausnahme bildeten die Proben für die hämatologischen Untersuchungen, bei denen sowohl Präanalytik als auch Analytik in einem externen Labor erfolgte und die bis zum Versand kühl (+4°C) und dunkel gelagert wurden.

Für die Gewinnung von **Serum** wurde das in Monovetten mit Gerinnungsaktivator entnommene Vollblut zur Gerinnung für 20 Minuten im Kühlschrank gelagert und anschließend bei 2000 x g für 10 Minuten bei 19°C zentrifugiert.

Um das Blut für die Gewinnung von **Plasma** ungerinnbar zu machen, erfolgte die Blutabnahme mit antikoagulantienhaltigen Monovetten. Für die Bestimmung von Plasmaglukose wurde Lithiumheparinat (16 I.E. Heparin/ ml Blut) als Antikoagulans eingesetzt. Für die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen wurde als Antikoagulans Natriumcitrat (1 Teil Natriumcitrat + 9 Teile Blut) verwendet. Die Blutproben wurden direkt im Anschluss an die Blutabnahme unter den o.g. Bedingungen zentrifugiert.

Der Überstand der Plasma- und Serumproben wurde in Probengefäße überführt und bis zum Versand kühl (+4°C) und dunkel gelagert.

Für die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes wurde **EDTA³¹-Vollblut** verwendet und ebenfalls bis zum Versand kühl (+4°C) und dunkel gelagert.


Der Hauptanteil der Proben wurde noch am selben Tag zur Analyse an das Labor der Klinischen Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover im gekühlten Zustand weitergeleitet. Die weiteren Proben wurden bis zur Analyse bei der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe, bei -70°C gelagert (Versand auf Trockeneis). Zusätzlich wurden Rückstellproben (Serum, Citrat-Plasma, Heparin-Plasma) bei -70°C eingefroren.

Analysenmethoden

In Tabelle 9 sind die im Rahmen der „Zimtstudie“ erhobenen und in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Parameter aufgeführt. Die genannten Testverfahren der aufgelisteten Analysenmethoden sind im Anhang Kap. A.6 dargestellt.

³¹ Bei Ethylendiamintetraacetat (EDTA) handelt es sich um ein Antikoagulans, das sehr stabile Metallkomplexe bildet. Es wird für hämatologische Untersuchungen bevorzugt, weil es die Blutzellmorphologie wenig verändert. Außerdem wird EDTA-Plasma in der Lipoproteinanalytik eingesetzt, da es ungesättigte Fettsäuren vor der Autooxidation durch Metallkomplexierung schützt [Dörner 2003, S.10].

Tabelle 9: Untersuchungsmaterial (Probenart), Labor und Analyseverfahren der in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten klinisch-chemischen Parameter

Parameter	Bestimmungsmethode	Probenart	Laborart
Kohlenhydratstoffwechsel			
HbA _{1c} -Wert	Turbidimetrischer immunologischer Inhibierungsassay (TINIA) <i>Tina-quant</i> [®]  <i>Hemoglobin A1c II</i> , <i>Roche Diagnostics, Mannheim</i>	Vollblut (EDTA)	MHH ^a
Nüchtern-glucose	Enzymatischer Farbttest (Hexokinase-Methode) <i>Gluko-quant</i> [®] <i>Glucose/HK</i> , <i>Roche Diagnostics, Mannheim</i>	Plasma (Lithium-heparinat)	MHH ^a
Nüchterninsulin	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) <i>DSL-10-1600 ACTIVE</i> [®] <i>Insulin ELISA-Kit</i> , <i>Diagnostic Systems Laboratories. Deutschland GmbH</i> ; <i>Sinsheim</i>	Serum	BFEL ^b
HOMA-IR*	Berechnung der Insulinresistenz aus den biochemischen Parametern Nüchtern-glucose und Nüchterninsulin [Matthews et al. 1985]		
Adipozytokine			
Adiponektin	Fluoreszenzimmunoassay (sandwich immunoassay) <i>HUMAN SERUM ADIPOKINE (PANEL A) LINCOpex Kit</i> , <i>Linco Research, Inc., St. Charles, Missouri, USA</i>	Serum	BFEL ^b
Resistin	Fluoreszenzimmunoassay (sandwich immunoassay) <i>HUMAN SERUM ADIPOKINE (PANEL A) LINCOpex Kit</i> , <i>Linco Research, Inc., St. Charles, Missouri, USA</i>	Serum	BFEL ^b

^a Labor der Klinischen Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover

^b Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Institut für Ernährungsphysiologie, Standort Karlsruhe

* der HOMA-IR ist kein eigenständiger biochemischer Parameter, sondern berechnet sich nach der Formel: Nüchtern-glucose [mmol/l] x Nüchterninsulin [µU/ml] / 22,5

Qualitätssicherung

Gesetzliche Grundlage für die Qualitätssicherung bei laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen in der Heilkunde bildet u.a. die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) vom 24.08.2001 in der zuletzt geänderten Version vom 14.11.2003 (elektron. Pub.). Die im Rahmen der „Zimtstudie“ durchgeführten klinisch-chemischen Untersuchungen fanden in Übereinstimmung mit der o.g. Richtlinie statt. Bei den verwendeten Analysemethoden handelte es sich um etablierte, standardisierte und validierte biochemische Verfahren, bei denen im Rahmen der internen Qualitätssicherung entsprechende Verfahrenskontrollen mit Hilfe von Kontrollproben-Systemen durchgeführt wurden. Die verwendeten Analysemethoden waren auf ihre Zuverlässigkeit (Präzision, Richtigkeit, analytische Sensitivität

[Nachweisgrenze], Spezifität) überprüft und galten als geeignet. Zusätzlich zu der internen Qualitätssicherung fanden für die in der Routinediagnostik verwendeten Analyseverfahren externe Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen statt.

3.8 DATENERFASSUNG UND STATISTISCHE VERFAHREN

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form in eine SPSS-Datei aufgenommen und auf einem Passwort-geschützten PC gespeichert. Die Richtigkeit sämtlicher Dateneintragungen wurde durch eine doppelte Kontrolle gewährleistet.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Da die überwiegende Mehrheit der Messgrößen normalverteilt war, wurden als **statistische Kennwerte** für das Lagemaß das arithmetische Mittel (Mean) und für das Streuungsmaß die Standardabweichung (SD) angegeben.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die Überprüfung der Messwerte auf **Normalverteilung** mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test bei einer Stichprobe (Testverteilung: Normal). Betrug die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 % ($p < 0,05$), so wurde die Nullhypothese (H_0 = die gegebene Verteilung entspricht einer Normalverteilung) abgelehnt und eine Schiefverteilung der entsprechenden Daten angenommen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \geq 0,05$ wurden die Werte als hinreichend normalverteilt eingestuft.

Zur **Überprüfung von Hypothesen** wurden verschiedene Signifikanztests eingesetzt. Die Wahl des entsprechenden Testverfahrens richtete sich nach dem Skalenniveau, dem Typ der Verteilung der Messwerte sowie nach der Anzahl und dem Abhängigkeitsverhältnis der zu vergleichenden Teilgruppen (Tabelle 10). Wenn als Testverfahren der t-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet wurde, erfolgte die Beurteilung der Signifikanz unter Berücksichtigung der Gleichheit der Varianzen (Varianzhomogenität). Die Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Levene-Test geprüft. Es wurde nur dann Varianzhomogenität angenommen, wenn der Levene-Test ein $p > 0,05$ ergab. Bei Ablehnung der Varianzhomogenität wurde der t-Test für ungleiche Varianzen gewählt.

Die Nullhypothese H_0 wurde für die Testverfahren nur dann abgelehnt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ war. In diesem Fall wurde die Alternativhypothese H_1 angenommen.

Um statistisch nachweisbare Unterschiede näher charakterisieren zu können, wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Irrtumswahrscheinlichkeiten genutzt. Irrtumswahrscheinlichkeiten im Bereich $> 5\%$ bis $\leq 7\%$ ($p > 0,05$ bis $p \leq 0,07$) wurden als Trend zur Signifikanz eingestuft.

Alle Tests wurden zweiseitig auf dem Niveau $\alpha = 0.05$ durchgeführt.

Tabelle 10: Übersicht über Signifikanztests, die im Rahmen der „Zimt-Studie“ verwendet wurden, und deren Voraussetzungen

Signifikanztest	Skalenniveau der Messwerte	Verteilungstyp	Art der zu vergleichenden Gruppen	Anzahl
t-Test für abhängige Stichproben	metrisch	normalverteilt	abhängig	2
t-Test für unabhängige Stichproben	metrisch	normalverteilt	unabhängig	2
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)	metrisch	normalverteilt	unabhängig	3
Wilcoxon-Test	metrisch	nicht normalverteilt	abhängig	2
U-Test nach Mann-Whitney	metrisch	nicht normalverteilt	unabhängig	2
U-Test nach Mann-Whitney	ordinal	---	unabhängig	2
Wilcoxon-Test	ordinal	---	abhängig	2
Chi-Quadrat nach Pearson/ exakter Test nach Fisher (2-3 Merkmalsausprägungen) U-Test nach Mann-Whitney (≥ 4 Merkmalsausprägungen)	nominal	---	unabhängig	2

Tabelle 11: Signifikanzniveaus

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung ³²
$p > 0,05$	kein signifikanter Unterschied	ns
$p \leq 0,05$	signifikanter Unterschied	*
$p \leq 0,01$	hoch signifikanter Unterschied	**
$p \leq 0,001$	höchst signifikanter Unterschied	***

Falls sich bereits die Ausgangswerte eines Untersuchungsparameters zwischen der Verum- und Placebogruppe signifikant unterschieden und die entsprechenden Veränderungen dieses Parameters während der Interventionsphase (Differenz $t_0 - t_4$) zwischen den beiden Gruppen auf signifikante Unterschiede überprüft werden sollte, wurde der Einfluss der

³² In Veröffentlichungen werden zur Kennzeichnung der unterschiedlichen Signifikanzniveaus häufig die gelisteten Symbole verwendet.

Ausgangsspiegel als Störfaktor mittels **Kovarianzanalyse** in das Testverfahren einbezogen. Die Kovarianzanalyse untersucht den Einfluss von metrisch-skalierten Variablen (Kovariaten) auf eine oder mehrere abhängige, metrisch-skalierte Variablen und ermöglicht damit, den Einfluss von Störfaktoren zu kontrollieren. Zu den Voraussetzungen für die Durchführbarkeit der Varianzanalyse zählt neben der Normalverteilung der Werte die Homogenität der Varianzen. Ist die Varianzhomogenität nicht gegeben, so sollte die Signifikanzschranke bei $p=0,01$ angesetzt werden [Bühl und Zöfel 2005, S. 402f].

Um die **Korrelation** (Zusammenhang) zwischen zwei Messgrößen zu untersuchen, wurden unterschiedliche Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Wahl des entsprechenden Korrelationskoeffizienten richtete sich nach dem Skalenniveau der betreffenden Variablen, sowie bei metrischen Daten zusätzlich nach dem Verteilungstyp der Daten. Bei vorhandener Normalverteilung metrischer Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) bestimmt. Handelte es sich um nicht normalverteilte, metrische oder ordinalskalierte Messwerte, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) berechnet. Die Charakterisierung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen erfolgte nach den üblicherweise verwendeten Abstufungen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht über die verwendeten Abstufungen zur Beschreibung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen [Bühl und Zöfel 2005, S. 322]

Betrag des Korrelationskoeffizienten	Bedeutung
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

Die **einfache lineare Regressionsanalyse** wurde gewählt, um die Art des Zusammenhangs zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen zu beschreiben. Das Bestimmtheitsmaß B , das man durch Quadrierung des Korrelationskoeffizienten erhält ($B=r^2$), dient als Maßzahl zur Beurteilung der Güte der Regressionsanalyse. Es gibt den Anteil der durch die unabhängige Variable erklärten Varianz an der Gesamtvarianz der abhängigen Variablen an [Schneider 1997, S. 48, Harms 1998, S. 132].

4 ERGEBNISSE

4.1 BESCHREIBUNG STUDIENKOLLEKTIV

Die Beschreibung des Studienkollektives basiert auf den Daten derjenigen Probanden, die zu beiden Untersuchungszeitpunkten erschienen sind und bei denen während der Interventionsphase keine studienrelevanten Veränderungen aufgetreten sind, die erst im Rahmen der zweiten Untersuchung ermittelt werden konnten und somit zu einem nachträglichen Ausschluss aus der Studie führten.

Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Blutabnahme³³ und der Analyse der Blutproben sowie aufgrund fehlender Angaben in den Fragebögen sind nicht alle Datensätze der Probanden komplett. Daher unterscheidet sich die Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Datensätze geringfügig. Die jeweils ermittelte Anzahl von Datensätzen ist in den Ergebnistabellen vermerkt.

4.1.1 ANZAHL DER PROBANDEN UND URSACHEN FÜR EINEN STUDIENAUSSCHLUSS BZW. –ABBRUCH

Insgesamt wurden 319 Erstfragebögen an potentiell geeignete Studieninteressenten versandt. Da 200 mögliche Teilnehmer die Auswahlkriterien für die Studienteilnahme nicht erfüllten, konnten insgesamt 119 Personen in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden. Von diesen erschienen acht Probanden aufgrund von Krankheit, Verletzung oder Unfall nicht zur ersten Untersuchung im März 2005 (t₀), so dass insgesamt 111 Probanden (Verum 53, Placebo 58) an der Basisuntersuchung teilnahmen. Während der Interventionsphase schieden 13 Probanden (11,7 %, Verum 4, Placebo 9) aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie aus. Die übrigen 98 Probanden (Verum 49, Placebo 49) erschienen zur zweiten Blutentnahme im Juli 2005 (t₄). Nachträglich mussten 33 Probanden (30,6 %, Verum 16, Placebo 17) aus der Studie ausgeschlossen werden, da während der Interventionsphase Ereignisse auftraten, für die ein erheblicher Einfluss auf die Zielparameter zu erwarten war und die erst im Rahmen der zweiten Untersuchung ermittelt werden konnten. Insgesamt gingen die Daten von 65 Probanden (58,6 %, Verum 33, Placebo 32) in die Auswertung ein. Eine Übersicht über die Anzahl an Probanden vom Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bis zur statistischen Auswertung ist in Tabelle 13 gegeben. Die jeweiligen Gründe für einen Studienabbruch bzw. –ausschluss werden in Tabelle 14 dargestellt.

³³ Bei einigen Probanden konnten keine ausreichenden Blutvolumina entnommen werden.

Tabelle 13: Übersicht über die Anzahl an Probanden vom Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bis zur statistischen Auswertung

	Gesamtkollektiv	Verum	Placebo
Einschluss und Randomisierung	119	60	59
Teilnahme zu t0	111	53	58
Teilnahme zu t4	98	49	49
Auswertbare Fälle	65	33	32

Tabelle 14: Gründe für einen Studienabbruch bzw. -ausschluss

Anzahl Probanden	Grund für Studienabbruch bzw. Studienausschluss
11	Therapieumstellung orale Antidiabetika
1	Therapieumstellung auf Insulin
4	unterschiedliche Einnahme der Antidiabetika am Morgen vor der Blutabnahme zu t0 und t4
3	Therapieumstellung Lipidsenker
5	Therapieumstellung Antihypertonika
3	Therapieumstellung Lipidsenker und Antihypertonika
1	Therapieumstellung Antihypertonika und Gewichtsveränderung ³⁴ um $\geq 5\%$
2	Einnahme von Glucocorticoiden
2	Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten vier Wochen vor einer der Blutabnahmen
2	Gewichtsveränderung um $\geq 5\%$
1	Herzinfarkt
1	Schwere Niereninsuffizienz
1	Operation (Achillessehnenriss) bei der zweiten Blutabnahme
1	Rückenmarkstumor
5	Rücknahme der Einwilligung in die Studie
2	Nichterscheinen zur zweiten Blutabnahme
1	Sehr unregelmäßige Einnahme der Studienmedikation („noncompliant“)

Bei zehn Probanden erfolgte die Umstellung der medikamentösen Antidiabetikatherapie während der Interventionsphase, bei zwei Probanden wurde die Therapie bereits während der Depletionsphase umgestellt (vgl. Anhang Kap. A.7.1). Die während der Interventionsphase beobachteten Erhöhungen und Absenkungen der Dosierung bzw. Umstellungen auf

³⁴ In der UKPD-Studie wurde gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion von ca. 5 kg eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 1 % erwarten lässt [Turner et al. 1996]. In der amerikanischen DPP-2-Studie ließ sich durch eine Gewichtsabnahme von 5 % das Auftreten neuer Diabetesfälle um 58 % reduzieren [Knowler et al. 2002]. Eine entsprechende Gewichtszunahme führt hingegen zu einer Verschlechterung der glykämischen Einstellung.

andere Wirkstoffgruppen hielten sich sowohl innerhalb als auch zwischen der Verum- und Placebogruppe annähernd die Waage. Demnach standen die Therapieumstellungen offensichtlich nicht im Zusammenhang mit der zusätzlichen Einnahme des Zimtexttraktes.

4.1.2 CHARAKTERISITISCHE KENNDATEN DES STUDIENKOLLEKTIVES

4.1.2.1 GESCHLECHTERVERTEILUNG

Das Gesamtkollektiv (n = 65) bestand aus 44 Männern (67,7 %) und 21 Frauen (32,3 %). In der Verumgruppe (n = 33) befanden sich 21 Männer (63,6 %) und 12 Frauen (36,4 %), in der Placebogruppe (n = 32) waren es 23 Männer (71,9 %) und 9 Frauen (28,1 %). Tabelle 15 stellt die Geschlechterverteilung zu t0 dar. Die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen unterschied sich statistisch nicht signifikant (p=0,478, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 15: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv

	Gesamtkollektiv		Verum		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Männer	44	67,7	21	63,6	23	71,9
Frauen	21	32,3	12	36,4	9	28,1
Gesamt	65	100	33	100	32	100

4.1.2.2 ALTER

Zur Berechnung des Alters wurde das im Screeningfragebogen angegebene Geburtsdatum zugrunde gelegt. Als Bezugszeitpunkt wurde der jeweilige Tag der Basisuntersuchung gewählt. Das Mindestalter für die Teilnahme an der Studie betrug 40 Jahre. Ein Höchstalter wurde nicht festgelegt.

Das Durchschnittsalter für das Gesamtkollektiv lag bei 63,3 ± 7,76 Jahren. Der jüngste Studienteilnehmer war 42 Jahre, der Ältteste 76 Jahre alt (Tabelle 16). Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,634, t-Test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 16: Alter des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 (Mittelwert ± SD, (Minimum – Maximum))

	Gesamtkollektiv (n = 65)	Verumgruppe (n = 33)	Placebogruppe (n = 32)	p*
Alter [Jahre]	63,3 ± 7,76 (42 – 76)	62,8 ± 8,37 (45 – 75)	63,7 ± 7,17 (42 – 76)	0,634

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Die Altersverteilung zeigt, dass die Mehrzahl der Studienteilnehmer zwischen 62,5 und 70 Jahre alt war (Abbildung 7).

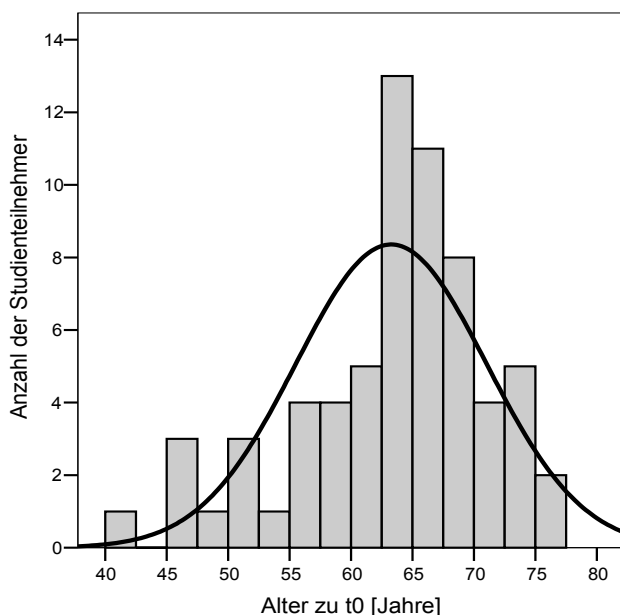


Abbildung 7: Altersverteilung des Gesamtkollektives ($n = 65$) zu t_0

4.1.2.3 ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)

Die durchschnittliche **Körpergröße** des Studienkollektives betrug $1,73 \pm 0,08$ m, wobei die Probanden der Placebogruppe mit $1,73 \pm 0,07$ m minimal größer waren als die Probanden der Verumgruppe mit $1,72 \pm 0,09$ m. Zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo bestand kein signifikanter Unterschied.

Zu Beginn der Intervention betrug das mittlere **Körpergewicht** in der Verumgruppe $88,5 \pm 19,1$ kg und in der Placebogruppe $89,9 \pm 14,1$ kg. Im Laufe der Interventionsphase nahm das Gewicht in beiden Gruppen leicht, aber nicht signifikant ab (t_4 : Verum $87,9 \pm 19,3$ kg, Placebo $89,2 \pm 13,7$ kg). Weder zu Beginn noch am Ende der Interventionsphase unterschieden sich die beiden Subgruppen hinsichtlich ihres Körpergewichtes signifikant. Die während der Interventionsphase beobachtete Reduktion des Körpergewichtes war in den beiden Gruppen Verum ($0,58 \pm 1,87$ kg) und Placebo ($0,64 \pm 2,15$ kg) annähernd gleich stark ausgeprägt ($p=0,897$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Nach den in der Basisuntersuchung ermittelten Daten betrug der durchschnittliche **BMI**³⁵ der

³⁵ Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass das Diabetesrisiko mit wachsendem BMI ansteigt [Hu et al. 2001, Mokdad et al. 2001, Van Dam et al. 2002]. Bei einem BMI zwischen 25 kg/m^2 und 30 kg/m^2 ist das Diabetesrisiko bereits um das 10-fache, bei einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ um das 30- bis 60-fache erhöht [Hahn et al. 2005, S. 334].

Verumgruppe $29,6 \pm 4,64 \text{ kg/m}^2$. Der mittlere BMI der Placebogruppe war zu t0 mit $30,1 \pm 5,22 \text{ kg/m}^2$ geringfügig höher. Während der Interventionsphase sanken die mittleren BMI-Werte in beiden Subgruppen um annähernd denselben Wert ab (t4: Verum $29,3 \pm 4,84 \text{ kg/m}^2$, Placebo $29,9 \pm 5,18 \text{ kg/m}^2$), wobei lediglich die Abnahme in der Verumgruppe signifikant war ($p=0,046$, t-Test für gepaarte Stichproben). Hinsichtlich des BMI-Wertes war zwischen der Verum- und Placebogruppe weder zu t0 noch zu t4 ein signifikanter Unterschied festzustellen. Betrachtet man die mittleren absoluten Differenzen der BMI-Werte zwischen t0 und t4, so war das Ausmaß der BMI-Senkung zwischen der Verumgruppe ($0,24 \pm 0,66 \text{ kg/m}^2$) und der Placebogruppe ($0,20 \pm 0,76 \text{ kg/m}^2$) vergleichbar ($p=0,836$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Die mittleren Werte für Körpergröße, Körpergewicht und BMI sowie die mittleren absoluten Differenzen des Körpergewichtes und der BMI-Werte zwischen t0 und t4 sind in Tabelle 17 aufgelistet. Die Darstellung der BMI-Werte für die geschlechtsspezifischen Subkollektive erfolgte zusammen mit der Auswertung des Taillenumfanges (siehe Taillenumfang).

Tabelle 17: Körpergröße, Körpergewicht und BMI des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 (Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4) des Körpergewichtes und der BMI-Werte der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Gesamtkollektiv (n = 65)	Verum (n = 33)	Placebo (n = 32)	p*
Körpergröße [m]	$1,73 \pm 0,08$ (1,53 – 1,86)	$1,72 \pm 0,09$ (1,53 – 1,86)	$1,73 \pm 0,07$ (1,57 – 1,85)	0,750
Körpergewicht zu t0 [kg]	$89,1 \pm 16,7$ (50,3 – 143,4)	$88,5 \pm 19,1$ (50,3 – 143,4)	$89,9 \pm 14,1$ (66,5 – 132,8)	0,738
Körpergewicht zu t4 [kg]		$87,9 \pm 19,3$ (49,6 – 143,0)	$89,2 \pm 13,7$ (68,5 – 130,2)	0,748
p**	---	0,086	0,102	
BMI zu t0 [kg/m ²]	$29,8 \pm 4,90$ (19,9 – 47,1)	$29,6 \pm 4,64$ (19,9 – 41,4)	$30,1 \pm 5,22$ (21,9 – 47,1)	0,670
BMI zu t4 [kg/m ²]		$29,3 \pm 4,84$ (19,6 – 41,3)	$29,9 \pm 5,18$ (21,8 – 46,1)	0,653
		0,046	0,139	
Absolute Differenz Körpergewicht (t0–t4) [kg]		$0,58 \pm 1,87$	$0,64 \pm 2,15$	0,897
Absolute Differenz BMI (t0–t4) [kg/m ²]		$0,24 \pm 0,66$	$0,20 \pm 0,76$	0,836

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Die **Klassifizierung des BMI** erfolgte anhand der WHO-Referenzbereiche mit der zugehörigen Risikoeinschätzung für Komorbiditäten bei Erwachsenen [WHO 2000], (Tabelle 18).

Tabelle 18: Klassifikation des Körpergewichtes anhand des BMI und assoziiertes Risiko für Komorbidität [nach WHO 2000]

Klassifikation	BMI [kg/m ²]	Risiko für Komorbidität
Untergewicht	< 18,5	niedrig (Risiko für andere klinische Probleme erhöht)
Normal	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

In beiden Gruppen Verum (48,5 %) und Placebo (50,0 %) war die Mehrheit der Probanden als präadipös einzustufen. Der Anteil an adipösen Studienteilnehmern betrug in der Verumgruppe 39,3 % und in der Placebogruppe 40,6 %. Die restlichen 10,8 % des Gesamtkollektives (Verum 12,1%, Placebo 9,4%) waren normalgewichtig. Zwischen den beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo bestand in Bezug auf die Klassifizierung weder zu t0 (p=0,772, U-Test nach Mann-Whitney) noch zu t4 (p=0,690, U-Test nach Mann-Whitney) ein signifikanter Unterschied. Abbildung 8 stellt die Verteilung des Studienkollektives auf die verschiedenen BMI-Klassen differenziert nach Verum- und Placebogruppe zu Beginn der Interventionsphase dar.

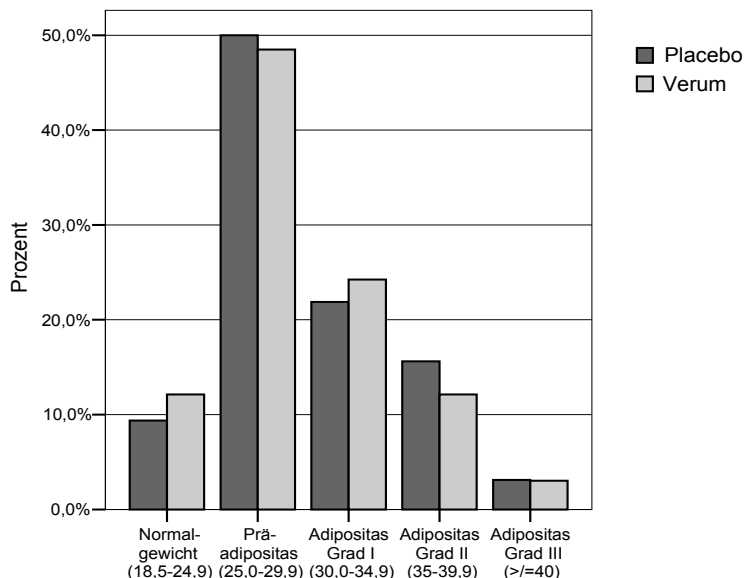


Abbildung 8: Verteilung des Studienkollektives differenziert nach Verum- und Placebogruppe auf BMI-Klassen zu t0 (Klassifikation nach WHO 2000)

Taillenumfang

Die Probanden der Verumgruppe (n = 33) wiesen zu t0 im Durchschnitt mit 100,5 ± 15,0 cm einen geringeren Taillenumfang auf als die Studienteilnehmer der Placebogruppe (n = 32; 102,7 ± 11,2 cm). Zwischen den beiden Untersuchungsterminen t0 und t4 verringerte sich in beiden Gruppen der mittlere Taillenumfang (t4: Verum 99,5 ± 14,9 cm, Placebo 100,5 ± 10,9 cm), wobei sich die Abnahme in der Placebogruppe als signifikant erwies (p<0,001, t-Test für gepaarte Stichproben). Wie zu t0 war auch zu t4 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (Tabelle 19). Die absolute Differenz des Taillenumfanges zwischen t0 und t4 war im Mittel in der Placebogruppe (2,18 ± 2,68 cm) nahezu doppelt so hoch wie in der Verumgruppe (1,10 ± 3,40 cm). Dieser Unterschied erwies sich nicht als statistisch signifikant (Tabelle 19).

Tabelle 19: Taillenumfang des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 (Mittelwert ± SD, (Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4) des Taillenumfanges der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)

	Gesamtkollektiv (n = 65)	Verum (n = 33)	Placebo (n = 32)	p*
Taillenumfang zu t0 [cm]	101,6 ± 13,2 (69,0 – 137,0)	100,5 ± 15,0 (69,0 – 137,0)	102,7 ± 11,2 (79,0 – 132,5)	0,519
Taillenumfang zu t4 [cm]		99,5 ± 14,9 (67,0 – 139,0)	100,5 ± 10,9 (81,0 – 132,0)	0,748
p**	---	0,075	<0,001	
<hr/>				
Absolute Differenz Taillenumfang (t0–t4) [cm]		1,10 ± 3,40	2,18 ± 2,68	0,158

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv Frauen

Wie in Tabelle 20 dargestellt, war zu Beginn der Interventionsphase der mittlere Taillenumfang in der Placebogruppe mit 103,8 ± 14,4 cm signifikant höher als in der Verumgruppe mit 89,9 ± 11,2 cm (p=0,022, t-Test für unabhängige Stichproben). Während der Interventionsphase nahm der durchschnittliche Taillenumfang in beiden Gruppen ab, wobei die Abnahme nicht signifikant war (t4: Verum 89,7 ± 11,1 cm, Placebo 102,4 ± 14,5 cm). Am Ende der Studie bestand wie bereits zu Interventionsbeginn ein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (p=0,034, t-Test für unabhängige Stichproben).

Ein ähnliches Bild ergab sich für den BMI des weiblichen Subkollektives. Hier zeigte sich in der Verumgruppe (28,6 ± 4,08 kg/m²) ein Trend zu signifikant niedrigeren mittleren BMI-Werten als in der Placebogruppe (33,6 ± 7,02 kg/m²; p=0,055, t-Test für unabhängige Stichproben). Im Laufe der Intervention sank der mittlere BMI in der Verumgruppe (t4: 28,4 ±

4,28 kg/m²) leicht ab, in der Placebogruppe (t4: 33,7 ± 6,97 kg/m²) hingegen stieg der BMI im Mittel minimal an, so dass sich zu t4 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe ergab (p=0,045, t-Test für unabhängige Stichproben). Innerhalb der Gruppen Verum und Placebo traten weder bezüglich des Taillenumfanges noch bezüglich des BMI-Wertes signifikante Veränderungen zwischen t0 und t4 auf.

Bei den Frauen in der Placebogruppe kam es während der Interventionsphase einerseits zu einer Zunahme des BMI-Wertes und andererseits zu einer Abnahme des Taillenumfanges. In der Verumgruppe wurde für beide Parameter eine Abnahme verzeichnet. Für die mittleren absoluten Differenzen zwischen t0 und t4 traten zwischen der Verum- und Placebogruppe weder für den Taillenumfang noch für den BMI signifikante Unterschiede auf (Tabelle 20).

Tabelle 20: Taillenumfang und BMI der Frauen zu t0 und t4 (Mittelwert ± SD, (Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4) des Taillenumfanges und der BMI-Werte der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)

	Gesamtkollektiv (n = 21)	Verum (n = 12)	Placebo (n = 9)	p*
Taillenumfang zu t0 [cm]	95,9 ± 14,2 (69,0 – 132,5)	89,9 ± 11,2 (69,0 – 111,0)	103,8 ± 14,4 (79,0 – 132,5)	0,022
Taillenumfang zu t4 [cm]		89,7 ± 11,1 (67,0 – 111,0)	102,4 ± 14,5 (81,0 – 132,0)	0,034
p**	---	0,829	0,251	
BMI zu t0 [kg/m ²]	30,7 ± 5,94 (22,7 – 47,1)	28,6 ± 4,08 (23,6 – 36,3)	33,6 ± 7,02 (22,7 – 47,1)	0,055
BMI zu t4 [kg/m ²]		28,4 ± 4,28 (23,0 – 37,2)	33,7 ± 6,97 (23,4 – 46,1)	0,045
p**	---	0,670	0,366	
<hr/>				
Absolute Differenz Taillenumfang (t0–t4) [cm]		0,25 ± 3,91	1,39 ± 3,37	0,493
Absolute Differenz BMI (t0–t4) [kg/m ²]		0,15 ± 0,56	-0,15 ± 1,01	0,393

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv Männer

Die Ausgangswerte des mittleren Taillenumfanges waren in der Verumgruppe mit 106,6 ± 13,6 cm höher als in der Placebogruppe mit 102,2 ± 9,9 cm (Tabelle 21). Im Laufe der Interventionsphase sank sowohl in der Verumgruppe (t4: 105,0 ± 14,1 cm, p=0,030, t-Test für gepaarte Stichproben) als auch in der Placebogruppe (t4: 99,7 ± 9,3 cm, p<0,001, t-Test für gepaarte Stichproben) der mittlere Taillenumfang signifikant ab.

Die Veränderungen der mittleren BMI-Werte im männlichen Subkollektiv zwischen t0 und t4 zeigten einen ähnlichen Verlauf wie für den Taillenumfang (Tabelle 21). Die BMI-Werte lagen

im Mittel zu t0 ebenfalls in der Verumgruppe ($30,1 \pm 4,93 \text{ kg/m}^2$) höher als in der Placebogruppe ($28,7 \pm 3,69 \text{ kg/m}^2$). Im Laufe der Interventionsphase sanken die mittleren BMI-Werte in beiden Subgruppen nahezu im gleichen Ausmaß ab (t4: Verum: $29,8 \pm 5,17 \text{ kg/m}^2$, Placebo: $28,4 \pm 3,43 \text{ kg/m}^2$), wobei lediglich der Abfall in der Placebogruppe signifikant war ($p=0,013$, t-Test für gepaarte Stichproben). Bezüglich der beiden Parameter Taillenumfang und BMI ergaben sich zwischen der Verum- und Placebogruppe weder zu t0 noch zu t4 signifikante Unterschiede.

Auch wenn die mittlere absolute Differenz des Taillenumfanges und des BMI-Wertes zwischen t0 und t4 in der Placebogruppe größer war als in der Verumgruppe, erwiesen sich diese Unterschiede für beide Parameter nicht als signifikant (Tabelle 21).

Tabelle 21: Taillenumfang und BMI der Männer zu t0 und t4 (Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum)) und absolute Differenzen (t0–t4) des Taillenumfanges und der BMI-Werte der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Gesamtkollektiv (n = 44)	Verum (n = 21)	Placebo (n = 23)	p*
Taillenumfang zu t0 [cm]	104,3 \pm 11,9 (77,0 – 137,0)	106,6 \pm 13,6 (77,0 – 137,0)	102,2 \pm 9,9 (83,0 – 122,0)	0,225
Taillenumfang zu t4 [cm]		105,0 \pm 14,1 (78,0 – 139,0)	99,7 \pm 9,3 (85,0 – 121,0)	0,145
p**	---	0,030	<0,001	
BMI zu t0 [kg/m ²]	29,4 \pm 4,33 (19,9 – 41,4)	30,1 \pm 4,93 (19,9 – 41,4)	28,7 \pm 3,69 (21,9 – 39,0)	0,291
BMI zu t4 [kg/m ²]		29,8 \pm 5,17 (19,6 – 41,3)	28,4 \pm 3,43 (21,8 – 37,5)	0,287
p**	---	0,082	0,013	
<hr/>				
Absolute Differenz Taillenumfang (t0–t4) [cm]		1,57 \pm 3,08	2,49 \pm 2,37	0,272
Absolute Differenz BMI (t0–t4) [kg/m ²]		0,29 \pm 0,73	0,34 \pm 0,60	0,802

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Tabelle 22 stellt die Verteilung der Probanden auf die verschiedenen Klassen dar, die das unterschiedliche metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko aufgrund des Fettverteilungsmusters³⁶ wiedergeben. Bei einem Taillenumfang > 80 cm bei Frauen und > 94 cm bei Männern liegt ein leicht erhöhtes Risiko vor, bei einem Taillenumfang > 88 cm bei Frauen und > 102 cm bei Männern liegt eine abdominale Adipositas mit einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko vor [WHO 2000; EASO 2002]. Demnach wies der größte

³⁶ Die Schätzung der abdominalen (viszeralen) Fettmasse zur Beurteilung des Fettverteilungsmusters erfolgt in zunehmendem Maß durch Messung des Taillenumfanges [Lean et al. 1995].

Teil der Probanden sowohl in der Verumgruppe (66,7 %) als auch in der Placebogruppe (52,2 %) ein deutlich erhöhtes Risiko auf. Es ergaben sich bezüglich der Verteilung der Probanden auf die verschiedenen Risikoklassen weder zu t0 (p=0,473, exakter Test nach Fisher, 2-seitig) noch zu t4 (p=0,579, exakter Test nach Fisher, 2-seitig) signifikante Unterschiede.

Tabelle 22: Einteilung in Risikoklassen (kardiovaskuläre Erkrankungen) anhand des Fettverteilungsmusters [nach Lean et al. 1995]

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Keine Risikoerhöhung	15	23,1	6	18,2	9	28,1
Frauen ≤ 80 cm	3	14,3*	2	16,7*	1	11,1*
Männer ≤ 94 cm	12	27,3**	4	19,0**	8	34,8**
Mäßige Risikoerhöhung	10	15,4	7	21,2	3	9,4
Frauen > 80 cm	4	19,0*	4	33,3*	---	---
Männer > 94 cm	6	13,6**	3	14,3**	3	13,0**
Deutliche Risikoerhöhung	40	61,5	20	60,6	20	62,5
Frauen > 88 cm	14	66,7*	6	50,0*	8	88,9*
Männer > 102 cm	26	59,1**	14	66,7**	12	52,2**

* %-Satz bezieht sich auf den Anteil der Frauen, der in der jeweiligen Gruppe vertreten ist (Gesamtkollektiv = 21 Frauen, Verum = 12 Frauen, Placebo = 9 Frauen)

** %-Satz bezieht sich auf den Anteil der Männer, der in der jeweiligen Gruppe vertreten ist (Gesamtkollektiv = 44 Männer, Verum = 21 Männer, Placebo = 23 Männer)

4.1.2.4 VITALPARAMETER, RAUCHEN UND ERNÄHRUNG

Blutdruck und Puls (Herzschlagfrequenz)

Zu Beginn der Studie (t0) lagen in den beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo der systolische und der diastolische Blutdruck im Mittel im hypertensiven³⁷ Bereich. Die Pulswerte befanden sich zu t0 für die Verum- und Placebogruppe im Normalbereich³⁸. Die im Laufe der Interventionsphase auftretenden Veränderungen der Blutdruck- und Pulswerte erwiesen sich zwischen der Verum- und Placebogruppe als statistisch nicht signifikant (Daten nicht dargestellt).

³⁷ Nach Definition der WHO, der International Society of Hypertension (ISH) und dem Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) besteht eine Hypertonie, wenn bei Erwachsenen, die nicht antihypertensiv vorbehandelt sind, bei mehrfacher Messung an mindestens zwei verschiedenen Tagen, der systolische Blutdruckwert ≥ 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruckwert ≥ 90 mmHg betragen [Chalmers 1999, Chobanian et al. 2003].

³⁸ Die Herzschlagfrequenz beträgt bei einem gesunden Erwachsenen in Ruhe 50 - 100 Schläge pro Minute bzw. im Mittel ca. 70 Schläge pro Minute [Schraders 1994, S. 108, Thews et al. 1999, S. 189].

Rauchen

Die Mehrheit der Studienteilnehmer setzte sich aus Exrauchern (46,2 %) und Nichtrauchern (44,6 %) zusammen. Der Anteil an Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern an den beiden Subgruppen Verum und Placebo unterschied sich nicht signifikant ($p=0,871$, exakter Test nach Fisher, 2-seitig). Die Studienteilnehmer änderten ihre Rauchergewohnheiten während der Studie nicht.

Ernährung

Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer (98,5 %) ernährte sich von Mischkost. Lediglich eine Probandin (Placebogruppe, 64 Jahre) gab an, seit mindestens zehn Jahren lacto-ovo-vegetarische Kost und Fisch zu verzehren.

4.2 KENNDATEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER DIABETES-ERKRANKUNG

4.2.1 DIABETESDAUER

Bezugspunkte für die Berechnung der Diabetesdauer waren die Angabe im Screeningfragebogen, seit wann der Typ-2-Diabetes bekannt ist, und der Zeitpunkt des Studienbeginns, der mit März 2005 datiert wurde. Zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes und dem Studienbeginn lagen im Gesamtkollektiv durchschnittlich $6,95 \pm 5,47$ Jahre. In der Verumgruppe war der Typ-2-Diabetes im Durchschnitt seit $7,12 \pm 6,18$ Jahren und in der Placebogruppe seit $6,78 \pm 4,72$ Jahren bekannt. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Zeitraumes zwischen Diagnosestellung und Studienbeginn nicht signifikant (Tabelle 23).

Tabelle 23: Zeitraum zwischen Diagnose der Typ-2-Diabetes und Studienbeginn in Jahren (Mittelwert \pm SD, (Minimum – Maximum))

	Gesamtkollektiv (n = 65)	Verumgruppe (n = 33)	Placebogruppe (n = 32)	p*
Zeit seit Diagnose des Typ-2-Diabetes und Studienbeginn [Jahre]	$6,95 \pm 5,47$ (0,75 – 30,0)	$7,12 \pm 6,18$ (0,75 – 30,0)	$6,78 \pm 4,72$ (1,00 – 18,0)	0,801

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

4.2.2 ANTIHYPERGLYKÄMISCHE THERAPIEFORMEN

Die Behandlung des Typ-2-Diabetes erfolgte bei 23,1 % des Studienkollektives ausschließlich mit nichtpharmakologischen Maßnahmen (siehe Kap. 4.2.3). Bei 76,9 % der Studienteilnehmer wurden zur antihyperglykämischen Therapie orale Antidiabetika³⁹ eingesetzt, wovon 27,7 % der Studienteilnehmer mit Metformin, 12,3 % mit Sulfonylharnstoffen, 4,6 % mit Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinidinen), 1,5 % mit Thiazolidindionen (Glitazonen) und 30,8 % mit unterschiedlichen Kombinationstherapien behandelt wurden. Hinsichtlich der Anwendung der unterschiedlichen antihyperglykämischen Therapieformen bestand zwischen der Verum- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,793$, U-Test nach Mann-Whitney).

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der antihyperglykämischen Therapieformen differenziert nach Verum- und Placebogruppe.

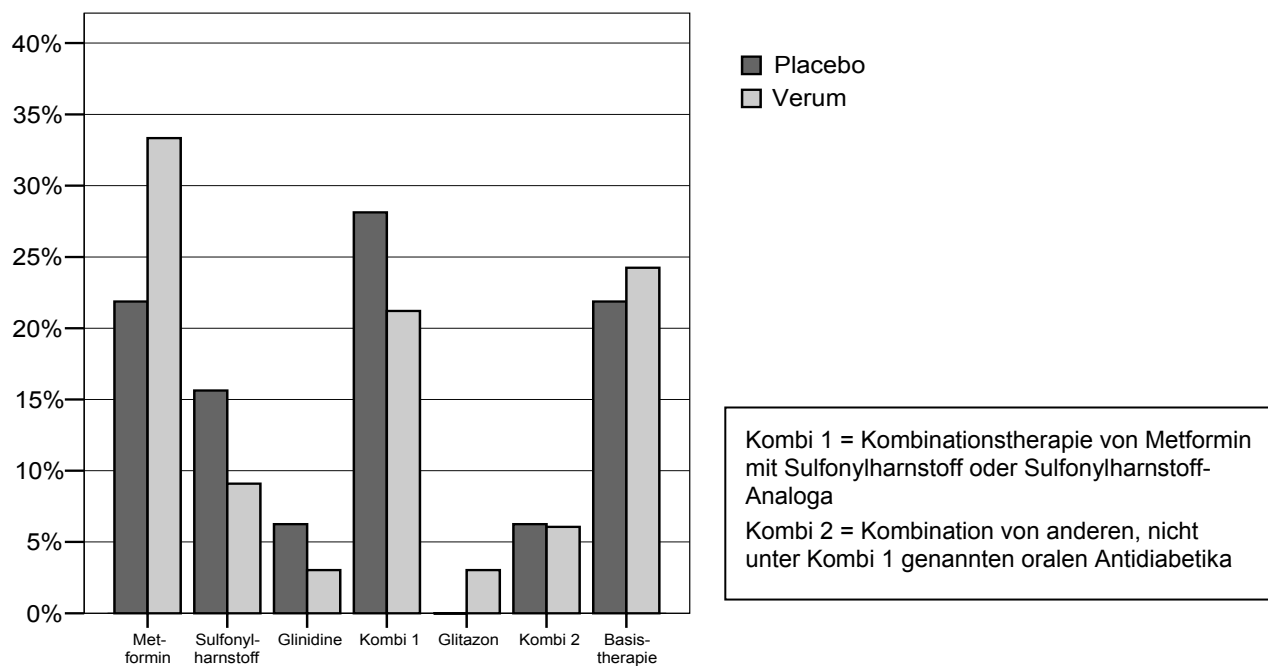


Abbildung 9: Anwendung der unterschiedlichen antihyperglykämischen Therapieformen innerhalb der Verum- und Placebogruppe

³⁹ Die hier vorgenommene Einteilung in die verschiedenen Arzneistoffgruppen erfolgte gemäß der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Code) der WHO, bei der es sich um eine internationale Klassifikation von Wirkstoffen durch die WHO handelt. In der ATC-Klassifikation werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Mit Hilfe des ATC-Codes lässt sich u.a. die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen hinsichtlich ihres Wirkprinzips feststellen.

4.2.3 NICHTMEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN

Insgesamt wendeten 48 (73,8 %) Probanden des Studienkollektives (Verum 69,7 %, Placebo 78,1 %) im Rahmen ihrer Diabetesbehandlung nichtmedikamentöse Maßnahmen⁴⁰ wie Schulungen, Lebensstiländerungen sowie Ernährungs- und Bewegungstherapie an. Davon wurden, wie bereits im Kap. 4.2.2 erläutert, 15 (23,1 %) Probanden ausschließlich mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen behandelt. Die restlichen 33 (50,8%) Probanden ergriffen gemäß den Angaben im Screening-Fragebogen zusätzlich zu ihrer medikamentösen Therapie mit oralen Antidiabetika nichtmedikamentöse Maßnahmen. Zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf ($p=0,440$, Chi-Quadrat-Test). Die Mehrheit der Studienteilnehmer (60,4 %) führte eine Bewegungstherapie durch gefolgt von Schulungen und der Verwendung von Diätprodukten mit jeweils 39,9 %. Zwischen den beiden Subgruppen ergaben sich bezüglich der einzelnen Maßnahmen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Anhang Kap. A.7.4 sind die nichtmedikamentösen Behandlungsmethoden nochmals einzeln aufgeschlüsselt und getrennt nach Verum- und Placebogruppe sowie nach Frauen und Männern dargestellt.

4.3 WEITERE ERKRANKUNGEN UND BEGLEITMEDIKATIONEN

In diesem Kapitel sollen nur die wichtigsten im Studienkollektiv vorkommenden Erkrankungen angesprochen werden, die im engen Bezug mit Diabetes mellitus stehen. Es handelt sich im Einzelnen um Hypertonie, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom⁴¹. Die darüber hinaus im Studienkollektiv vorhandenen Erkrankungen spielen hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit eine untergeordnete Rolle und werden deshalb nicht näher erläutert.

4.3.1 HYPERTONIE

Prävalenz Hypertonie im Studienkollektiv

Die Einstufung der Studienteilnehmer als Hypertoniker erfolgte in Anlehnung an die Definition der WHO/ISH und JNC⁴² [Chalmers et al. 1999, Chobanian et al. 2003]. Der Anteil an

⁴⁰ Die Probanden wurden gebeten, ihre nichtmedikamentösen Maßnahmen während der Depletions- und Interventionsphase beizubehalten.

⁴¹ Der Begriff metabolisches Syndrom stellt keine eigenständige Krankheit dar, sondern beschreibt einen multifaktoriellen Symptomenkomplex von Risikofaktoren metabolischen Ursprungs wie z.B. abdominelle Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie, Hyperurikämie, Hyperkoagulabilität [Ford und Giles 2003, Grundy et al. 2004].

⁴² Gemäß der Definition der WHO/ISH und JNC liegt eine Hypertonie dann vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg und/oder Einnahme von Antihypertonika. Die erhöhten Blutdruckwerte müssen durch mehrfache

Hypertonikern betrug damit in der Verumgruppe 90,0 % und in der Placebogruppe 81,3 %. Im Allgemeinen liegt bei Typ-2-Diabetikern die Prävalenzrate für das zusätzliche Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei 70 - 80 % [Tarnow et al. 1994, Keller et al. 1996]. Demnach war die Anzahl an Hypertonikern in unserer Studie leicht erhöht. Die beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo wiesen hinsichtlich der Anzahl an Hypertonikern keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,978$, U-Test nach Mann-Whitney).

Einnahme von Antihypertonika

Gemäß der in den Fragebögen erfolgten Auflistung der eingenommenen Arzneimittel wurden 14 (42,4 %) Probanden aus der Verumgruppe und 18 (56,2 %) Probanden aus der Placebogruppe mit Antihypertonika behandelt. Die beiden Subgruppen Verum und Placebo unterschieden sich hinsichtlich der Einnahme von Antihypertonika nicht signifikant ($p=0,265$, Chi-Quadrat-Test).

4.3.2 DYSLIPIDÄMIE

Prävalenz Dyslipidämie im Studienkollektiv

In unserem Studienkollektiv wurde das Vorliegen einer Lipidstoffwechselstörung anhand der von der ADA vorgegebenen Zielwerte [ADA 2006b], die in Tabelle 24 dargestellt sind, beurteilt. Darüber hinaus fielen alle Probanden, die Serumlipidsenker einnahmen, unabhängig von ihren Lipidwerten in die Kategorie „Probanden mit Dyslipidämie“.

Tabelle 24: Lipid-Zielwerte bei Erwachsenen mit Diabetes [nach ADA 2006b]

	Zielwerte
LDL-Cholesterol	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Triglyceride	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
HDL-Cholesterol	> 40 mg/dl* (> 1,0 mmol/l)

* für Frauen wurde als Zielwert für HDL-Cholesterol > 50 mg/dl (1,3 mmol/l) vorgeschlagen

Nach den o.g. Kriterien gehörten 96,9 % aller Studienteilnehmer (Verumgruppe 97,0 %, Placebogruppe 96,9 %) der Kategorie „Probanden mit Dyslipidämie“ an.

Messung an mindestens zwei verschiedenen Tagen bestätigt werden [Chalmers et al. 1999, Chobanian et al. 2003]. Da aus organisatorischen Gründen im Rahmen unserer Untersuchung zur Beurteilung der Blutdruckwerte nur die Werte aus zwei Messungen bei der Basisuntersuchung herangezogen werden konnten, ist die von uns gewählte Einteilung in Hypertoniker und Nicht-Hypertoniker mit Einschränkungen zu betrachten.

Einnahme von Serumlipidsenkern

Insgesamt nahmen vier (12,1 %) Probanden aus der Verumgruppe und neun (28,1 %) Probanden aus der Placebogruppe Serumlipidsenker ein. Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo war statistisch nicht signifikant ($p=0,107$, Chi-Quadrat-Test).

In den Fällen, in denen eine medikamentöse Behandlung der Dyslipidämie erforderlich war, wurden nahezu alle Studienteilnehmer mit Arzneimitteln aus der Wirkstoffgruppe der HMG-CoA-Reductase-Hemmer (Statine) therapiert. Lediglich ein Proband der Verumgruppe erhielt ein Ezetimib-haltiges Präparat.

4.3.3 METABOLISCHES SYNDROM

Zur Beurteilung der Prävalenz des metabolischen Syndroms im Studienkollektiv wurden sowohl die Diagnosekriterien der IDF [IDF 2005a, Grundy et al. 2005] als auch die Diagnosekriterien der NCEP/ATP III herangezogen⁴³ (siehe Anhang Kap. A.7.7). Nach Definition der IDF wiesen 54 (83,1 %) Probanden des Gesamtkollektives ein metabolisches Syndrom auf, nach NCEP/ATP III-Kriterien hingegen lag die Anzahl an Probanden mit einem metabolischen Syndrom bei 45 (69,2 %). Damit wurden mit den IDF-Kriterien neun (13,8 %) Probanden mehr erfasst als mit den NCEP/ATP III-Kriterien, was auf die niedrigeren Grenzwerte für den Taillenumfang und die Berücksichtigung der Einnahme von Lipidsenkern und/oder Antihypertonika bei den IDF-Kriterien zurückzuführen war. Zwischen den beiden Gruppen Verum und Placebo konnte weder nach der Definition der IDF noch nach der Definition des NCEP/ATP III ein signifikanter Unterschied gefunden werden (IDF: $p=0,294$; NCEP/ATP III: $p=0,649$, jeweils Chi-Quadrat-Test). Da im Allgemeinen selbst von metabolisch gut eingestellten Diabetikern die Mehrheit gemäß den NCEP/ATP III-Kriterien ein metabolisches Syndrom aufweist [Marchesini et al. 2004], entsprach die in unserem Kollektiv beobachtete Häufigkeit für das Auftreten eines metabolischen Syndroms der durchschnittlichen Prävalenzrate.

⁴³ Da zur Prävalenz des metabolischen Syndroms nach der Definition der IDF [IDF 2005a] zum Zeitpunkt der Auswertung noch kaum Daten vorlagen, wurde zur Absicherung der Ergebnisse zusätzlich eine Auswertung nach der Definition des NCEP/ATP III vorgenommen.

4.4 ERGEBNISSE GLUCOSESTOFFWECHSEL

Für die Untersuchung des Einflusses von Zimtextrakt auf den Glucosestoffwechsel wurden die Parameter HbA_{1c}-Wert, Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin und Insulinresistenz (HOMA-IR) ausgewählt. Im Folgenden werden die Ausgangssituation (Status) und die Veränderungen dieser Parameter im Verlauf der Intervention beschrieben.

4.4.1 HbA_{1c}-WERT

Bewertung der Stoffwechseleinstellung anhand der HbA_{1c}-Werte zu t₀

Für die Beurteilung der mittelfristigen Diabeseinstellung ist der HbA_{1c}-Wert ein wichtiges Kriterium. Auf Basis der Daten der UKPD-Studie und im Einklang mit den Empfehlungen der European Diabetes Policy Group [Alberti 1999] schlägt die evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zur „antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [Häring et al. 2003] einen HbA_{1c}-Zielwert von < 6,5 %⁴⁴ sowie eine Interventionsgrenze⁴⁵ von ≤ 7,0 % vor.

Im Studienkollektiv (n = 65) betrug der mittlere HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn 6,80 ± 0,87 % (Tabelle 25). Bei 44,6 % (29) der Probanden (Verum 42,4 %, Placebo 46,9 %) lag der HbA_{1c}-Wert im Zielbereich von < 6,5 %. Darüber hinaus wiesen 20,0 % (13) der Studienteilnehmer (Verum 18,2 %, Placebo 21,9 %) HbA_{1c}-Werte im Bereich von ≥ 6,5 % bis ≤ 7,0 % auf. Gemessen an den Therapieempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft befanden sich 35,4 % (23) der Probanden (Verum 39,4 %, Placebo 31,3 %) oberhalb der Interventionsgrenze von ≤ 7,0 %. Vergleicht man die genannten Kategorien HbA_{1c}-Wert „< 6,5 %“, „≥ 6,5 % bis ≤ 7,0 %“ und „> 7,0 %“ hinsichtlich der Anzahl der Probanden, so traten zwischen der Verum- und Placebogruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (p=0,791, Chi-Quadrat-Test).

Die Häufigkeitsverteilung der HbA_{1c}-Werte des Gesamtkollektives zu t₀ ist in Abbildung 10 dargestellt.

⁴⁴ Die angegebenen HbA_{1c}-Werte für den HbA_{1c}-Zielwert und die Interventionsgrenze beziehen sich auf die DCCT/NGSP - Bestimmungsmethode (Referenzintervall 4,0 – 6,0 %).

⁴⁵ Oberhalb der Interventionsgrenze sollte eine Therapieumstellung gemäß den in der Leitlinie genannten Therapiestufen erfolgen. Die Autoren der Leitlinie weisen explizit darauf hin, dass es sich bei den genannten Zielwerten um Empfehlungen handelt, von denen im Einzelfall abgewichen werden kann.

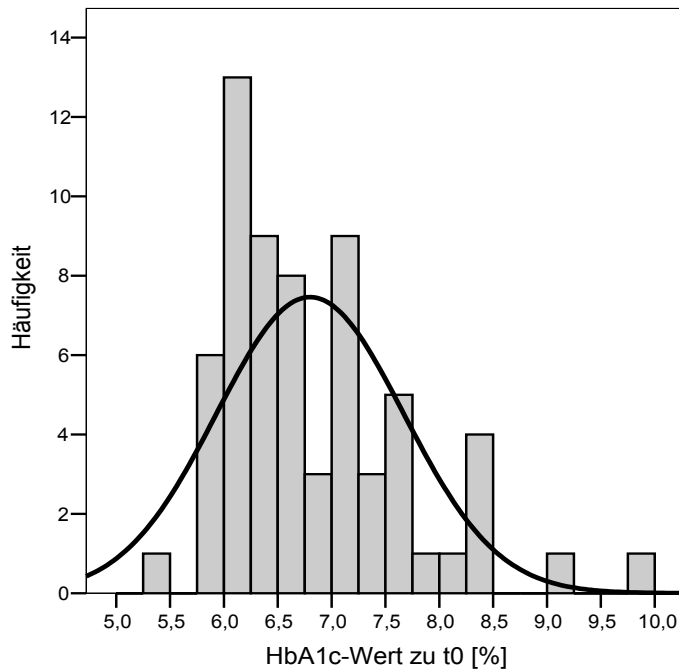


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der HbA_{1c}-Werte des Gesamtkollektives zu t₀

Veränderungen der HbA_{1c}-Werte im Laufe der Intervention

Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert lag zum Zeitpunkt t₀ in der Verumgruppe (n = 33) mit 6,86 ± 1,00 % geringfügig höher als in der Placebogruppe (n = 32) mit 6,71 ± 0,73 % (Tabelle 25). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant (p=0,412, t-Test für unabhängige Stichproben). Die Ausgangsbedingungen waren damit in den beiden Subgruppen Verum und Placebo zu Beginn der Interventionsphase vergleichbar. Im Studienverlauf sanken die HbA_{1c}-Werte in den beiden Subgruppen Verum (t₄: 6,83 ± 0,83 %) und Placebo (t₄: 6,68 ± 0,70 %) minimal ab. Weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo zu t₀ und t₄ waren statistisch signifikant.

Die mittleren absoluten Differenzen zwischen den individuellen HbA_{1c}-Werten der Probanden zu t₀ und t₄ betragen in der Verumgruppe (n = 33) 0,05 ± 0,43 %, in der Placebogruppe (n = 32) 0,03 ± 0,61 % (Tabelle 25). Hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Laufe der Interventionsphase zeigte sich in den beiden Subgruppen Verum und Placebo ein vergleichbar geringer Effekt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,869, t-Test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 25: HbA_{1c}-Werte des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)

	Gesamtkollektiv	Verum	Placebo	p*
HbA _{1c} zu t0 [%]	6,80 ± 0,87 (n = 65)	6,86 ± 1,00 (n = 33)	6,71 ± 0,73 (n = 32)	0,412
HbA _{1c} zu t4 [%]		6,83 ± 0,83 (n = 32)	6,68 ± 0,70 (n = 32)	0,456
p**		0,537	0,819	
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]		0,05 ± 0,43 (n = 32)	0,03 ± 0,61 (n = 32)	0,869

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Veränderungen der HbA_{1c}-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Im Bezug auf die HbA_{1c}-Werte konnten für die beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Interventionsphase beobachtet werden. Es sollte nun überprüft werden, ob in einem der nachfolgenden Subkollektive durch die zusätzliche Gabe von wässrigem Zimtextrakt ein Effekt auf die HbA_{1c}-Werte aufgetreten ist.

Subkollektiv „Höhe der HbA_{1c}-Werte“

Auf Basis der evidenzbasierten Leitlinie der DDG zur „antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [Häring et al. 2003] wurde für die Einteilung der Subkollektive nach der Höhe der HbA_{1c}-Werte der dort vorgeschlagene HbA_{1c}-Zielwert von < 6,5 % herangezogen.

Im Subkollektiv „**HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %**“ stimmten zu Beginn der Interventionsphase die mittleren HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe nahezu überein. Die Verum- und Placebogruppe unterschieden sich zu t0 nicht signifikant, weshalb eine vergleichbare Ausgangssituation angenommen werden kann. Während der Interventionsphase nahmen die HbA_{1c}-Werte in beiden Gruppen um annähernd denselben Betrag zu. Dabei war nur der Anstieg in der Verumgruppe signifikant (p=0,013, t-Test für gepaarte Stichproben). Zu t4 lagen die durchschnittlichen HbA_{1c}-Werte der beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo wiederum auf einem vergleichbaren, statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Niveau (Tabelle 26).

Demgegenüber nahmen im Subkollektiv „**HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %**“ die HbA_{1c}-Werte in den beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo in etwa dem gleichen Ausmaß ab, wobei

die Senkung lediglich in der Verumgruppe signifikant war ($p=0,015$, t-Test für gepaarte Stichproben). Zwischen der Verum- und Placebogruppe traten weder zu t_0 noch zu t_4 signifikante Unterschiede auf (Tabelle 26).

Bei Betrachtung der durchschnittlichen absoluten Differenzen der HbA_{1c} -Werte (Tabelle 26) werden die gegenläufigen Entwicklungen der HbA_{1c} -Werte zwischen den beiden Subkollektiven „**HbA_{1c} zu $t_0 < 6,5$ % bzw. $\geq 6,5$ %**“ noch deutlicher erkennbar. Innerhalb der beiden Subkollektive „ HbA_{1c} zu $t_0 < 6,5$ % bzw. $\geq 6,5$ %“ unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe nicht signifikant.

Innerhalb der Verumgruppe und innerhalb der Placebogruppe der beiden Subkollektive „**HbA_{1c} zu $t_0 < 6,5$ % bzw. $\geq 6,5$ %**“ unterschieden sich die HbA_{1c} -Ausgangsspiegel höchst signifikant ($p < 0,001$, t-Test für unabhängige Stichproben). Vergleicht man die mittleren absoluten Differenzen der HbA_{1c} -Werte der Verumgruppe des Subkollektives „ HbA_{1c} zu $t_0 < 6,5$ %“ mit der Verumgruppe des Subkollektives „ HbA_{1c} zu $t_0 \geq 6,5$ %“, so zeigte sich ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subkollektiven ($p=0,001$, t-Test für unabhängige Stichproben). Demgegenüber erwies sich für die Placebogruppe der Vergleich der beiden Subkollektive „ HbA_{1c} zu $t_0 < 6,5$ % bzw. $\geq 6,5$ %“ als nicht signifikant ($p=0,085$, t-Test für unabhängige Stichproben). Offensichtlich ist mit höheren HbA_{1c} -Ausgangsspiegeln eine stärkere HbA_{1c} -Senkung verbunden. Dieser Zusammenhang wurde auch im Subkollektiv „Insulinresistenz – Höhe des HOMA-Indexes“ und für die Korrelation zwischen der Höhe der Ausgangsspiegel und der Abnahme der HbA_{1c} -Werte beobachtet, die in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben sind.

Tabelle 26: Subkollektive „ HbA_{1c} -Wert $< 6,5$ % bzw. $\geq 6,5$ %“ - HbA_{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe zu t_0 und t_4 und absolute Differenzen (t_0-t_4) der HbA_{1c} -Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu $t_0 < 6,5$ %			
HbA _{1c} zu t_0 [%]	6,08 \pm 0,27 (n = 14)	6,10 \pm 0,15 (n = 15)	0,798
HbA _{1c} zu t_4 [%]	6,30 \pm 0,44 (n = 14)	6,27 \pm 0,48 (n = 15)	0,877
p**	0,013	0,183	
HbA_{1c} zu $t_0 \geq 6,5$ %			
HbA _{1c} zu t_0 [%]	7,48 \pm 0,90 (n = 19)	7,25 \pm 0,59 (n = 17)	0,362
HbA _{1c} zu t_4 [%]	7,24 \pm 0,84 (n = 18)	7,05 \pm 0,66 (n = 17)	0,461
p**	0,015	0,239	

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	-0,22 ± 0,29 (n = 14)	-0,17 ± 0,48 (n = 15)	0,748
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,26 ± 0,40 (n = 18)	0,20 ± 0,67 (n = 17)	0,767

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“

Für die Einteilung der Subkollektive nach der Höhe der Nüchternglucosewerte im venösen Plasma wurde ein Grenzwert von < 7,0 mmol/l (126 mg/dl) festgelegt. Nüchternglucosespiegel oberhalb dieses Grenzwertes sind in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG zur „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ [Kerner et al. 2004] als Diagnosekriterium für Diabetes mellitus⁴⁶ vorgegeben. Gemäß den Kriterien der European Diabetes Policy Group [Alberti 1999] geht mit Nüchternglucosewerten von ≥ 7,0 mmol/l ein hohes kardiovaskuläres Risiko einher.

Bis auf sechs Studienteilnehmer (Verum vier, Placebo zwei), bei denen die Nüchternglucosespiegel unterhalb von 7,0 mmol/l lagen, wiesen die Probanden Nüchternglucosewerte von 7,0 mmol/l und höher auf. Damit gehörte der Großteil unserer Probanden dem Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel ≥ 7,0 mmol/l“ an. Es ist deshalb nicht überraschend, dass bezüglich des HbA_{1c}-Wertes zwischen den für das Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel ≥ 7,0 mmol/l“ ermittelten Ergebnissen und den Ergebnissen des Gesamtkollektives eine sehr hohe Übereinstimmung gefunden wurde. Eine Darstellung der Ergebnisse für das o.g. Subkollektiv findet sich im Anhang Kapitel A.8.1. Aufgrund der geringen Fallzahl (sechs Probanden) in der Subgruppe „Nüchternglucosespiegel < 7,0 mmol/l“ wurde für diese Gruppe keine Auswertung vorgenommen.

Subkollektiv „Insulinresistenz - Höhe des HOMA-Indexes“

Probanden mit einem HOMA-Index „HOMA-IR“ von > 4,65 [Stern et al. 2005] wurden als insulinresistent eingestuft. Lag der HOMA-Index unterhalb dieses Grenzwertes, so galten die Probanden als „nicht insulinresistent“. Daten zur Prävalenz der Insulinresistenz im Studien-

⁴⁶ Die in dieser Leitlinie genannten Empfehlungen zur Diagnose des Diabetes mellitus basieren auf den Vorschlägen der ADA, der WHO und der IDF sowie deren Überarbeitung.

kollektiv sowie zu Veränderungen des HOMA-Indexes während der Intervention finden sich in Kap. 4.4.4.

Sowohl zu Beginn als auch am Ende der Interventionsphase wies die Verumgruppe des **Subkollektives „HOMA-IR \leq 4,65“** im Mittel höhere HbA_{1c}-Werte als die Placebogruppe auf (Tabelle 27), wobei die Unterschiede zu keinem der Studienzeitpunkte t0 oder t4 signifikant waren. Innerhalb der beiden Gruppen traten im Verlauf der Interventionsphase keine merklichen Veränderungen der HbA_{1c}-Werte auf, was sich auch in den Ergebnissen der mittleren absoluten Differenzen der HbA_{1c}-Werte zwischen t0 und t4 widerspiegelt (Verum $0,00 \pm 0,42$ %, Placebo $-0,02 \pm 1,02$) (Tabelle 27).

Wie bereits im vorgenannten Subkollektiv lagen auch im **Subkollektiv „HOMA-IR $>$ 4,65“** die mittleren Ausgangsspiegel der HbA_{1c}-Werte in der Verumgruppe ($7,12 \pm 1,04$ %) höher als in der Placebogruppe ($6,83 \pm 0,76$ %). Dies galt ebenfalls für die mittleren HbA_{1c}-Werte der Abschlussuntersuchung zu t4 (Verum $7,01 \pm 0,94$ %, Placebo $6,78 \pm 0,72$ %). Signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe traten weder zu t0 noch zu t4 auf (Tabelle 27). Während der Intervention nahmen die HbA_{1c}-Werte in der Verumgruppe geringfügig stärker ab als in der Placebogruppe. Wie in Tabelle 27 dargestellt, unterschied sich das Ausmaß der Senkung zwischen Verum ($0,10 \pm 0,44$ %) und Placebo ($0,05 \pm 0,39$ %) nicht signifikant ($p=0,719$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Vergleicht man die Veränderungen der HbA_{1c}-Werte in der Verumgruppe für die beiden Subkollektive **„HOMA-IR \leq 4,65“** und **„HOMA-IR $>$ 4,65“**, so zeigte sich, dass es im Subkollektiv **„HOMA-IR $>$ 4,65“**, das die höheren HbA_{1c}-Werte zu Studienbeginn aufwies, zu einer stärkeren Abnahme der HbA_{1c}-Werte im Laufe der Interventionsphase kam. Der Unterschied in den HbA_{1c}-Ausgangswerten zwischen den beiden Subkollektiven innerhalb der Verumgruppe erwies sich als nicht signifikant ($p=0,187$, t-Test für unabhängige Stichproben). Die mittleren absoluten Differenzen (t0–t4) unterschieden sich in der Verumgruppe zwischen den beiden Subkollektiven **„HOMA-IR \leq 4,65 bzw. $>$ 4,65“** ebenfalls nicht signifikant ($p=0,515$, t-Test für unabhängige Stichproben). Dennoch scheint mit höheren HbA_{1c}-Ausgangsspiegeln eine stärkere Senkung der Werte einherzugehen. Dieser Effekt konnte bereits im Subkollektiv **„Höhe der HbA_{1c}-Werte“** beobachtet werden. Die später in Kap. 4.4.1 Abschnitt **„Korrelation zwischen den HbA_{1c}-Werten zu t0 und ihrer Veränderung während der Interventionsphase“** beschriebene Korrelation zwischen der Höhe der Ausgangsspiegel und der Abnahme der HbA_{1c}-Werte bestätigt diese Beobachtungen. In der Placebogruppe wurde ebenfalls im Subkollektiv **„HOMA-IR $>$ 4,65“** eine stärkere, nicht signifikante Senkung der HbA_{1c}-Werte beobachtet als im Subkollektiv **„HOMA-IR \leq 4,65“** ($p=0,774$, t-Test für unabhängige Stichproben). Die Effekte waren hier geringer ausgeprägt als in der Verumgruppe.

Tabelle 27: Subkollektive „HOMA-IR ≤ 4,65 bzw. > 4,65“ - HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0–t4) der HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
HOMA-IR ≤ 4,65			
HbA _{1c} zu t0 [%]	6,66 ± 0,92 (n = 17)	6,41 ± 0,63 (n = 9)	0,468
HbA _{1c} zu t4 [%]	6,66 ± 0,72 (n = 17)	6,43 ± 0,65 (n = 9)	0,427
p**	1,000	0,950	
HOMA-IR > 4,65			
HbA _{1c} zu t0 [%]	7,12 ± 1,04 (n = 16)	6,83 ± 0,76 (n = 22)	0,313
HbA _{1c} zu t4 [%]	7,01 ± 0,94 (n = 15)	6,78 ± 0,72 (n = 22)	0,391
p**	0,398	0,552	
HOMA-IR ≤ 4,65			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	(n = 17)	(n = 9)	
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,00 ± 0,42	-0,02 ± 1,02	0,938
HOMA-IR > 4,65			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	(n = 15)	(n = 22)	
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,10 ± 0,44	0,05 ± 0,39	0,719

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Geschlecht“

In der Verumgruppe des **weiblichen Subkollektives** lagen die Ausgangsspiegel der mittleren HbA_{1c}-Werte (6,38 ± 0,59 %) unterhalb des wünschenswerten Zielwertes von < 6,5 %. In der Placebogruppe waren die HbA_{1c}-Werte (6,73 ± 0,65 %) geringfügig, aber nicht signifikant höher als in der Verumgruppe. Während die HbA_{1c}-Werte der Verumgruppe im Laufe der Interventionsphase leicht anstiegen (6,49 ± 0,49 %), fielen die HbA_{1c}-Werte der Placebogruppe minimal ab (6,70 ± 0,69 %). Insgesamt konnte weder zwischen den beiden Gruppen Verum und Placebo zu den Zeitpunkten t0 und t4 noch innerhalb der beiden Gruppen im Interventionsverlauf ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden (Tabelle 28).

Im **männlichen Subkollektiv** wiesen die Probanden der Verumgruppe (7,13 ± 1,09 %) zu t0 höhere HbA_{1c}-Werte auf als die Probanden der Placebogruppe (6,70 ± 0,77 %). Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied. Während der Intervention sanken die HbA_{1c}-Werte in der Verumgruppe (7,00 ± 0,92 %) stärker ab als in der Placebogruppe (6,68 ± 0,71 %). Auch hier ergaben sich weder zwischen den Gruppen zu t4 noch innerhalb der Gruppen zwischen t0 und t4 signifikante Unterschiede (Tabelle 28).

Betrachtet man das Ausmaß der Veränderungen der HbA_{1c}-Werte während der Interventionsphase (mittlere absolute Differenz t0-t4), so bestätigen sich für die beiden geschlechtsspezifischen Subkollektive die hier gefundenen Ergebnisse (Tabelle 28).

Während in der Verumgruppe bei den Frauen, die einen Trend zu signifikant niedrigeren HbA_{1c}-Ausgangswerten aufwiesen als die Männer (p=0,059, t-Test für unabhängige Stichproben), die HbA_{1c}-Werte zwischen t0 und t4 anstiegen (mittlere absolute Differenz t0-t4), fielen die HbA_{1c}-Werte bei den Männer in diesem Zeitraum ab. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,135, t-Test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 28: Subkollektiv „Geschlecht“ - HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
Frauen	(n = 11)	(n = 9)	
HbA _{1c} zu t0 [%]	6,38 ± 0,59	6,73 ± 0,65	0,221
HbA _{1c} zu t4 [%]	6,49 ± 0,49	6,70 ± 0,69	0,442
p**	0,299	0,820	
Männer	(n = 21)	(n = 23)	
HbA _{1c} zu t0 [%]	7,13 ± 1,09	6,70 ± 0,77	0,132
HbA _{1c} zu t4 [%]	7,00 ± 0,92	6,68 ± 0,71	0,194
p**	0,208	0,879	
Frauen	(n = 11)	(n = 9)	
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	-0,11 ± 0,33	0,03 ± 0,42	0,409
Männer	(n = 21)	(n = 23)	
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,13 ± 0,45	0,02 ± 0,68	0,547

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“

Es sollte untersucht werden, ob wässriger Zimtextrakt unter Berücksichtigung der verschiedenen antihyperglykämischen Therapieformen⁴⁷ unterschiedliche Effekte auf den HbA_{1c}-Wert aufweist. Das Gesamtkollektiv wurde dazu in die Subkollektive Basistherapie, Therapie mit Metformin und Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. -analog⁴⁸ unterteilt. Hinsichtlich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes ergab sich in diesen drei Subkollektiven weder zwischen der Verum- und Placebogruppe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten t0

⁴⁷ Hierunter wurden sowohl nichtmedikamentöse Therapieformen als auch medikamentöse Monotherapieformen verstanden. Medikamentöse Kombinationstherapien waren von der Auswertung aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren ausgeschlossen.

⁴⁸ Da es sich bei Sulfonylharnstoff und -analog⁴⁸ um Wirkstoffe mit einem vergleichbaren Wirkprinzip handelt, wurden diese beiden Wirkstoffgruppen zusammengefasst.

und t4 noch innerhalb der Verum- bzw. Placebogruppe im Verlauf der Intervention ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind im Anhang Kap. A.8.1 aufgelistet.

Korrelation zwischen den HbA_{1c}-Werten zu t0 und ihrer Veränderung während der Interventionsphase

Wie bereits auf Seite 106f dargestellt, nahm in der Verumgruppe des Gesamtkollektives der mittlere HbA_{1c}-Wert während der Interventionsphase geringfügig ab. Es sollte nun untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung der HbA_{1c}-Werte bestand. Dazu wurden die HbA_{1c}-Werte der Verumgruppe zu t0 mit den absoluten Differenzen der HbA_{1c}-Werte zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t0-t4) korreliert. Es ergab sich eine mittlere Korrelation auf höchst signifikantem Niveau ($r=0,583$; $p<0,001$), wobei mit höheren Ausgangswerten der HbA_{1c}-Werte eine stärkeren Senkung der Werte verbunden war (Abbildung 11). Dabei konnte im Mittel bei HbA_{1c}-Werten unter 6,68 % keine weitere Senkung der Werte erzielt werden ($y=0,247x - 1,649$). Im Vergleich dazu konnte in der Placebogruppe eine geringere, ebenfalls hoch signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($r=0,469$; $p=0,007$).

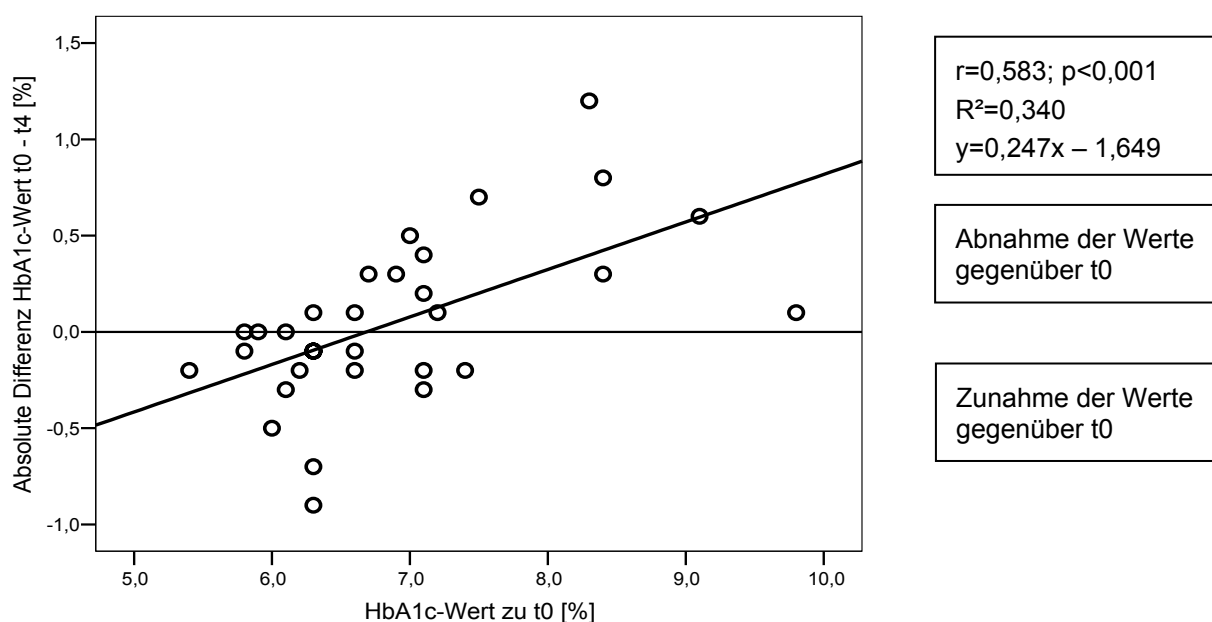


Abbildung 11: Korrelation der HbA_{1c}-Werte zu t0 mit den absoluten Differenzen (t0-t4) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe

Zusammenfassung HbA_{1c}-Werte

Insgesamt wies das Gesamtkollektiv eine gute glykämische Einstellung auf. Wie die Ergebnisse zeigen, war unter diesen Bedingungen im Gesamtkollektiv durch die Supplemen-

tierung mit Zimtextrakt kein Einfluss auf die HbA_{1c}-Werte festzustellen. In den untersuchten Subkollektiven traten nur innerhalb der Verumgruppe der Subkollektive „HbA_{1c} zu t0 < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“ im Verlauf der Interventionsphase signifikante Veränderungen auf. Während im Subkollektiv „HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %“ die HbA_{1c}-Werte zwischen t0 und t4 signifikant anstiegen, nahmen die HbA_{1c}-Werte im Subkollektiv „HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %“ signifikant ab. Offensichtlich scheint mit höheren HbA_{1c}-Ausgangsspiegeln eine stärkere HbA_{1c}-Senkung verbunden zu sein. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch für das Subkollektiv „Insulinresistenz – Höhe des HOMA-Indexes“ und für die in der Verumgruppe des Gesamtkollektives gefundene Korrelation zwischen der Höhe der Ausgangsspiegel und der Abnahme der HbA_{1c}-Werte zwischen t0 und t4. Unterhalb eines HbA_{1c}-Wertes von 6,68 % wurde im Mittel keine weitere Abnahme der Werte beobachtet. Ein geschlechtsspezifischer Einfluss von Zimtextrakt auf die HbA_{1c}-Werte konnte nicht beobachtet werden.

4.4.2 NÜCHTERNGLUCOSESPIEGEL

Bewertung der Stoffwechseleinstellung anhand der Nüchternglucosespiegel zu t0

Die Beurteilung der initialen Stoffwechseleinstellung bezüglich der venösen Nüchtern-glucosewerte⁴⁹ der Studienteilnehmer erfolgte entsprechend den in Tabelle 29 dargestellten Kriterien der European Diabetes Policy Group [Alberti 1999] zur Bewertung der Blutglucose-einstellung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos, die u.a. von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft übernommen wurden.

Tabelle 29: Beurteilungskriterien für die Blutglucoseeinstellung bei Typ-2-Diabetikern hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos nach den Kriterien der European Diabetes Policy Group [Alberti 1999]

		Niedriges Risiko	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
Nüchternplasmagluco- se, venös	mmol/l	≤ 6,0	> 6,0	≥ 7,0
	mg/dl	< 110	≥ 110	> 125

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung lag der mittlere Nüchternglucosespiegel des Gesamtkollektives (n = 65) bei 8,96 ± 1,93 mmol/l (162 ± 35 mg/dl) (Tabelle 30) und überschritt damit deutlich den o.g. Grenzwert von 7,0 mmol/l für ein hohes Risiko. Insgesamt wiesen 90,8 % (59) der Probanden (Verum 87,9 %, Placebo 93,8 %) ein hohes Risiko und 9,2 % (6) der Probanden (Verum 12,1 %, Placebo 6,2 %) ein erhöhtes Risiko auf. Keiner der

⁴⁹ Die ADA empfiehlt in ihren Standards zur Behandlung des Diabetes [ADA 2006b] als Therapierichtwert für den Nüchternglucosespiegel im kapillären Plasma einen Bereich von 5,0 – 7,2 mmol/l (90 - 130 mg/dl). Da die Werte der Nüchternglucosespiegel im Mittel im Kapillarblut um 5 % höher liegen als im venösen Blut [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 85], entsprechen sich die Empfehlungen der ADA und der European Diabetes Policy Group hinsichtlich des oberen Grenzwertes.

Probanden lag im Bereich mit einem niedrigen Risiko. Bezüglich der Verteilung auf die verschiedenen Risikoklassen unterschieden sich die beiden Gruppen Verum und Placebo nicht signifikant ($p=0,672$, exakter Test nach Fisher, 2-seitig).

Abbildung 12 stellt die Häufigkeitsverteilung der Nüchternglucosespiegel des Gesamtkollektives zu t_0 dar.

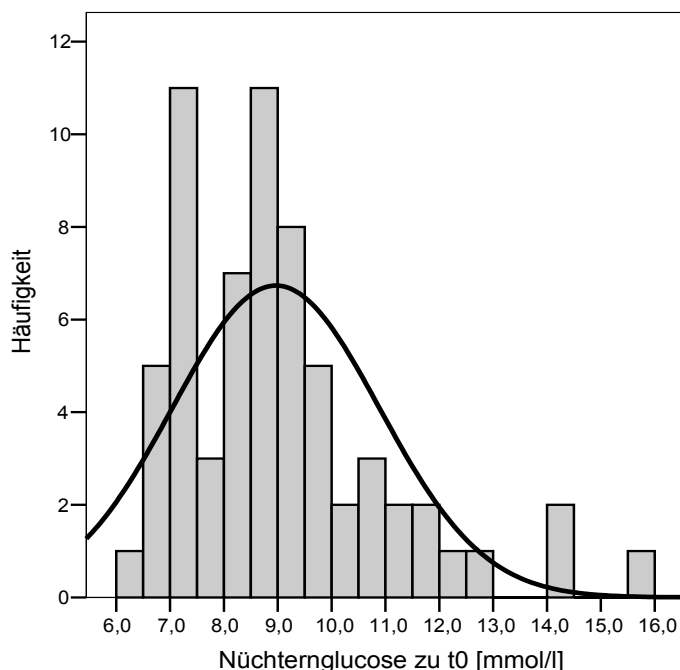


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Nüchternglucosespiegel des Gesamtkollektives zu t_0

Veränderungen der Nüchternglucosespiegel im Laufe der Intervention

Wie Tabelle 30 zu entnehmen ist, lag zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (t_0) der durchschnittliche Nüchternglucosespiegel in der Verumgruppe ($n = 33$) mit $9,26 \pm 2,26$ mmol/l (167 ± 41 mg/dl) höher als in der Placebogruppe ($n = 32$) mit $8,66 \pm 1,47$ mmol/l (156 ± 27 mg/dl). Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo war zum Zeitpunkt t_0 statistisch nicht signifikant ($p=0,204$, t-Test für unabhängige Stichproben), so dass vor der Supplementierung von vergleichbaren Ausgangsbedingungen ausgegangen werden kann. Nach der Interventionsphase zum Zeitpunkt t_4 lag der durchschnittliche Nüchternglucosespiegel in der Verumgruppe ($n = 33$) mit $8,15 \pm 1,65$ mmol/l (147 ± 30 mg/dl) geringfügig niedriger als in der Placebogruppe ($n = 32$) mit $8,31 \pm 1,62$ mmol/l (150 ± 29 mg/dl). Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab zum Zeitpunkt t_4 keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe ($p=0,704$).

Vergleicht man die Unterschiede der mittleren Nüchternglucosespiegel zwischen der Verum- und Placebogruppe jeweils zu t0 und t4, so fällt auf, dass sich die Werte zwischen den beiden Gruppen zu t0 stärker unterschieden als zu t4. Die mittleren Nüchternglucosespiegel der Verumgruppe lagen zu t0 deutlich über den Werten der Placebogruppe. Zum Zeitpunkt t4 wiesen die durchschnittlichen Nüchternglucosekonzentrationen der beiden Subgruppen annähernd dasselbe Niveau auf.

Der t-Test für gepaarte Stichproben ergab, dass die Nüchternglucosespiegel in der Verumgruppe zwischen t0 und t4 signifikant abfielen ($p < 0,001$), während die Nüchternglucosespiegel in der Placebogruppe nur einen leichten, nicht signifikanten Rückgang aufwiesen ($p = 0,135$).

Bei Betrachtung der durchschnittlichen absoluten Differenzen der Nüchternglucosewerte zwischen den Zeitpunkten t0 und t4 (Tabelle 30) zeigte sich, dass die Werte in der Verumgruppe ($1,11 \pm 1,59$ mmol/l bzw. $20,0 \pm 28,7$ mg/dl) im Vergleich zur Placebogruppe ($0,35 \pm 1,29$ mmol/l bzw. $6,3 \pm 23,2$ mg/dl) signifikant abnahmen ($p = 0,038$, t-Test für unabhängige Stichproben). Die durchschnittliche prozentuale Abnahme der Nüchternglucosespiegel (Tabelle 30), die sich individuell aus der prozentualen Senkung der Nüchternglucosespiegel in Bezug auf den Basiswert zu t0 errechnete, war in der Verumgruppe mit $10,3 \pm 13,2$ % signifikant höher als in der Placebogruppe mit $3,37 \pm 14,2$ % ($p = 0,046$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 30: Nüchternglucosespiegel des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Gesamtkollektiv (n = 65)	Verum (n = 33)	Placebo (n = 32)	p*
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	8,96 \pm 1,93	9,26 \pm 2,26	8,66 \pm 1,47	0,204
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]		8,15 \pm 1,65	8,31 \pm 1,62	0,704
p**		<0,001	0,135	
<hr/>				
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]		1,11 \pm 1,59	0,35 \pm 1,29	0,038*
Prozentuale Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [%]		10,3 \pm 13,2	3,37 \pm 14,2	0,046*

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Abbildung 13 zeigt die Nüchternglucosespiegel zu den Zeitpunkten t0 und t4 für die beiden Subgruppen Verum und Placebo.

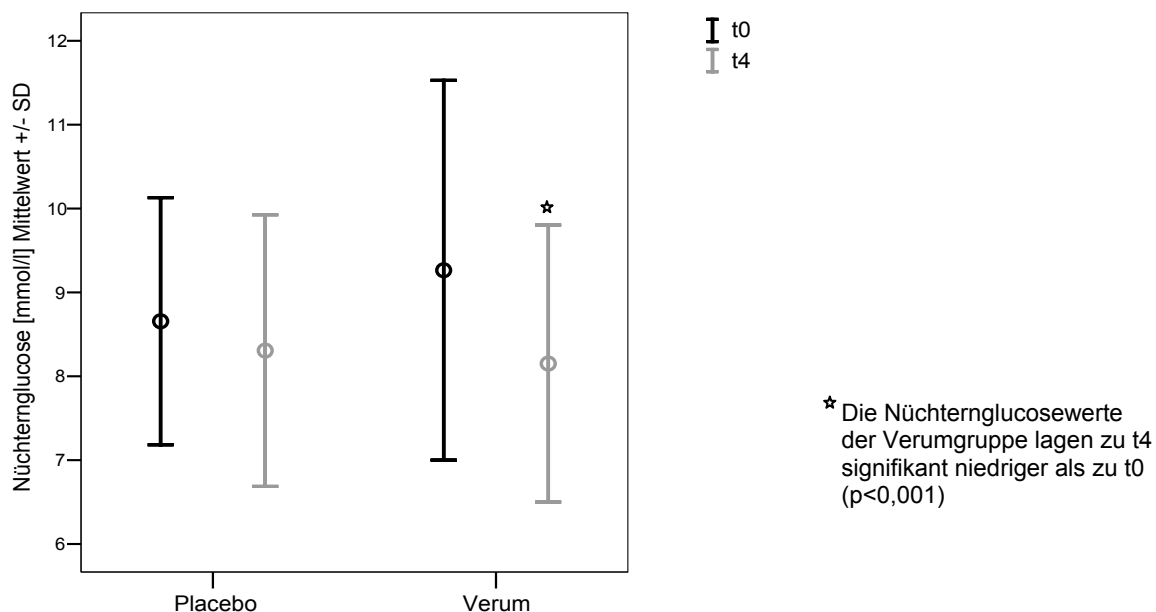


Abbildung 13: Nüchtern-glucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t0 und t4

Veränderungen der Nüchtern-glucosewerte und ihrer absoluten und prozentualen Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Im Laufe der Intervention kam es in der Verumgruppe des Gesamtkollektives zu einer signifikanten Abnahme der Nüchtern-glucosespiegel, weshalb für die Supplementierung mit wässrigem Zimtextrakt ein moderater Effekt auf die Nüchtern-glucosespiegel von Typ-2-Diabetikern angenommen werden kann. Nachfolgend sollte untersucht werden, inwieweit ähnliche Effekte auf die Nüchtern-glucosespiegel in verschiedenen Subkollektiven zu beobachten waren.

Subkollektiv „Höhe der HbA_{1c}-Werte“

Wie bereits im Kapitel 4.4.1 Abschnitt „Veränderungen der HbA_{1c}-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven“ beschrieben, erfolgte die Einteilung der Subkollektive nach der Höhe der HbA_{1c}-Werte in die Subkollektive „HbA_{1c} zu t0 < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“.

Im Subkollektiv „HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %“ wiesen die Verum- und Placebogruppe zu Beginn der Intervention vergleichbare mittlere Nüchtern-glucosespiegel auf (Verum 8,00 ± 1,19 mmol/l; Placebo 8,01 ± 1,55 mmol/l). Während der Interventionsphase sanken die Nüchtern-glucose-spiegel in der Verumgruppe (absolute Differenz t0–t4: 0,34 ± 0,77 mmol/l) stärker ab als in der Placebogruppe (absolute Differenz t0–t4: 0,18 ± 1,05 mmol/l), wobei sich der Unterschied nicht als statistisch signifikant erwies (p=0,655, t-Test für unabhängige Stichproben).

Hinsichtlich der mittleren prozentualen Differenzen der Nüchternglucosewerte traten zwischen der Verum- und Placebogruppe dieses Subkollektives ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,383$, t-Test für unabhängige Stichproben). Insgesamt erwiesen sich weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo als statistisch signifikant (Tabelle 31).

Wie Tabelle 31 zu entnehmen ist, lagen im Subkollektiv „HbA_{1c} zu t₀ \geq 6,5%“ die mittleren Nüchternglucosespiegel zu Studienbeginn in der Verumgruppe ($10,2 \pm 2,44$ mmol/l) höher als in der Placebogruppe ($9,23 \pm 1,16$ mmol/l). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,135$, t-Test für unabhängige Stichproben). Im Laufe der Intervention sanken die Nüchternglucosespiegel sowohl innerhalb der Verum- als auch innerhalb der Placebogruppe ab, wobei sich nur für die Verumgruppe ein signifikanter Rückgang der Werte ergab ($p=0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben). Die Reduktion der Nüchternglucosespiegel gemessen als absolute Differenz der Werte zwischen t₀ und t₄ erwies sich in der Verumgruppe ($1,68 \pm 1,81$ mmol/l) als signifikant höher als in der Placebogruppe ($0,50 \pm 1,48$ mmol/l; $p=0,040$, t-Test für unabhängige Stichproben). Die mittleren prozentualen Differenzen der Nüchternglucosewerte zwischen t₀ und t₄ hingegen unterschieden sich in diesem Subkollektiv nicht signifikant zwischen der Verum- und Placebogruppe ($p=0,081$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 31: Subkollektive „HbA_{1c}-Werte < 6,5 % bzw. \geq 6,5 %“ - Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t₀ und t₄ in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t₀-t₄) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu t₀ < 6,5 %	(n = 14)	(n = 15)	
Nüchternglucose zu t ₀ [mmol/l]	8,00 \pm 1,19	8,01 \pm 1,55	0,990
Nüchternglucose zu t ₄ [mmol/l]	7,66 \pm 1,50	7,83 \pm 1,06	0,737
p**	0,127	0,518	
HbA_{1c} zu t₀ \geq 6,5 %	(n = 19)	(n = 17)	
Nüchternglucose zu t ₀ [mmol/l]	10,2 \pm 2,44	9,23 \pm 1,16	0,135
Nüchternglucose zu t ₄ [mmol/l]	8,51 \pm 1,70	8,73 \pm 1,92	0,719
p**	0,001	0,184	
HbA_{1c}-Werte < 6,5 %	(n = 14)	(n = 15)	
Absolute Differenz Nüchternglucose (t ₀ -t ₄) [mmol/l]	0,34 \pm 0,77	0,18 \pm 1,05	0,655
Prozentuale Differenz Nüchternglucose (t ₀ -t ₄) [%]	4,34 \pm 9,22	1,06 \pm 10,6	0,383
HbA_{1c} zu t₀ \geq 6,5 %	(n = 19)	(n = 17)	
Absolute Differenz Nüchternglucose (t ₀ -t ₄) [mmol/l]	1,68 \pm 1,81	0,50 \pm 1,48	0,040
Prozentuale Differenz Nüchternglucose (t ₀ -t ₄) [%]	14,7 \pm 14,2	5,42 \pm 16,8	0,081

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t₀ mit t₄ bzw. Placebogruppe t₀ mit t₄)

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“

Für die Einteilung der Subkollektive nach der Höhe der Nüchternglucosewerte im venösen Plasma wurde der Grenzwert von $< 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) zugrunde gelegt. Wie bereits in Kapitel 4.4.1 Abschnitt „Veränderungen der HbA_{1c}-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven“ erläutert, gehörten die Studienteilnehmer bis auf sechs Probanden (Verum vier, Placebo zwei), die Nüchternglucosespiegel $< 7,0$ mmol/l aufwiesen, dem Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ an. Aufgrund der geringen Fallzahl (sechs Probanden) im Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $< 7,0$ mmol/l“ erfolgte für diese Gruppe keine Auswertung. Wie erwartet stimmten die für das Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ ermittelten Ergebnisse (vgl. Anhang Kapitel A.8.2) mit den Ergebnissen des Gesamtkollektives in sehr hohem Maße überein.

Subkollektiv „Insulinresistenz - Höhe des HOMA-Indexes“

Probanden mit einem HOMA-Index „HOMA-IR“ von $> 4,65$ [Stern et al. 2005] galten als insulinresistent, Probanden mit einem HOMA-IR von $\leq 4,65$ als „nicht insulinresistent“ (vgl. Kap. 4.4.4).

Wie Tabelle 32 zu entnehmen ist, wiesen im Subkollektiv **“HOMA-IR $\leq 4,65$ ”** die Probanden der Verumgruppe ($8,29 \pm 1,60$ mmol/l) zu Beginn der Interventionsphase im Mittel höhere Nüchternglucosewerte auf als die Probanden der Placebogruppe ($7,80 \pm 1,16$ mmol/l). Da dieser Unterschied nicht signifikant war, können für die beiden Gruppen Verum und Placebo vergleichbare Ausgangsbedingungen angenommen werden. Im Verlauf der Intervention nahmen die Nüchternglucosespiegel in der Verumgruppe signifikant ab (t4: $7,55 \pm 1,47$ mmol/l, $p=0,026$, t-Test für gepaarte Stichproben). In der Placebogruppe kam es zu einer schwächer ausgeprägten, nicht signifikanten Senkung der Nüchternglucosespiegel (t4: $7,67 \pm 1,30$ mmol/l). Bei der Abschlussuntersuchung zu t4 wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe gefunden. Auch wenn im Subkollektiv **“HOMA-IR $\leq 4,65$ ”** das Ausmaß der Abnahme (absolute Differenz t0–t4) der Nüchternglucosespiegel ($0,74 \pm 1,25$ mmol/l) in der Verumgruppe stärker ausgeprägt war als in der Placebogruppe ($0,13 \pm 1,34$ mmol/l), erwies sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant ($p=0,261$, t-Test für unabhängige Stichproben). Dies galt auch für die mittleren prozentualen Differenzen der Nüchternglucosespiegel zwischen t0 und t4 ($p=0,207$, t-Test für unabhängige Stichproben) (Tabelle 32).

Im Subkollektiv **“HOMA-IR $> 4,65$ ”** wies die Verumgruppe ($10,3 \pm 2,45$ mmol/l) schon zu t0 einen Trend zu signifikant höheren Nüchternglucosespiegeln auf als die Placebogruppe ($8,96 \pm 1,50$ mmol/l; $p=0,063$, t-Test für unabhängige Stichproben) (Tabelle 32). In der Verumgruppe kam es während der Interventionsphase zu einer signifikanten Abnahme der

Nüchternglucosespiegel (t4: 8,80 ± 1,63 mmol/l; p=0,005, t-Test für gepaarte Stichproben). Demgegenüber ergab sich für die Senkung der Nüchternglucosewerte in der Placebogruppe ein Trend zur Signifikanz (t4: 8,44 ± 1,63 mmol/l; p=0,070, t-Test für gepaarte Stichproben). Zu t4 unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe nicht signifikant (p=0,515, t-Test für unabhängige Stichproben). Was das in Tabelle 32 dargestellte Ausmaß der Senkung (absolute Differenz t0–t4) der Nüchternglucosespiegel in der Verum- und Placebogruppe des Subkollektives „HOMA-IR > 4,65“ betraf, so zeigte sich in der Verumgruppe (1,51 ± 1,85 mmol/l) ein Trend zu einer signifikant höheren Abnahme der Nüchternglucosespiegel als in der Placebogruppe (0,51 ± 1,26 mmol/l; p=0,057, t-Test für unabhängige Stichproben). Die mittleren prozentualen Differenzen der Nüchternglucosespiegel zwischen t0 und t4 erwiesen sich trotz des deutlichen Unterschieds zwischen der Verum- und Placebogruppe (Verum 12,7 ± 14,4 %, Placebo 5,20 ± 13,3 %) nicht als signifikant unterschiedlich (p=0,105, t-Test für unabhängige Stichproben) (Tabelle 32).

Beim Vergleich der Veränderungen der Nüchternglucosespiegel in den Verumgruppen der beiden Subkollektive „HOMA-IR ≤ 4,65“ und „HOMA-IR > 4,65“ zeigte sich, dass die Nüchternglucosewerte im Subkollektiv „HOMA-IR > 4,65“, das zu Studienbeginn im Mittel hoch signifikant höhere Nüchternglucosespiegel aufwies (p=0,008, t-Test für unabhängige Stichproben), während der Interventionsphase stärker abnahmen (p=0,008, t-Test für unabhängige Stichproben). Dieser Unterschied war weder für die mittleren absoluten noch für die mittleren prozentualen Differenzen der Nüchternglucosespiegel zwischen t0 und t4 signifikant (absolute Differenz: p=0,172, prozentuale Differenz: p=0,315, jeweils t-Test für unabhängige Stichproben). Für die entsprechenden Placebogruppen wurden ähnliche, aber schwächer ausgeprägte Tendenzen gefunden.

Tabelle 32: Subkollektive „HOMA-IR ≤ 4,65 bzw. > 4,65“ - Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0–t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
HOMA-IR ≤ 4,65	(n = 17)	(n = 9)	
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	8,29 ± 1,60	7,80 ± 1,16	0,427
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	7,55 ± 1,47	7,67 ± 1,30	0,839
p**	0,026	0,773	
HOMA-IR > 4,65	(n = 16)	(n = 22)	
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	10,3 ± 2,45	8,96 ± 1,50	0,063
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	8,80 ± 1,63	8,44 ± 1,63	0,515
p**	0,005	0,070	

	Verum	Placebo	p*
HOMA-IR ≤ 4,65			
Absolute Differenz Nüchtern-glucose (t0-t4) [mmol/l]	0,74 ± 1,25 (n = 17)	0,13 ± 1,34 (n = 9)	0,261
Prozentuale Differenz Nüchtern-glucose (t0-t4) [%]	8,03 ± 11,9 (n = 17)	0,78 ± 16,3 (n = 9)	0,207
HOMA-IR > 4,65			
Absolute Differenz Nüchtern-glucose (t0-t4) [mmol/l]	1,51 ± 1,85 (n = 16)	0,51 ± 1,26 (n = 22)	0,057
Prozentuale Differenz Nüchtern-glucose (t0-t4) [%]	12,7 ± 14,4 (n = 16)	5,20 ± 13,3 (n = 22)	0,105

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Geschlecht“

Wie die Ergebnisse in Tabelle 33 zeigen, wiesen die **Frauen** der Placebogruppe (9,22 ± 1,69 mmol/l) zu t0 höhere mittlere Nüchtern-glucosespiegel auf als die Frauen der Verumgruppe (8,09 ± 1,25 mmol/l). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant, weshalb für die Verum- und Placebogruppe zu Interventionsbeginn vergleichbare Ausgangsspiegel vorausgesetzt werden können. Auch wenn es in beiden Gruppen während der Interventionsphase zu einer Abnahme der mittleren Nüchtern-glucosespiegel kam, war nur die Senkung in der Verumgruppe signifikant (p=0,046, t-Test für gepaarte Stichproben). Am Ende der Intervention unterschieden sich die mittleren Nüchtern-glucosespiegel der Verumgruppe (7,38 ± 0,96 mmol/l) hoch signifikant von der Placebogruppe (8,91 ± 1,27 mmol/l; p=0,005, t-Test für unabhängige Stichproben). Betrachtet man die Senkung der Nüchtern-glucosespiegel in Form der mittleren absoluten und der mittleren prozentualen Differenzen der Nüchtern-glucosespiegel zwischen t0 und t4, so ergaben sich bei den Frauen zwischen Verum- und Placebogruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 33).

Bereits zu Beginn der Intervention lagen die mittleren Nüchtern-glucosespiegel in der Verumgruppe (9,93 ± 2,46 mmol/l) des **männlichen Subkollektives** signifikant höher als in der Placebogruppe (8,44 ± 1,35 mmol/l; p=0,019, t-Test für unabhängige Stichproben), weshalb ungleiche Ausgangsbedingungen angenommen werden müssen. Zu t4 waren in beiden Gruppen die Nüchtern-glucosespiegel gesunken (t4: Verum: 8,60 ± 1,81 mmol/l, Placebo: 8,07 ± 1,70 mmol/l), wobei die Abnahme lediglich in der Verumgruppe signifikant war (p=0,003, t-Test für gepaarte Stichproben). Der Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe war zu t4 nicht signifikant (Tabelle 33). Auch wenn sich bei den Männern die beiden Gruppen Verum und Placebo bei Betrachtung der mittleren absoluten Differenzen der Nüchtern-glucosespiegel zwischen t0 und t4 signifikant voneinander unterschieden (Tabelle

33), so ist zu berücksichtigen, dass bereits zu t₀ in der Verumgruppe signifikant höhere mittlere Nüchternglucosespiegel vorlagen. Da mit höheren Ausgangsspiegeln eine stärkere Senkung der Nüchternglucosespiegel einhergeht, wie später in Kap. 4.4.2 Abschnitt „Korrelation zwischen den Nüchternglucosewerten zu t₀ und ihrer Veränderung während der Interventionsphase“ noch dargestellt wird, war in der Verumgruppe von vornherein eine stärkere Abnahme der Nüchternglucosespiegel zu erwarten. Dies wurde mit Hilfe der Kovarianzanalyse näher untersucht. Als Kontrollvariable wurde der Nüchternglucosespiegel zu t₀ einbezogen. Es zeigte sich für die mittleren absoluten Differenzen der Nüchternglucosespiegel zwischen t₀ und t₄ ein höchst signifikanter Einfluss der Kovariaten Nüchternglucose zu t₀ ($p < 0,001$), wodurch aufgrund der stark unterschiedlichen Ausgangswerte die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Verum und Placebo bezüglich der mittleren absoluten Differenzen der Nüchternglucosespiegel zwischen t₀ und t₄ nicht mehr nachzuweisen waren ($p = 0,387$, Kovarianzanalyse). Im männlichen Subkollektiv war die durchschnittliche prozentuale Differenz der Nüchternglucosespiegel zwischen t₀ und t₄ in der Verumgruppe mit $11,7 \pm 13,9$ % höher als in der Placebogruppe ($4,03 \pm 14,1$ %). Verum- und Placebogruppe unterschieden sich bezüglich der prozentualen Differenzen der Nüchternglucosespiegel nicht signifikant voneinander ($p = 0,076$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Innerhalb der Verumgruppe waren die Nüchternglucosewerte zu t₀ bei den **Männern** signifikant höher als bei den **Frauen** ($p = 0,008$, t-Test für unabhängige Stichproben). Innerhalb der Placebogruppe lagen hingegen zu Studienbeginn die Nüchternglucosespiegel der Frauen höher als die der Männer, unterschieden sich aber nicht signifikant ($p = 0,178$, t-Test für unabhängige Stichproben). Im Verlauf der Interventionsphase nahmen die Nüchternglucosespiegel bei den Männern der Verumgruppe stärker ab als bei den Frauen der Verumgruppe. Nicht so stark ausgeprägte Tendenzen waren ebenfalls bei den Männern und Frauen der Placebogruppe zu beobachten. In der Verumgruppe zeigten weder der Vergleich der mittleren absoluten Differenzen (t₀–t₄) zwischen den Nüchternglucosewerten der Frauen und Männer ($p = 0,288$, t-Test für unabhängige Stichproben) noch der Vergleich der mittleren prozentualen Differenzen (t₀–t₄) zwischen den Nüchternglucosewerten der Frauen und Männer ($p = 0,426$, t-Test für unabhängige Stichproben) signifikante Unterschiede. In der Placebogruppe erwiesen sich die Unterschiede zwischen Frauen und Männern bezüglich der mittleren absoluten und prozentualen Differenzen (t₀–t₄) der Nüchternglucosewerte ebenfalls als statistisch nicht signifikant.

Tabelle 33: Subkollektiv „Geschlecht“ - Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 in mmol/l und absolute und prozentuale Differenzen (t0–t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p
Frauen	(n = 12)	(n = 9)	
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	8,09 ± 1,25	9,22 ± 1,69	0,094*
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	7,38 ± 0,96	8,91 ± 1,27	0,005*
p**	0,046	0,565	
Männer	(n = 21)	(n = 23)	
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	9,93 ± 2,46	8,44 ± 1,35	0,019*
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	8,60 ± 1,81	8,07 ± 1,70	0,327*
p**	0,003	0,162	
Frauen			
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]	0,72 ± 1,10 (n = 12)	0,31 ± 1,56 (n = 9)	0,492*
Prozentuale Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [%]	7,84 ± 12,0 (n = 12)	1,71 ± 15,2 (n = 9)	0,315*
Männer			
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]	1,34 ± 1,80 (n = 21)	0,37 ± 1,21 (n = 23)	0,040* 0,387***
Prozentuale Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [%]	11,7 ± 13,9 (n = 21)	4,03 ± 14,1 (n = 23)	0,076* 0,386***

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** Kovarianzanalyse: Kovariate Nüchternglucose zu t0 [mmol/l], Faktor Behandlungsgruppe

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“

Zur Überprüfung des Effektes von wässrigem Zimtextrakt auf die Nüchternglucosespiegel unter Berücksichtigung der verschiedenen antihyperglykämischen Therapieformen⁵⁰ wurde das Gesamtkollektiv in die Subkollektive Basistherapie, Therapie mit Metformin und Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. -analog⁵¹ unterteilt.

Bis auf den signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe zu t0 im Subkollektiv „Basistherapie“ traten bezüglich der mittleren Nüchternglucosespiegel in den drei Subkollektiven zwischen der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 keine signifikanten Unterschiede auf. Lediglich in der jeweiligen Verumgruppe der beiden Subkollektive „Basis-

⁵⁰ Hierunter wurden sowohl nichtmedikamentöse Therapieformen als auch medikamentöse Monotherapieformen verstanden. Medikamentöse Kombinationstherapien waren von der Auswertung aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren ausgeschlossen.

⁵¹ Da es sich bei Sulfonylharnstoff und -analog⁵¹ um Wirkstoffe mit einem vergleichbaren Wirkprinzip handelt, wurden diese beiden Wirkstoffgruppen zusammengefasst.

therapie“ und „Therapie mit Metformin“ war für die Abnahme der Nüchternglucosespiegel ein Trend zur Signifikanz erkennbar (Tabelle 34). Die in der Verum- und Placebogruppe im Laufe der Intervention beobachtete Senkung der Nüchternglucosespiegel (mittlere absolute Differenz t0–t4) unterschied sich jeweils in den drei Subkollektiven „Basistherapie, Therapie mit Metformin bzw. Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. –analoga“ nicht signifikant voneinander (Tabelle 34). Innerhalb der Verumgruppe konnte für alle drei Subkollektive eine Senkung der Nüchternglucosespiegel beobachtet werden, wobei mit höheren Nüchtern-glucosewerten zu t0 eine stärkere Abnahme der Nüchtern-glucosewerte im Verlauf der Intervention einherging. Zwischen den drei Subkollektiven konnte innerhalb der Verumgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,509, einfaktorielle ANOVA).

Tabelle 34: Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“ - Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0–t4) der Nüchternglucosespiegel der Verum- und Placebogruppe in mmol/l (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
Basistherapie	(n = 8)	(n = 7)	
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	10,2 ± 2,79	7,77 ± 0,75	0,049
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	8,59 ± 1,27	7,50 ± 1,13	0,105
p**	0,058	0,622	
Therapie mit Metformin	(n = 11)	(n = 7)	
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	8,50 ± 2,62	8,60 ± 1,19	0,926
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	7,61 ± 1,45	8,40 ± 1,59	0,293
p**	0,067	0,647	
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	9,78 ± 1,48 (n = 4)	8,50 ± 1,46 (n = 7)	0,199
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	8,05 ± 2,45 (n = 4)	8,19 ± 1,82 (n = 7)	0,918
p**	0,232	0,561	
Basistherapie			
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]	1,56 ± 1,95 (n = 8)	0,27 ± 1,38 (n = 7)	0,169
Therapie mit Metformin			
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]	0,89 ± 1,44 (n = 11)	0,20 ± 1,10 (n = 7)	0,295
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]	1,72 ± 2,31 (n = 4)	0,31 ± 1,35 (n = 7)	0,226

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Korrelation zwischen den Nüchternglucosewerten zu t0 und ihrer Veränderung während der Interventionsphase

Wie in Kap. 4.4.2 Abschnitt „Veränderungen der Nüchternglucosespiegel im Laufe der Intervention“ und Abschnitt „Veränderungen der Nüchternglucosewerte und ihrer absoluten und prozentualen Differenzen in verschiedenen Subkollektiven“ gezeigt, war in der Verumgruppe des Gesamtkollektives und der Subkollektive „HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %“, „HOMA-IR ≤ 4,65“, „HOMA-IR > 4,65“ und „Geschlecht“ eine signifikante Abnahme der Nüchternglucosespiegel zwischen t0 und t4 zu beobachten. Es sollte nun untersucht werden, in welchem Ausmaß ein Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten im Plasma und der Abnahme der Nüchternglucosespiegel bestand. Dazu wurden die Nüchternglucosespiegel der Verumgruppe des Gesamtkollektives zu t0 mit den absoluten Differenzen der Plasmaspiegel zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t0-t4) korreliert. Es ergab sich eine mittlere, höchst signifikante Korrelation (r=0,685; p<0,001), wobei mit höheren Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel eine stärkere Senkung der Werte assoziiert war (Abbildung 14). Unterhalb eines Nüchternglucosespiegels von 6,95 mmol/l konnte im Durchschnitt keine weitere Senkung der Werte erzielt werden (y=0,482x – 3,349). In der Placebogruppe wurde vergleichsweise nur eine schwach positive Korrelation beobachtet (r=0,319; p=0,075).

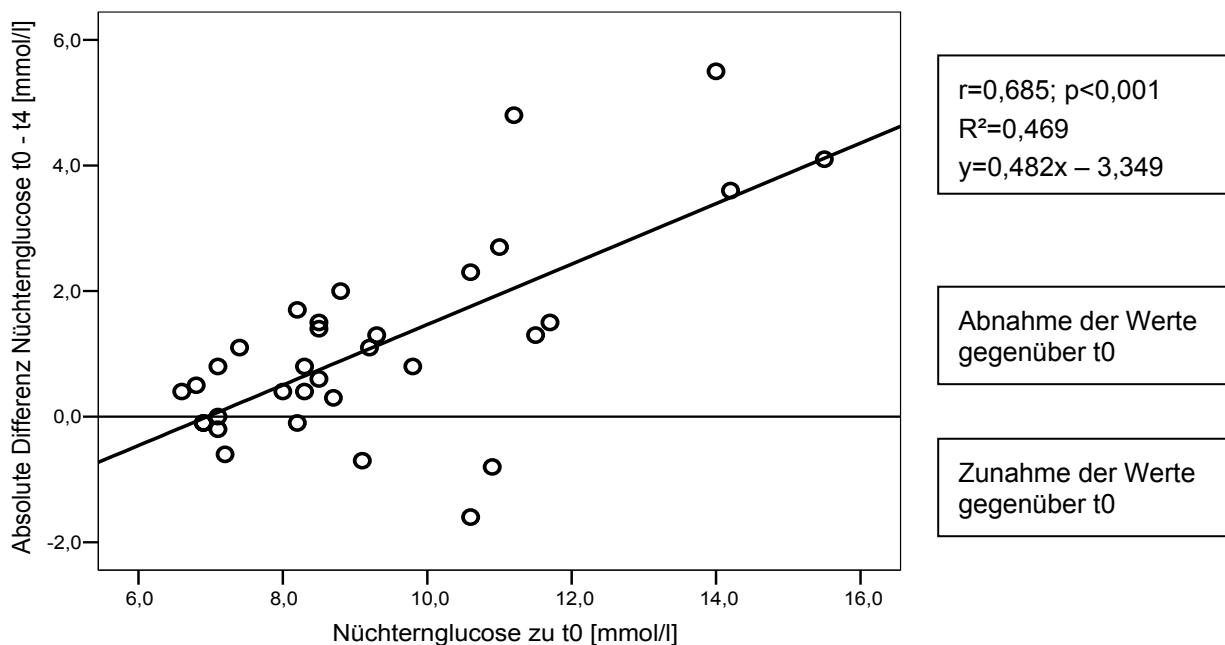


Abbildung 14: Korrelation der Nüchternglucosespiegel im Plasma zu t0 mit der absoluten Differenz (t0-t4) in der Verumgruppe

Zusammenfassung Nüchternglucose

Insgesamt zeigte sich im Interventionsverlauf in der Verumgruppe ($\Delta=1,11 \pm 1,59$ mmol/l bzw. $10,3 \pm 13,2$ %) eine signifikant höhere Abnahme der Nüchternglucosespiegel als in der Placebogruppe ($\Delta=0,35 \pm 1,29$ mmol/l bzw. $3,37 \pm 14,2$ %). Dies traf auch auf die mittlere absolute Differenz zwischen t0 und t4 des Subkollektives „HbA_{1c} zu t0 $\geq 6,5\%$ “ zu. Am Ende der Interventionsphase trat in der Verumgruppe der Subkollektive „HbA_{1c} zu t0 $\geq 6,5\%$ “, „HOMA-IR $\leq 4,65$ “, „HOMA-IR $> 4,65$ “, „Geschlecht“ eine signifikante Senkung der Nüchternglucosespiegel auf. Gegenüber den entsprechenden Placebogruppen waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Innerhalb der Verumgruppe erwies sich die Abnahme der Nüchternglucosespiegel im Subkollektiv „HbA_{1c} zu t0 $\geq 6,5\%$ “ als signifikant höher als im Subkollektiv „HbA_{1c} zu t0 $< 6,5$ %“ bzw. im Subkollektiv „HOMA-IR $> 4,65$ “ signifikant höher als im Subkollektiv „HOMA-IR $\leq 4,65$ “. Offensichtlich geht mit höheren Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel deren stärkere Senkung einher. Diesen Zusammenhang bestätigte auch die in der Verumgruppe des Gesamtkollektives beobachtete höchst signifikante, positive Korrelation zwischen den Nüchternglucosespiegeln der Basisuntersuchung und den absoluten Differenzen der Nüchternglucosewerte vor und nach der Intervention, wobei unterhalb eines Nüchternglucosespiegels von 6,95 mmol/l im Mittel keine weitere Senkung der Werte zu beobachten war. Für die Nüchternglucosewerte wurde kein geschlechtsspezifischer Einfluss von Zimtextrakt gefunden. Insgesamt führte die Gabe von Zimtextrakt bei adäquat behandelten Typ-2-Diabetikern zu einer moderaten Senkung der Nüchternglucosespiegel, wenn die Stoffwechseleinstellung nicht optimal war.

4.4.3 NÜCHTERNINSULINSPIEGEL

Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel im Laufe der Intervention

Zu Beginn der Interventionsphase zeigte sich in der Placebogruppe (152 ± 160 pmol/l) ein Trend zu signifikant höheren mittleren Nüchterninsulinspiegeln als in der Verumgruppe ($88,9 \pm 95,4$ pmol/l; $p=0,062$, t-Test für unabhängige Stichproben). Dennoch kann zu Interventionsbeginn noch von vergleichbaren Bedingungen ausgegangen werden (Tabelle 35). Während der Intervention sanken die Nüchterninsulinspiegel sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe ab, wobei die Abnahme der Nüchterninsulinspiegel in der Placebogruppe erheblich höher war. Die Senkung der Nüchterninsulinspiegel innerhalb der beiden Gruppen erwies sich als statistisch nicht signifikant. Auch am Ende der Interventionsphase lag der mittlere Nüchterninsulinspiegel der Placebogruppe (142 ± 165 pmol/l) weit über dem mittleren Nüchterninsulinspiegel der Verumgruppe ($87,8 \pm 89,4$ pmol/l). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant (Tabelle 35).

Das Ausmaß der Abnahme (mittlere absolute Differenz t0–t4) war in der Placebogruppe (10,1 ± 32,2 pmol/l) stärker ausgeprägt als in der Verumgruppe (1,16 ± 27,4 pmol/l) (Tabelle 35). Dennoch traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (p=0,204, t-Test für unabhängige Stichproben). Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass die Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe bereits zu t0 einen Trend zu signifikant unterschiedlichen Werten aufwiesen, weshalb zusätzlich eine Kovarianzanalyse durchgeführt wurde. Als Kontrollvariable wurde der Nüchterninsulinspiegel zu t0 einbezogen. Für die mittleren absoluten Differenzen der Nüchterninsulinspiegel zwischen t0 und t4 ergab sich kein signifikanter Einfluss der Kovariaten Nüchterninsulinspiegel zu t0 (p=0,429). Die beiden Gruppen Verum und Placebo unterschieden sich hinsichtlich der mittleren absoluten Differenzen der Nüchternglucosespiegel zwischen t0 und t4 nicht signifikant (p=0,340, Kovarianzanalyse).

Tabelle 35: Nüchterninsulinspiegel des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert ± SD)

	Gesamtkollektiv	Verum	Placebo	p
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	120 ± 134 (n = 63)	88,9 ± 95,4 (n = 32)	152 ± 160 (n = 31)	0,062*
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]		87,8 ± 89,4 (n = 32)	142 ± 165 (n = 31)	0,108*
p**		0,813	0,091	
<hr/>				
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]		1,16 ± 27,4 (n = 32)	10,1 ± 32,2 (n = 31)	0,204* 0,340***

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** Kovarianzanalyse: Kovariate Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l], Faktor Behandlungsgruppe

Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Hinsichtlich der Nüchterninsulinspiegel traten während der Interventionsphase im Gesamtkollektiv weder in der Verum- noch in der Placebogruppe statistisch signifikante Veränderungen auf. Es sollte nun untersucht werden, ob durch die Supplementierung mit wässrigem Zimtextrakt in verschiedenen weiteren Subkollektiven ein Einfluss auf die Nüchterninsulinspiegel zu beobachten ist. Als Subkollektive wurden die zum ersten Mal in Kap. 4.4.1 genannten Subkollektive „Höhe der HbA_{1c}-Werte“, „Höhe der Nüchternglucosespiegel“, „Höhe des HOMA-Indexes“, „Geschlecht“ und „antihyperglykämische Therapieformen“ gewählt. Die Ergebnisse der einzelnen Subkollektive sind im Anhang Kap. A.8.3 dargestellt.

Lediglich im Subkollektiv „**antihyperglykämische Therapieformen – Therapie mit Metformin**“ unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe hinsichtlich der mittleren absoluten Differenzen (t0-t4) der Nüchterninsulinspiegel statistisch signifikant ($p=0,044$, t-Test für unabhängige Stichproben). Während es im Laufe der Interventionsphase in der Verumgruppe ($\Delta=-10,3 \pm 29,6$ pmol/l) zu einem Anstieg der Nüchterninsulinspiegel kam, sanken diese in der Placebogruppe ($\Delta=22,7 \pm 31,7$ pmol/l) ab.

Darüber hinaus konnte in den **verschiedenen Subkollektiven** der Verumgruppe keine einheitliche Tendenz bezüglich einer Zu- oder Abnahme der Nüchterninsulinspiegel im Interventionsverlauf beobachtet werden.

Während in der Verumgruppe der **Frauen** die Nüchterninsulinspiegel zwischen t0 und t4 abfielen (t0: $77,1 \pm 101$ pmol/l, $\Delta=3,81 \pm 26,2$ pmol/l), stiegen die Nüchterninsulinspiegel in der Verumgruppe der **Männer** (t0: $95,1 \pm 94,1$ pmol/l, $\Delta=-0,23 \pm 28,6$ pmol/l) in diesem Zeitraum an. Zwischen den geschlechtsspezifischen Subkollektiven bestand bezüglich der Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel im Interventionszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,699$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Korrelation zwischen den Nüchterninsulinspiegeln zu t0 und ihrer Veränderung während der Interventionsphase

Wie bereits in Kap. 4.4.3 Abschnitt „Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel im Laufe der Intervention“ dargestellt, wurde in der Verumgruppe während der Interventionsphase eine Senkung der mittleren Nüchterninsulinspiegel beobachtet. Es sollte nun überprüft werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten der Nüchterninsulinspiegel und ihren Veränderungen während der Interventionsphase besteht. Dazu wurden die Nüchterninsulinspiegel der Verumgruppe zu t0 mit den absoluten Differenzen der Nüchterninsulinspiegel zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t0-t4) korreliert. Es ergab sich ein schwach positiver Zusammenhang ($r=0,356$; $p=0,045$), der darauf hindeutet, dass mit höheren Ausgangsspiegeln eine stärkere Abnahme der Nüchterninsulinspiegel einherging (Abbildung 15). Im Vergleich dazu bestand in der Placebogruppe eine sehr geringe, inverse und nicht signifikante Korrelation ($r=-0,028$; $p=0,880$).

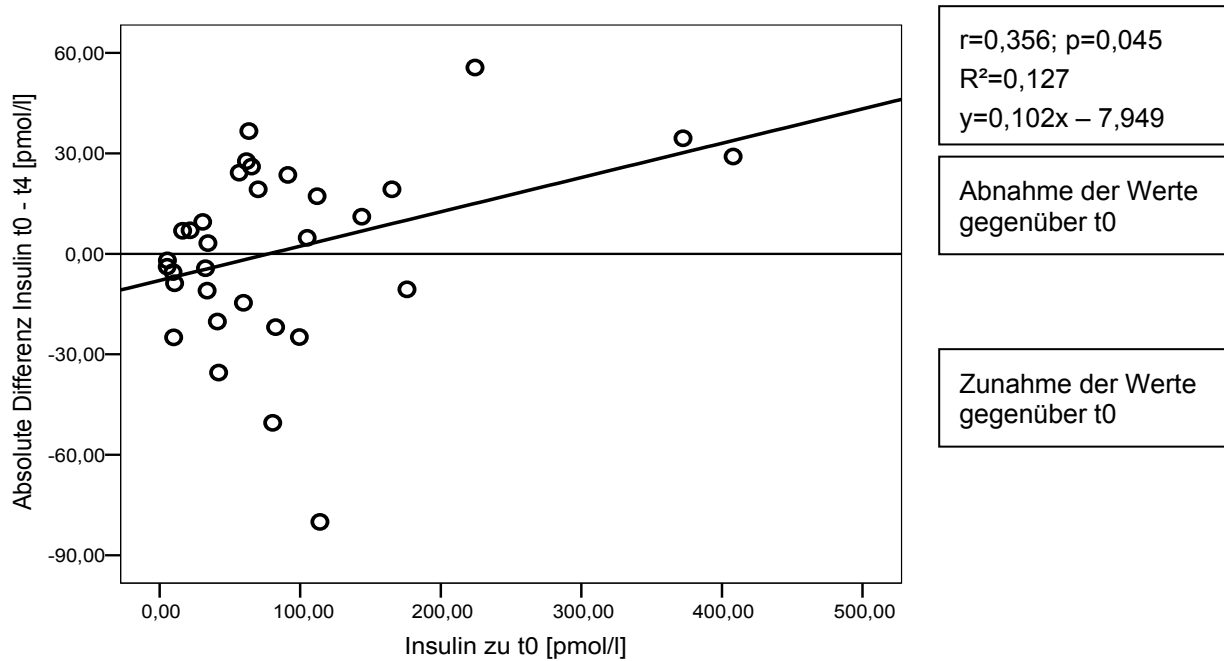


Abbildung 15: Korrelation der Nüchterninsulinspiegel zu t0 mit der absoluten Differenz (t0-t4) in der Verumgruppe

Zusammenfassung Nüchterninsulin

Insgesamt war durch die Supplementierung mit Zimtextrakt weder im Gesamtkollektiv noch in den verschiedenen Subkollektiven ein signifikanter Einfluss auf die Nüchterninsulinspiegel zu beobachten. Zwischen den geschlechtsspezifischen Subkollektiven traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Auch wenn in der Verumgruppe des Gesamtkollektives zwischen den Nüchterninsulinspiegeln der Basisuntersuchung und den absoluten Differenzen der Nüchterninsulinwerte vor und nach der Intervention ein schwach positiver, signifikanter Zusammenhang bestand, fand sich in den verschiedenen Subkollektiven der Verumgruppe keine einheitliche Tendenz bezüglich einer Zu- oder Abnahme der Nüchterninsulinspiegel im Verlauf der Intervention.

4.4.4 INSULINRESISTENZ (HOMA-INDEX HOMA-IR)

Eine Beschreibung der Berechnung des HOMA-Indexes „HOMA-IR“ sowie der Beurteilungskriterien für das Vorliegen einer Insulinresistenz findet sich im Anhang Kapitel A.6.4.

Prävalenz einer Insulinresistenz

Legte man als Grenzwert für das Bestehen einer Insulinresistenz einen HOMA-IR $> 4,65$ zugrunde [Stern et al. 2005], so waren 58,7 % ($n = 37$) des Gesamtkollektives (Verum 46,9 %,

Placebo 71,0 %) insulinresistent. Wurde stattdessen als Kriterium für Insulinresistenz ein HOMA-IR > 3,60 und BMI > 27,5 kg/m² gewählt [Stern et al. 2005], bestand bei 47,6 % (n = 30) der Studienteilnehmer (Verum 43,8 %, Placebo 51,6 %) eine Insulinresistenz. Unabhängig von der Wahl des Kriteriums zur Einstufung als „insulinresistent“ unterschieden sich Verum- und Placebogruppe nicht signifikant voneinander (1. Kriterium: p=0,067; 2. Kriterium: p=0,622, jeweils Chi-Quadrat-Test).

Veränderungen des HOMA-Indexes im Laufe der Intervention

Betrachtet man den durchschnittlichen HOMA-Index „HOMA-IR“ zu Beginn der Intervention, so wies die Placebogruppe (10,0 ± 11,2) höhere Werte auf als die Verumgruppe (6,47 ± 6,99; p=0,115, U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben). Die Ausgangsbedingungen der beiden Gruppen konnten aus statistischer Sicht als vergleichbar eingestuft werden. Während der Interventionsphase nahm der HOMA-Index sowohl in der Verumgruppe (t4: 5,61 ± 6,24) als auch in der Placebogruppe (t4: 9,13 ± 11,3) ab. Weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo waren statistisch signifikant (Tabelle 36).

Wie Tabelle 36 zeigt, war das Ausmaß der Abnahme (mittlere absolute Differenz t0–t4) des HOMA-Indexes in der Placebogruppe (0,89 ± 3,47) minimal stärker ausgeprägt als in der Verumgruppe (0,67 ± 2,39). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,765, t-Test für unabhängige Stichproben). Auch unter Berücksichtigung der stark unterschiedlichen Ausgangswerte des HOMA-IR zwischen Verum- und Placebogruppe ergab sich für die mittlere absolute Differenz des HOMA-IR zwischen t0 und t4 in der Kovarianzanalyse (Kovariate HOMA-IR zu t0, Faktor Behandlungsgruppe) kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe.

Tabelle 36: HOMA-Index „HOMA-IR“ des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) HOMA-IR der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)

	Gesamtkollektiv (n = 63)	Verum (n=32)	Placebo (n=31)	p*
HOMA-IR zu t0	8,12 ± 9,40	6,28 ± 7,01	10,0 ± 11,2	0,115*
HOMA-IR zu t4		5,61 ± 6,24	9,13 ± 11,3	0,129*
p**		0,125	0,162	
<hr/>				
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)		0,67 ± 2,39	0,89 ± 3,47	0,765*** 0,941****

* U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**** Kovarianzanalyse: Kovariate HOMA-IR zu t0, Faktor Behandlungsgruppe

Veränderungen des HOMA-Indexes und der absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Über den Zeitraum der Intervention veränderte sich im Gesamtkollektiv die Insulinresistenz, gemessen als HOMA-IR, weder innerhalb noch zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo statistisch signifikant (vgl. Kap. 4.4.4 Abschnitt „Veränderungen des HOMA-Indexes im Laufe der Intervention“). Um durch die zusätzliche Gabe des verwendeten Zimtextraktes möglicherweise aufgetretene Effekte auf den HOMA-Index erkennen zu können, wurden diesbezüglich die folgenden Subkollektive „Höhe der HbA_{1c}-Werte“, „Höhe der Nüchternglucosespiegel“, „Höhe des HOMA-Indexes“, „Geschlecht“ und „antihyperglykämische Therapieformen“ näher betrachtet (vgl. Anhang Kap. A.8.4).

In keinem der genannten Subkollektive konnten statistisch signifikante Veränderungen weder innerhalb, noch zwischen der Verum- und Placebogruppe gefunden werden. Innerhalb der Verumgruppe zeigte der Vergleich des Subkollektives „HbA_{1c} zu t₀ < 6,5%“ mit dem Subkollektiv „HbA_{1c} zu t₀ ≥ 6,5%“, des Subkollektives „HOMA-IR > 4,65“ mit dem Subkollektiv „HOMA-IR ≤ 4,65“ und zwischen Frauen und Männern bezüglich der Veränderungen des HOMA-Indexes zwischen t₀ und t₄ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt konnte man in den verschiedenen Subkollektiven die Tendenz beobachten, dass mit höheren Ausgangswerten des HOMA-Indexes „HOMA-IR“ eine stärkere Abnahme des HOMA-Indexes während der Interventionsphase einherging.

Korrelation zwischen dem HOMA-Index zu t₀ und der Veränderung während der Interventionsphase

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung des HOMA-Indexes bestand, wurden die Ausgangswerte des HOMA-Indexes (t₀) der Verumgruppe mit den absoluten Differenzen des HOMA-Indexes zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t₀-t₄) korreliert. Hierbei zeigte sich nach Pearson eine geringe, aber hoch signifikante Korrelation ($r=0,476$; $p=0,006$), die darauf hindeutet, dass es bei Probanden mit einem höheren HOMA-Index zu einer stärkeren Abnahme des HOMA-Indexes kam (Abbildung 16). Im Mittel wurde bei einem HOMA-Index HOMA-IR unter 2,18 keine weitere Senkung des Wertes beobachtet ($y=0,162x - 0,353$). Demgegenüber bestand in der Placebogruppe keine signifikante Korrelation ($r=0,127$; $p=0,496$).

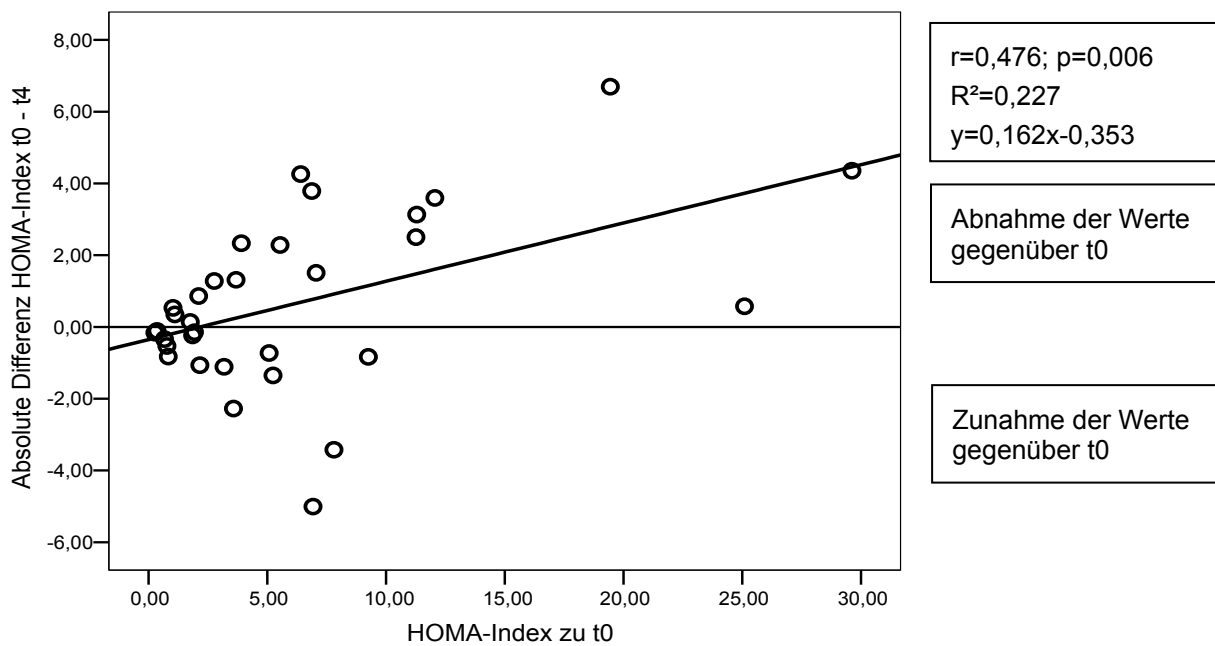


Abbildung 16: Korrelation des HOMA-Indexes „HOMA-IR“ zu t0 mit der absoluten Differenz (t0-t4) in der Verumgruppe

Zusammenfassung HOMA-Index

Im Gesamtkollektiv war durch die Gabe von Zimtextrakt weder zu t0 und t4 zwischen der Verum- und Placebogruppe, noch im Laufe der Interventionsphase innerhalb der Interventionsgruppen ein signifikanter Effekt auf den HOMA-Index „HOMA-IR“ sichtbar. In den verschiedenen Subkollektiven wurden zwar ebenfalls keine signifikanten Veränderungen beobachtet, aber es zeigte sich die Tendenz, dass höhere Ausgangswerte des HOMA-Indexes mit einer stärkeren Abnahme des HOMA-Indexes während der Intervention einhergingen. Diesen Zusammenhang bestätigte auch die in der Verumgruppe beobachtete hoch signifikante, positive Korrelation zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung des HOMA-Indexes vor und nach der Intervention. Für den HOMA-Index wurde kein geschlechtsspezifischer Einfluss von Zimtextrakt beobachtet.

4.4.5 KORRELATIONEN PARAMETER DES GLUCOSESTOFFWECHSELS

Korrelationen zwischen den Statusparametern des Glucosestoffwechsels

Bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen den biochemischen Parametern des Glucosestoffwechsels zum Zeitpunkt t0 konnte zwischen der Höhe der Nüchterglucosepiegel und der Höhe der HbA_{1c}-Werte eine mittlere, höchst signifikante und positive Korrelation ($r=0,693$; $p<0,001$) gefunden werden. Für die Parameter Nüchterglucose- und

Nüchterninsulinspiegel fand sich ein schwach positiver Zusammenhang auf signifikantem Niveau ($r_s=0,258$; $p=0,039$). Zwischen den Nüchterninsulinspiegeln und den HbA_{1c}-Werten bestand ein sehr geringer, nicht signifikanter Zusammenhang (vgl. Anhang Kap. A.8.5).

Korrelationen zwischen den Statusparametern des Glucosestoffwechsels und weiteren ausgewählten Parametern

Da der Glucosestoffwechsel mit dem Fettgewebestoffwechsel [Hauner 2004, S. 126-127, Kellerer et al. 2004, S. 122] in enger Verbindung steht, wurde auf mögliche Zusammenhänge zwischen Nüchternglucose, HbA_{1c}-Wert, Nüchterninsulin, HOMA-Index und den Adipozytinen Adiponektin und Resistin zum Zeitpunkt t₀ untersucht. Weil Typ-2-Diabetes häufig mit Hypertonie, Übergewicht und viszeraler Fettverteilung einhergeht [Jacob et al. 2004, S. 240], wurden mögliche Korrelationen zwischen den o.g. Glucosestoffwechselfparametern und den Parametern Blutdruck (systolisch, diastolisch), BMI, Taillenumfang und Gewicht zu Interventionsbeginn betrachtet. In die Datenanalyse wurden darüber hinaus auch das Alter der Probanden, das Geschlecht und die Dauer der Diabeteserkrankung seit Diagnosestellung einbezogen.

Die Parameter Adiponektin und Nüchternglucose zeigten eine signifikante, schwach negative Korrelation ($r=-0,320$; $p=0,011$). Ein jeweils signifikanter, schwach positiver Zusammenhang mit Nüchterninsulin zeigte sich für die Parameter BMI, Gewicht und Taillenumfang, wobei die Korrelation zwischen Insulin und BMI am stärksten ausgeprägt war ($r_s=0,463$; $p<0,001$). Darüber hinaus fand sich für Gewicht ($r=0,261$; $p=0,035$) und Taillenumfang ($r=0,272$; $p=0,028$) zusätzlich eine signifikante, schwach positive Korrelation mit Nüchternglucose. Der HbA_{1c}-Wert wies lediglich mit dem diastolischen Blutdruck eine signifikante, schwach positive Korrelation ($r=0,360$; $p=0,003$) auf. Aufgrund des mathematischen Zusammenhanges zwischen Nüchterninsulin, Nüchternglucose und dem HOMA-Index bestand für diejenigen Parameter, die mit Nüchterninsulin und/oder Nüchternglucose eine signifikante Korrelation aufwiesen, gleichzeitig eine signifikante Korrelation mit dem HOMA-Index in vergleichbarer Stärke und Richtung. Einzige Ausnahme bildete die schwach positive Korrelation auf signifikantem Niveau zwischen Nüchternglucose und Dauer der Diabeteserkrankung seit Diagnosestellung ($r=0,299$; $p=0,015$), die zwischen dem HOMA-Index und der „Diabetesdauer“ nicht beobachtet wurde. Zwischen den weiteren untersuchten Parametern ergaben sich keine nennenswerten Korrelationen. Die Korrelationskoeffizienten mit den zugehörigen Signifikanzniveaus der untersuchten Parameter finden sich im Anhang Kap. A.8.5.

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Parameter des Glucosestoffwechsels während der Interventionsphase und dem Status weiterer Parameter zu t0

Zusätzlich wurde überprüft, inwieweit in der Verumgruppe Korrelationen zwischen den Veränderungen der Parameter Nüchternglucose, HbA_{1c}-Wert, Nüchterninsulin und Insulinresistenz (HOMA-IR) während der Interventionsphase und den Ausgangswerten der Parameter Adiponektin, Resistin, BMI, Gewicht, Taillenumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck bestanden.

Wie bereits in den Kapiteln der einzelnen Parameter des Glucosestoffwechsels beschrieben, traten zwischen den Ausgangswerten der Parameter Nüchternglucose, HbA_{1c}-Wert, Nüchterninsulin und Insulinresistenz (HOMA-IR) sowie den entsprechend zugehörigen Veränderungen dieser Parameter positive, signifikante Korrelationen auf. Darüber hinaus ging mit höheren Nüchternglucosewerten zu t0 eine stärkere Abnahme der HbA_{1c}-Werte ($r=0,407$; $p=0,021$) und umgekehrt mit höheren HbA_{1c}-Ausgangswerten eine stärkere Senkung der Nüchternglucosespiegel ($r=0,636$; $p<0,001$) einher. Je höher die systolischen Blutdruckwerte zu Studienbeginn waren, umso stärker nahmen die Nüchterninsulinspiegel ($r=0,454$; $p=0,009$) und die Insulinresistenz ($r=0,415$, $p=0,018$) im Laufe der Intervention ab. Weitere signifikante Korrelationen wurden nicht beobachtet (vgl. Anhang Kap. A.8.5).

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Parameter des Glucosestoffwechsels und den Veränderungen weiteren Parameter während der Interventionsphase

Auf Basis der absoluten Differenzen zwischen t0 und t4 sollte untersucht werden, ob in der Verumgruppe zwischen den Parametern Nüchternglucose, HbA_{1c}-Wert, Nüchterninsulin, Insulinresistenz (HOMA-IR) und den Parametern Adiponektin, Resistin, BMI, Gewicht, Taillenumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck im Bezug auf die während der Interventionsphase aufgetretenen Veränderungen ein möglicher Zusammenhang bestand.

Es zeigte sich, dass mit einer stärkeren Abnahme der Nüchternglucosespiegel eine höhere Senkung der HbA_{1c}-Werte verbunden war ($r=0,506$; $p=0,003$). Ebenso ging mit einer stärkeren Senkung der Nüchternglucosespiegel eine ausgeprägtere Abnahme der Resistinspiegel einher ($r=0,398$; $p=0,024$). Die ermittelten Korrelationskoeffizienten mit den zugehörigen Signifikanzniveaus der untersuchten Parameter sind im Anhang Kap. A.8.5 dargestellt.

4.5 ERGEBNISSE ADIPOZYTOKINE

4.5.1 ADIPONEKTIN

Veränderungen der Adiponektinwerte im Laufe der Intervention

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung wies die Verumgruppe ($20,6 \pm 11,6 \mu\text{g/ml}$) höhere mittlere Adiponektinspiegel auf als die Placebogruppe ($17,6 \pm 9,2 \mu\text{g/ml}$). Der t-Test für unabhängige Stichproben erbrachte zwischen Verum- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede, so dass vergleichbare Ausgangsbedingungen angenommen werden können. Während die Adiponektinwerte in der Placebogruppe im Verlauf der Interventionsphase nur minimal anstiegen, erhöhten sich die Adiponektinspiegel in der Verumgruppe signifikant ($p=0,027$, t-Test für gepaarte Stichproben). Die Adiponektinwerte unterschieden sich wie bereits zu Interventionsbeginn auch am Ende der Interventionsphase nicht signifikant. Bezüglich der mittleren absoluten Differenzen der Adiponektinspiegel zwischen t_0 und t_4 war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe festzustellen (Tabelle 37).

Tabelle 37: Adiponektinwerte des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t_0 und t_4 und absolute Differenzen (t_0-t_4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in $\mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm SD)

	Gesamtkollektiv (n = 63)	Verum (n = 32)	Placebo (n = 31)	p*
Adiponektin zu t_0 [$\mu\text{g/ml}$]	19,1 \pm 10,5	20,6 \pm 11,6	17,6 \pm 9,2	0,261
Adiponektin zu t_4 [$\mu\text{g/ml}$]		22,1 \pm 12,8	17,8 \pm 8,6	0,119
p**		0,027	0,798	
<hr/>				
Absolute Differenz Adiponektin (t_0-t_4) [$\mu\text{g/ml}$]		-1,51 \pm 3,68	-0,17 \pm 3,74	0,158

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t_0 mit t_4 bzw. Placebogruppe t_0 mit t_4)

Veränderungen der Adiponektinwerte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Im Gesamtkollektiv trat während des Interventionszeitraumes als einzig signifikante Veränderung ein Anstieg der Adiponektinspiegel in der Verumgruppe auf. Es sollte nun untersucht werden, inwieweit ähnliche Effekte auf die Adiponektinspiegel in den Subkollektiven „Höhe der HbA_{1c}-Werte“, „Höhe der Nüchternglucosespiegel“, „Höhe des HOMA-Indexes“, „Geschlecht“ und „antihyperglykämische Therapieformen“ auftraten. Die Ergebnisse der einzelnen Subkollektive finden sich im Anhang Kap. A.9.1.

Im Subkollektiv „**HOMA-IR \leq 4,65**“ wies die Verumgruppe zu t0 ($28,2 \pm 10,1 \mu\text{g/ml}$) signifikant höhere Adiponektinspiegel auf als die Placebogruppe ($17,7 \pm 11,3 \mu\text{g/ml}$; $p=0,024$, t-Test für unabhängige Stichproben). Im Verlauf der Interventionsphase stiegen die Adiponektinwerte sowohl in der Verumgruppe (t4: $30,9 \pm 11,0 \mu\text{g/ml}$) als auch in der Placebogruppe (t4: $19,8 \pm 11,3 \mu\text{g/ml}$) an. Dabei war lediglich der Anstieg in der Verumgruppe signifikant ($p=0,018$, t-Test für gepaarte Stichproben). Die mittleren absoluten Differenzen der Adiponektinspiegel zwischen t0 und t4 erwiesen sich zwischen der Verumgruppe ($-2,65 \pm 4,15 \mu\text{g/ml}$) und der Placebogruppe ($-2,03 \pm 5,16 \mu\text{g/ml}$) statistisch als nicht signifikant ($p=0,740$, t-Test für unabhängige Stichproben). Auch unter Berücksichtigung der signifikant unterschiedlichen Ausgangswerte der Adiponektinspiegel zwischen der Verum- und Placebogruppe unterschied sich das Ausmaß des Anstiegs der Werte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,538$, Kovarianzanalyse).

Des Weiteren zeichnete sich in der Verumgruppe des Subkollektives „**Nüchtern-glucose-spiegel \geq 7,0 mmol/l**“ ein Trend zu einer signifikanten Erhöhung der Adiponektinspiegel im Laufe der Intervention ab. Zwischen der Verum- und Placebogruppe dieses Subkollektives waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Betrachtet man das Subkollektiv **Geschlecht**, so lagen die Adiponektinspiegel zu t0 innerhalb der Verumgruppe bei den Frauen ($27,1 \pm 12,6 \mu\text{g/ml}$) signifikant höher als bei den Männern ($17,2 \pm 9,65 \mu\text{g/ml}$; $p=0,019$, t-Test für unabhängige Stichproben). Zwischen t0 und t4 nahmen die Adiponektinwerte in der Verumgruppe der Frauen (t4: $28,9 \pm 13,6 \mu\text{g/ml}$, $\Delta=-1,86 \pm 4,65 \mu\text{g/ml}$) stärker ab als in der Verumgruppe der Männer (t4: $18,5 \pm 11,0 \mu\text{g/ml}$, $\Delta=-1,33 \pm 3,18 \mu\text{g/ml}$). Zu t4 unterschieden sich die Adiponektinspiegel zwischen Frauen und Männern ebenfalls signifikant ($p=0,026$, t-Test für unabhängige Stichproben). Zwischen den Frauen und Männern der Verumgruppe ergab sich für die mittleren absoluten Differenzen zwischen t0 und t4 kein signifikanter Unterschied ($p=0,703$, t-Test für unabhängige Stichproben). Im **weiblichen Subkollektiv** zeigten sich weder im Vergleich zwischen der Verum- und Placebogruppe noch im Zeitverlauf innerhalb der Verum- bzw. Placebogruppe signifikante Unterschiede. Auch im männlichen Subkollektiv ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in der Verumgruppe des **männlichen Subkollektives** zeichnete sich ein Trend zu einer signifikanten Erhöhung der Adiponektinspiegel im Laufe der Intervention ab.

Vergleicht man die Adiponektinwerte zu t0 und ihre Veränderungen im Interventionsverlauf zwischen den Verumgruppen der verschiedenen Subkollektive, so waren im Mittel höhere

Adiponektinspiegel mit einem stärkeren Anstieg der Adiponektinwerte im Verlauf der Intervention verbunden.

Im Subkollektiv „**antihyperglykämische Therapieformen – Therapie mit Sulfonylharnstoff und -analoge**“ wies die Verumgruppe ($28,8 \pm 10,9 \mu\text{g/ml}$) zu Interventionsbeginn einen Trend zu signifikant höheren Adiponektinspiegeln auf als die Placebogruppe ($17,3 \pm 5,09 \mu\text{g/ml}$; $p=0,052$, t-Test für unabhängige Stichproben). Während sich die Adiponektinspiegel in der Placebogruppe praktisch nicht veränderten, stiegen die Adiponektinwerte in der Verumgruppe an. Am Ende der Interventionsphase unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe statistisch signifikant (Verum $31,1 \pm 11,1 \mu\text{g/ml}$; Placebo $17,3 \pm 4,41 \mu\text{g/ml}$; $p=0,023$, t-Test für unabhängige Stichproben). Das Ausmaß der Veränderungen der Adiponektinwerte (mittlere absolute Differenz t0-t4) erwies sich zwischen der Verum- und Placebogruppe nicht als statistisch signifikant ($p=0,472$; t-Test für unabhängige Stichproben). Dieses Ergebnis bestätigte sich in der ebenfalls durchgeführten Kovarianzanalyse, in der die signifikant unterschiedlichen Adiponektinwerte zu t0 als Kovariate berücksichtigt wurden ($p=0,275$).

Korrelation zwischen den Adiponektinwerten zu t0 und ihrer Veränderung während der Interventionsphase

In der Verumgruppe des Gesamtkollektives und des Subkollektives „HOMA-IR $\leq 4,65$ “ wurde eine signifikante Zunahme der Adiponektinspiegel zwischen t0 und t4 beobachtet (vgl. Kap. 4.5.1 Abschnitt „Veränderungen der Adiponektinwerte im Laufe der Intervention“). Um zu überprüfen, in welchem Ausmaß ein Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten im Serum und der Zunahme der Adiponektinspiegel im Laufe der Intervention bestand, wurden die Adiponektinwerte der Verumgruppe zu t0 mit den absoluten Differenzen der Adiponektinkonzentrationen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t0-t4) korreliert. Es zeigte sich eine sehr geringe, inverse und nicht signifikante Korrelation ($r=-0,196$, $p=0,283$).

Zusammenfassung Adiponektin

Im Gesamtkollektiv war in der Verumgruppe ein geringer, aber signifikanter Anstieg der Adiponektinspiegel im Verlauf der Interventionsphase zu verzeichnen. Bei Betrachtung der verschiedenen Subkollektive kam es lediglich in der Verumgruppe des Subkollektives „HOMA-IR $\leq 4,65$ “ zu einer signifikanten Zunahme der Adiponektinspiegel. Weitere signifikante Veränderungen traten nicht auf. Die Beobachtung, dass mit höheren Adiponektinspiegeln ein stärkerer Anstieg der Werte im Verlauf der Intervention einherging, konnte in der Darstellung der Korrelation zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung der

Adiponektinspiegel vor und nach der Intervention nicht bestätigt werden. Im Bezug auf die bei den Frauen und Männern beobachtete Senkung der Adiponektinspiegel zwischen t0 und t4 war kein geschlechtsspezifischer Einfluss von Zimtextrakt erkennbar.

4.5.2 RESISTIN

Veränderungen der Resistinwerte im Laufe der Intervention

In der Placebogruppe (25,8 ± 10,7 ng/ml) lagen die mittleren Resistinspiegel zu Interventionsbeginn höher als in der Verumgruppe (22,8 ± 10,0 ng/ml). Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich zu t0 keine signifikanten Unterschiede, so dass die Ausgangsbedingungen der beiden Gruppen als vergleichbar bezeichnet werden können. Während der Interventionsphase nahmen die Resistinspiegel in der Placebogruppe (absolute Differenz t0–t4: 0,30 ± 5,71 ng/ml) stärker ab als in der Verumgruppe (absolute Differenz t0–t4: 0,12 ± 3,26 ng/ml), wobei sich dieser Unterschied im U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben als statistisch nicht signifikant (p=0,578) erwies. Die Resistinspiegel der Verum- und Placebogruppe unterschieden sich am Ende der Interventionsphase (t4) ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 38).

Tabelle 38: Resistinwerte des Studienkollektives, der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert ± SD)

	Gesamtkollektiv (n = 63)	Verum (n = 32)	Placebo (n = 31)	p
Resistin zu t0 [ng/ml]	24,3 ± 10,4	22,8 ± 10,0	25,8 ± 10,7	0,244*
Resistin zu t4 [ng/ml]		22,6 ± 9,25	25,5 ± 10,4	0,245*
p**		0,845	0,775	
<hr/>				
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]		0,12 ± 3,26	0,30 ± 5,71	0,578***

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Veränderungen der Resistinwerte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Über den Zeitraum der Intervention veränderten sich die Resistinwerte weder innerhalb noch zwischen den beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo des Gesamtkollektives statistisch signifikant (vgl. Tabelle 38). Um feststellen zu können, ob die zusätzlich Gabe von Zimtextrakt möglicherweise einen Einfluss auf die Resistinspiegel der folgenden Subkollektive „Höhe der HbA_{1c}-Werte“, „Höhe der Nüchternglucosespiegel“, „Höhe des

HOMA-Indexes“, „Geschlecht“ und „antihyperglykämische Therapieformen“ ausübte, wurden die genannten Subkollektive näher betrachtet.

In keinem der genannten Subkollektive konnten statistisch signifikante Veränderungen weder innerhalb, noch zwischen der Verum- und Placebogruppe gefunden werden. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, in dem die Resistinspiegel während der Intervention leicht sanken, konnte in den verschiedenen Subkollektiven der Verumgruppe keine einheitliche Tendenz bezüglich einer Zu- oder Abnahme der Resistinwerte im Verlauf der Intervention beobachtet werden (vgl. Anhang Kap. A.9.2).

Im Subkollektiv „**Geschlecht**“ waren zu Beginn der Intervention die Resistinspiegel in der Verumgruppe der Männer ($23,7 \pm 11,1$ ng/ml) geringfügig höher als in der Verumgruppe der Frauen ($21,0 \pm 7,81$ ng/ml; $p=0,492$, t-Test für unabhängige Stichproben). Dies traf ebenso auf die Resistinspiegel zu t4 zu (Männer $23,0 \pm 10,8$ ng/ml, Frauen $22,0 \pm 5,77$ ng/ml; $p=0,772$, t-Test für unabhängige Stichproben). Während in der Verumgruppe der Frauen die Resistinspiegel zwischen t0 und t4 anstiegen ($\Delta=-0,94 \pm 3,78$ ng/ml), fielen die Resistinwerte in der Verumgruppe der Männer ($\Delta=0,66 \pm 2,90$ ng/ml) in diesem Zeitraum ab. Der Unterschied bezüglich der Veränderungen der Resistinwerte im Interventionsverlauf war zwischen den geschlechtsspezifischen Subkollektiven statistisch nicht signifikant ($p=0,192$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Korrelation zwischen den Resistinwerten zu t0 und ihrer Veränderung während der Interventionsphase

Wie in Kap. 4.5.2 Abschnitt „Veränderungen der Resistinwerte im Laufe der Intervention“ gezeigt, nahmen die Resistinspiegel während der Interventionsphase in der Verum- und Placebogruppe geringfügig ab. Korrelierte man die Resistinspiegel der Verumgruppe zu t0 mit den absoluten Differenzen der Resistinwerte zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t0-t4), so ergab sich ein schwach positiver, signifikanter Zusammenhang ($r=0,395$; $p=0,025$), wobei mit höheren Ausgangswerten an Resistin eine stärkere Senkung der Werte verbunden war. In der Placebogruppe trat eine unwesentlich stärkere Korrelation auf signifikantem Niveau auf ($r_s=0,425$; $p=0,017$).

Zusammenfassung Resistin

Insgesamt war durch die Supplementierung mit Zimtextrakt weder im Gesamtkollektiv noch in den verschiedenen Subkollektiven ein Einfluss auf die Resistinwerte zu beobachten.

Zwischen den geschlechtsspezifischen Subkollektiven traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Darüber hinaus konnte in den verschiedenen Subkollektiven der Verumgruppe keine einheitliche Tendenz bezüglich einer Zu- oder Abnahme der Resistinwerte im Verlauf der Intervention beobachtet werden.

4.5.3 KORRELATIONEN ADIPOZYTOKINE

Korrelationen zwischen den Adipozytokinen zu t0

Zwischen Adiponektin und Resistin bestand zum Zeitpunkt t0 keine signifikante Korrelation ($r=0,073$; $p=0,571$).

Korrelationen zwischen den Adipozytokinen und weiteren ausgewählten Parametern

Der Zusammenhang zwischen den Adipozytokinen und den Parametern des Glucosestoffwechsels wurde bereits in Kapitel 4.4.5 besprochen. Darüber hinaus wurden mögliche Korrelationen zwischen Adiponektin und Resistin mit den Parametern Alter, Geschlecht, Dauer der Diabeteserkrankung seit Diagnosestellung, BMI, Taillenumfang, Gewicht und Blutdruck untersucht.

Es zeigte sich, dass mit niedrigeren Adiponektinspiegeln ein höherer Taillenumfang ($r=-0,364$; $p=0,003$) bzw. ein höheres Gewicht ($r=-0,294$; $p=0,019$) verbunden waren, wobei zwischen den Parametern Adiponektin und Taillenumfang eine stärker ausgeprägte Korrelation bestand. Darüber hinaus ergab sich für die Parameter Adiponektin und Geschlecht ein schwacher, aber hoch signifikanter Zusammenhang ($r_s=0,358$; $p=0,004$) (vgl. Anhang Kap. A.9.3).

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adipozytokine während der Interventionsphase und dem Status weiterer Parameter zu t0

Die Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adipozytokine im Verlauf der Interventionsphase und den Ausgangswerten der Parameter Nüchtern-glucose, HbA_{1c}-Wert, Nüchterninsulin, Insulinresistenz (HOMA-IR), BMI, Gewicht, Taillenumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden ebenfalls überprüft.

Die positive, signifikante Korrelation zwischen den Resistinausgangswerten und den Veränderungen der Resistinspiegel zwischen t0 und t4 wurde bereits in Kapitel 4.5.3 beschrieben. Darüber hinaus wurden in der Verumgruppe keine weiteren signifikanten Korrelationen beobachtet (vgl. Anhang Kap. A.9.3).

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adipozytokine und den Veränderungen weiterer Parameter während der Interventionsphase

Bestehende Zusammenhänge zwischen Adiponektin und Resistin mit den Parametern des Glucosestoffwechsels bezüglich der im Laufe der Intervention aufgetretenen Veränderungen wurden in Kapitel 4.4.5 erläutert. Darüber hinaus wurden keine weiteren relevanten Korrelationen gefunden (vgl. Anhang Kap. A.9.3).

5 DISKUSSION

Seit einigen Jahren wächst das Interesse an Pflanzen mit antidiabetischem Potential. Einige dieser Pflanzen sind typische Lebensmittel und werden als solche schon lange verwendet. Dazu zählen u.a. Bittermelone, Grüntee, Zwiebeln, Knoblauch und Zimt.

Vor rund 16 Jahren wurden erstmals Arbeiten publiziert, in denen für Zimt bzw. Zimtzubereitungen neben den bis dahin bekannten Wirkungen (vor allem im Bereich Dyspepsie) auch positive Effekte auf den Glucosestoffwechsel beschrieben wurden [Bailey und Day 1989, Khan et al. 1990]. Inzwischen liegen zahlreiche In-vitro-Untersuchungen sowie tierexperimentelle Daten vor, die diese Hypothese untermauern (siehe Kap. 2.8.3.1 und 2.8.3.2). In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass Zimtzubereitungen bzw. bestimmte Zimtbestandteile dabei unterschiedliche Wirkweisen besitzen. Neben Effekten auf die Insulinsekretion [Verspohl et al. 2005, Kim et al. 2006, Kwon et al. 2006] finden sich vor allem Wirkungen auf verschiedenen Ebenen der Signaltransduktion von Insulin, wodurch es zu einer Steigerung der Glucoseaufnahme und der Glucoseutilisation [Imparl-Radosevich et al. 1998, Broadhurst et al. 2000, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Anderson et al. 2004, Qin et al. 2004, Roffey et al. 2006], sowie zu einer Steigerung der Glycogensynthese [Jarvill-Taylor et al. 2001] und damit letztendlich zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität kommt [Imparl-Radosevich et al. 1998, Qin et al. 2003, Qin et al. 2004, Kim et al. 2006]. Als möglicher Mechanismus für die insulinstimulierenden und insulinmimetischen Eigenschaften von Zimt bzw. Zimtzubereitungen wurden dosisabhängig eine Steigerung der Aktivität der Insulinrezeptor-Kinase und der Autophosphorylierung des IR- β , eine Verstärkung der insulinstimulierten Phosphorylierung von IRS-1 und PI-3-Kinase sowie eine Verstärkung der Assoziation zwischen IRS-1 und PI-3-Kinase und damit eine Stimulierung der Insulinsignaltransduktionskaskade angenommen [Imparl-Radosevich et al. 1998, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Qin et al. 2004]. Durch die hemmende Wirkung auf die Protein-Tyrosin-Phosphatase-(PTP)-1 trägt Zimtextrakt vermutlich zu einer Verstärkung des Insulinsignals bei [Imparl-Radosevich et al. 1998]. Jarvill-Taylor et al. [2001] nahmen an, dass die wirksame(n) Substanz(en) aus Zimt erst in die Zelle aufgenommen werden müssen, um mit den Enzymen der Insulinsignalkaskade reagieren zu können. Die beobachtete synergistische Wirkung von Insulin und Zimt scheint darauf zu beruhen, dass diese beiden Substanzen den Insulinsignaltransduktionsweg über IRS und PI-3-Kinase auf unterschiedliche Weise stimulieren und Zimt zudem in der Lage ist, direkt auf regulierende Enzyme wie PTP-1 und GSK-3 β einzuwirken.

Als potentiell insulinmimetisch wirksame Substanzen werden tri- und tetramere Procyanidinoligomere aus der Gruppe der Catechine bzw. Epicatechine diskutiert [Anderson et al. 2004]

(vgl. Kap. 5.2.3). Neben den positiven Effekten auf die Insulinresistenz führte die Verabreichung von Zimt bzw. Zimtextrakt in einigen In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimenten zu einer konzentrationsabhängigen Stimulierung der Insulinsekretion [Verspohl et al. 2005, Kim et al. 2006, Kwon et al. 2006] ohne gleichzeitig hypoglykämisch zu wirken [Verspohl et al. 2005, Kwon et al. 2006]. Qin et al. [2003 und 2004] beobachteten hingegen in ihren Studien an Ratten keine Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel. Darüber hinaus ist Zimtextrakt offensichtlich in der Lage, die Aktivität der intestinalen α -Glucosidasen zu senken und damit einen raschen Anstieg der postprandialen Glucosespiegel zu verhindern [Kim et al. 2006].

Bei den beschriebenen In-vitro- und Tierexperimenten kamen unterschiedliche Zimtarten und Zimtzubereitungen zum Einsatz. Überwiegend wurde dabei chinesischer Zimt (*Cinnamomum cassia*) verwendet. Dieser erwies sich im direkten Vergleich mit ceylonesischem Zimt (*Cinnamomum ceylanicum*) im Hinblick auf die Insulinsekretion als wirksamer [Verspohl et al. 2005]. Hinsichtlich ihrer stimulierenden Wirkung auf die Insulinaktivität und damit auf die Insulinsignaltransduktionskaskade sollen sich die unterschiedlichen Zimtarten nach Untersuchungen an Adipozyten dagegen nicht signifikant unterscheiden [Anderson et al. 2004]. Auch wenn Anderson et al. [2004] keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zimtarten fanden, sollte grundsätzlich bei der Bewertung von Studienergebnissen berücksichtigt werden, dass Abweichungen u.a. aus einem unterschiedlichen Inhaltsstoffmuster der Prüfpräparate resultieren können.

Insgesamt lassen sich aus den Daten der In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimente für Zimt bzw. Zimtzubereitungen antidiabetische Eigenschaften ableiten, die auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens greifen Zimt bzw. die entsprechenden Zubereitungen offenbar vor allem an verschiedenen Stellen der Insulinsignaltransduktionskaskade an und verbessern auf diese Weise die Insulinresistenz. Für die bislang noch wenig untersuchten insulinotropen Effekte ist der zugrunde liegende Wirkmechanismus noch nicht bekannt. Inwieweit damit auch eine Verbesserung der β -Zellfunktion einhergeht, ist anhand der vorliegenden Ergebnisse derzeit nicht abzuschätzen. Die vor kurzem beschriebene Senkung der Aktivität der intestinalen α -Glucosidasen ist insbesondere im Hinblick auf postprandiale Hyperglykämien von Interesse.

Insulinresistenz und β -Zelldysfunktion gelten nach gegenwärtigem Kenntnisstand als die pathophysiologischen Hauptursachen für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes [Kahn et al. 1993, Pratley und Weyer 2001, Kahn 2003, Chiasson und Rabasa-Lhoret 2004]. Sie stellen

die charakteristischen Merkmale dieser chronisch progredienten Erkrankung dar. Aufgrund der o.g. Wirkmechanismen scheinen Zimt bzw. Zimtzubereitungen vor allem die Insulinresistenz verbessern zu können und damit möglicherweise zur Unterstützung der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes geeignet zu sein. Demgegenüber ist aufgrund der bislang bekannten Wirkmechanismen für Zimt und aufgrund der Tatsache, dass Typ-1-Diabetes auf einer autoimmunologischen Zerstörung der β -Zellen beruht, kein Effekt bei Typ-1-Diabetikern zu erwarten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die bisher publizierten Humanstudien zur Wirkung von Zimt ausschließlich mit Typ-2-Diabetikern durchgeführt wurden.

Auch wenn aufgrund der Resultate aus den In-vitro-Studien und Tierexperimenten für Zimt eine mögliche antidiabetische Wirkung postuliert wurde [Khan et al. 2003, Anderson et al. 2004], ist zu bedenken, dass In-vitro-Experimente, tierexperimentelle Studien und nicht-kontrollierte Humanstudien grundsätzlich nicht dazu geeignet sind, die Wirksamkeit einer bestimmten Maßnahme beim Menschen zu belegen. Solche Nachweise können im Sinne der heutig allgemein anerkannten evidenzbasierten Konzepte grundsätzlich nur auf Basis von prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Interventionsstudien erbracht werden. Nur diese sind methodisch überhaupt geeignet, eine Aussage zur potenziellen Wirkung von Stoffen beim Menschen zu machen [Sackett et al. 1996]. Sie sind daher im Bereich von Ernährungswissenschaft und Medizin gleichermaßen als wissenschaftlicher Standard anzusehen [Hahn 2006, S. 510].

Die in dieser Arbeit beschriebene Interventionsstudie zielte darauf ab, die Auswirkungen einer viermonatigen Supplementierung mit Zimtextrakt im Vergleich zu einem Placebopräparat auf ausgewählte Parameter des Glucosestoffwechsels (HbA_{1c} -Wert, Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin und Insulinresistenz gemessen als HOMA-IR) und auf die Adipozytokine Adiponektin und Resistin bei nicht insulinpflichtigen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen. Dabei wurde Zimtextrakt nicht als pharmakotherapeutische Maßnahme angewendet, sondern stellte eine zusätzliche nutritive Maßnahme zur Unterstützung der Basistherapie und/oder der antihyperglykämischen Therapie mit oralen Antidiabetika dar. Bei dieser Interventionsstudie handelte es sich damit nicht um eine typische pharmakologische Studie, sondern um eine ernährungsphysiologische Untersuchung.

5.1 BEWERTUNG DER BISHERIGEN INTERVENTIONSSTUDIEN MIT ZIMT

Mit der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie [Mang et al. 2006] liegen drei Humanstudien zur Wirkung von Zimt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor, die die vorgenannten formalen Randbedingungen erfüllen. Bei näherer Betrachtung wird allerdings offenkundig, dass diese Untersuchungen sehr unterschiedlich angelegt waren und mit Blick auf Studiendesign und Studienkollektiv daher differenziert bewertet werden müssen (Tabelle 39). Ein Vergleich der drei Studien ist deshalb nur sehr eingeschränkt möglich (vgl. Kap. 5.2).

Tabelle 39: Bisherige Interventionsstudien zur Wirkung von Zimt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Ausgangsstatus und glykämische Einstellung zu Interventionsbeginn (Mittelwert \pm SD)

Zimtstudie	Khan et al. [2003]	Vanschoonbeek et al. [2006]	Mang et al. [2006]
Geschlecht	30 Männer (50%) 30 Frauen (50%)	25 Frauen (postmenopausal)	44 Männer (67,7%) 21 Frauen (32,3%)
ethnische Herkunft	Indian Asian*	Kaukasier*	Kaukasier
Studiendauer	40 Tage	6 Wochen	4 Monate
Antihyperglykämische Therapie	Sulfonylharnstoffe	Diätetisch und/ oder orale Antidiabetika	Diätetisch und/ oder orale Antidiabetika
Prüfpräparat	Zimtpulver (<i>C. cassia</i>)	Zimtpulver (<i>C. cassia</i>)	Zimtextrakt (<i>C. cassia</i>)
Tagesdosis (jeweils gleichmäßig über den Tag verteilt)	1g, 3g oder 6g	1,5 g	336 mg, entspr. 3 g Zimtpulver
Alter [Jahre]			
Verum	52,0 \pm 5,85 (n = 30**)	62 \pm 2 (n = 12)	62,8 \pm 8,37 (n = 33)
Placebo	52,0 \pm 6,87 (n = 30**)	64 \pm 2 (n = 13)	63,7 \pm 7,17 (n = 32)
Zeit seit Diagnose des Typ-2-Diabetes [Jahre]			
Verum	7,10 \pm 3,29 (n = 30**)	7,6 \pm 1,4 (n = 12)	7,12 \pm 6,18 (n = 33)
Placebo	6,73 \pm 2,32 (n = 30**)	7,1 \pm 1,6 (n = 13)	6,78 \pm 4,72 (n = 32)
BMI [kg/m²]			
Verum	Keine Angaben	30,7 \pm 1,1 (n = 12)	29,6 \pm 4,64 (n = 33)
Placebo	Keine Angaben	30,1 \pm 1,4 (n = 13)	30,1 \pm 5,22 (n = 32)

Zimtstudie	Khan et al. [2003]	Vanschoonbeek et al. [2006]	Mang et al. [2006]
Nüchtern-glucose [mmol/l]			
Verum	11,6 – 13,0 (n = 30 ^{**})	8,37 ± 0,59 (n = 12)	9,26 ± 2,26 (n = 33)
Placebo	12,2 – 16,7 (n = 30 ^{**})	8,28 ± 0,33 (n = 13)	8,66 ± 1,47 (n = 32)
HbA_{1c}-Wert [%]			
Verum	Nicht gemessen	7,4 ± 0,3 (n = 12)	6,86 ± 1,00 (n = 33)
Placebo	Nicht gemessen	7,1 ± 0,2 (n = 13)	6,71 ± 0,73 (n = 32)

* Da die Autoren der Studie keine Angaben zur ethnischen Herkunft der Studienteilnehmer machten, erfolgte der Rückschluss auf die ethnische Herkunft aufgrund des Landes, in dem die Studie durchgeführt wurde.

** Es handelte sich jeweils um 3 Verum- und 3 Placebogruppen mit je 10 Probanden

Zum Zeitpunkt als die Planung der hier beschriebenen Studie begann, lag nur eine randomisierte, placebokontrollierte Humanstudie an 60 Typ-2-Diabetikern aus Pakistan vor [Khan et al. 2003], in der sich zeigte, dass die Einnahme von 1 g, 3 g oder 6 g chinesischem Zimtpulver (*C. cassia*) über 40 Tage in den drei Zimtgruppen zu einer signifikanten Senkung der Nüchtern-glucosespiegel im Serum (18 - 29 %), der Serumkonzentrationen der Triglyceride (23 – 30 %) und des Gesamtcholesterols (12 – 26 %) führt. Khan et al. [2003] nahmen aufgrund ihrer Ergebnisse für Zimt eine positive Wirkung auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel von Typ-2-Diabetikern an. Bei der Beurteilung der beobachteten Effekte müssen allerdings die ausgeprägten methodischen Limitationen dieser Studie berücksichtigt werden. Fast zeitgleich mit unserer Studie wurden die Ergebnisse einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Zimtstudie an 25 postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen (Alter 62,9 ± 1,5 Jahre, BMI 30,4 ± 0,9 kg/m²) aus den Niederlanden veröffentlicht [Vanschoonbeek et al. 2006]. In dieser Interventionsstudie führte die tägliche Einnahme von 1,5 g chinesischem Zimtpulver (*C. cassia*) über einen Interventionszeitraum von sechs Wochen weder zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität bzw. der oralen Glucosetoleranz noch zu einer Veränderung des Lipidprofils. In Anbetracht ihrer Ergebnisse sahen Vanschoonbeek et al. [2006] den für Zimt angenommenen positiven Effekt auf die Regulation der Stoffwechsellage bei Typ-2-Diabetikern als noch nicht erwiesen an und empfahlen die Durchführung weiterer Studien zur Wirkung von Zimt bei Diabetes, bevor entsprechende Health Claims ausgesprochen werden können. Die Studie von Vanschoonbeek et al. [2006] und unsere Studie scheinen die ersten publizierten Humanstudien zu sein, in denen die Auswirkungen von Zimt

bzw. Zimtextrakt auf verschiedene Parameter des Glucosestoffwechsels bei westlichen Typ-2-Diabetikern unter Standardtherapie untersucht wurden.

Allen drei Interventionsstudien war gemeinsam, dass die jeweils geprüften Zimtpräparate nicht als alleinige antihyperglykämische Therapie angewendet wurden, sondern als zusätzliche nutritive Maßnahme zur Unterstützung der - unterschiedlichen - antidiabetischen Therapien bei nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern eingesetzt wurden.

In unserer Studie zeigte sich am Ende der viermonatigen Interventionsphase in der Verumgruppe ($\Delta=1,11 \pm 1,59$ mmol/l bzw. $10,3 \pm 13,2\%$) eine signifikant höhere Abnahme der Nüchternglucosespiegel als in der Placebogruppe ($\Delta=0,35 \pm 1,29$ mmol/l bzw. $3,37 \pm 14,2\%$). In der Verumgruppe korrelierten die Nüchternglucosespiegel der Basisuntersuchung und die absoluten Differenzen der Nüchternglucosewerte vor und nach der Intervention auf höchst signifikantem Niveau ($r=0,685$; $p<0,001$). Demnach trat bei Patienten mit höheren Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel eine stärkere Abnahme der Nüchternglucosespiegel auf, wobei unterhalb eines Nüchternglucosespiegels von 6,95 mmol/l im Mittel keine weitere Senkung der Werte beobachtet werden konnte. Die HbA_{1c}-Werte lagen zu Studienbeginn bei $6,86 \pm 1,0$ % (Verumgruppe) und $6,71 \pm 0,7$ % (Placebogruppe) und erreichten damit im Mittel den von den Fachgesellschaften angestrebten Zielwert der Interventionsgrenze mit ≤ 7 % [Häring et al. 2003]. Die Verum- und Placebogruppe wiesen gemessen an den HbA_{1c}-Werten eine gute glykämische Einstellung auf. Es fanden sich weder zu den Zeitpunkten t0 und t4 zwischen der Verum- und Placebogruppe, noch im Verlauf der Interventionsphase innerhalb der beiden Gruppen Verum und Placebo signifikante Veränderungen der HbA_{1c}-Werte. Zwischen den Ausgangswerten der HbA_{1c}-Werte und der Abnahme der HbA_{1c}-Werte während der Interventionsphase bestand eine mittelstarke, positive Korrelation auf höchst signifikantem Niveau ($r=0,583$; $p<0,001$). Die Ergebnisse zeigen weiter, dass die Gabe von Zimtextrakt weder zwischen, noch innerhalb der Interventionsgruppen einen signifikanten Einfluss auf die Nüchterninsulinspiegel und die Insulinresistenz (HOMA-IR) besaß. In der Verumgruppe wurde eine hoch signifikante, positive Korrelation zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung des HOMA-Indexes vor und nach der Intervention beobachtet. Insgesamt führte die Gabe von Zimtextrakt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt wurden, zu einer moderaten Senkung der Nüchternglucosespiegel, wenn die Stoffwechseleinstellung nicht optimal war. Auf die HbA_{1c}-Werte, die Nüchterninsulinspiegel und die Insulinresistenz schien die Supplementierung mit Zimtextrakt unter den genannten Bedingungen keinen Einfluss zu haben.

Während in der Verumgruppe unserer Studie die Nüchternglucosespiegel im Verlauf der Interventionsphase um 10 % sanken, berichteten Khan et al. [2003] in allen drei Zimtgruppen unabhängig von der eingenommenen Menge an Zimtpulver über eine wesentlich stärkere Abnahme der Nüchternglucosespiegel von 18 – 29 %. Die deutlich geringere Reduktion der Nüchternglucosespiegel in unserer Studie im Vergleich zur Studie von Khan et al. [2003] ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in der pakistanischen Studie Patienten mit extrem hohen Ausgangswerten untersucht wurden, die in westlichen Ländern üblicherweise nur bei glykämisch schlecht eingestellten Personen zu finden sind. Die mittleren Nüchternglucosespiegel der pakistanischen Studienteilnehmer lagen vor Studienbeginn bei 11,4 – 16,7 mmol/l (205,4 – 300,9 mg/dl) und sind damit im Vergleich zu den Zielvorgaben der evidenzbasierten Empfehlungen der ADA, in denen ein Nüchternglucosewert von $\leq 6,9$ mmol/l angestrebt wird, als sehr hoch einzustufen [ADA 2006b]. Auch wenn Khan et al. [2003] keine Angaben zu den HbA_{1c}-Werten machen, muss aus den Nüchternglucosewerten der pakistanischen Studienteilnehmer auf HbA_{1c}-Werte von ca. 8,0 - 10,5 % geschlossen werden [ADA 2006b]. Im Vergleich dazu geben die derzeit gültigen Empfehlungen zur Behandlung des Diabetes als Therapieziel mit einem HbA_{1c}-Wert von ≤ 7 % einen wesentlich niedrigeren Wert an [Häring et al. 2003]. Die Daten deuten darauf hin, dass die pakistanischen Probanden eine gänzlich unzureichende antihyperglykämische Behandlung der Erkrankung erhielten. Auch wenn derart niedrige Zielwerte in den westlichen Ländern selten erreicht werden, liegt der HbA_{1c}-Wert bei der Mehrzahl der Diabetiker (> 60 %) zumindest unterhalb von 8,0 % [Saydah et al. 2004] und damit unter den HbA_{1c}-Werten der pakistanischen Diabetiker. Nüchternglucosespiegel in der Höhe wie sie bei den pakistanischen Probanden gemessen wurden, sind bei westlichen Diabetikern untypisch. Damit sind die Ergebnisse der pakistanischen Untersuchung nicht auf die Verhältnisse übertragbar, wie sie sich üblicherweise bei behandelten Typ-2-Diabetikern in Deutschland und anderen Industrieländern ergeben. Inwieweit die adjuvante Supplementierung mit Zimt bei adäquat behandelten Typ-2-Diabetikern von Nutzen ist, kann daher auf Basis der Studie von Khan et al. [2003] nicht beurteilt werden.

Der positive Zusammenhang zwischen den Nüchternglucosespiegeln zu Interventionsbeginn und der Senkung der Nüchternglucosespiegel im Verlauf unserer Studie sowie die starke Abnahme der Nüchternglucosewerte bei den unzureichend therapierten pakistanischen Patienten lassen vermuten, dass Probanden mit einer schlechten glykämischen Stoffwechseleinstellung von einer Zimteinnahme profitieren. Es kann daher nicht verwundern, dass sich bei völlig inadäquat behandelten Patienten, wie sie in die pakistanische Studie einbezogen wurden, erheblich stärkere Effekte ergaben als bei unseren Probanden, denen zusätzlich zu ihrer bereits – gemessen an den HbA_{1c}-Werten – effizienten Behandlung Zimtextrakt verabreicht wurde.

Neben den unterschiedlich hohen Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel, die wahrscheinlich die Hauptursache für die verschieden starke Ausprägung des glucosesenkenden Effektes in den beiden Zimtstudien waren, dürften vermutlich auch die unterschiedlichen antihyperglykämischen Therapieformen und die verschieden lange Interventionsdauer eine wenn auch untergeordnete Rolle gespielt haben (vgl. Kap. 5.2). Es ist hingegen nicht davon auszugehen, dass die Unterschiede durch die Verwendung von Zimtextrakt statt Zimtpulver bedingt sind, da In-vitro- und In-vivo-Experimente gezeigt haben, dass wässrige Zimtextrikte insulinstimulierende Eigenschaften besitzen. Darüber hinaus befinden sich diejenigen Substanzen, für die potentiell insulinmimetische Wirkungen angenommen werden, in der wässrigen Fraktion [Anderson et al. 2004, Verspohl et al. 2005]. Dennoch sollten Unterschiede hinsichtlich der Provenienz des verwendeten pflanzlichen Ausgangsmaterials und der Herstellung der Zimtzubereitung als mögliche Quelle für Schwankungen im Inhaltsstoffmuster der Prüfpräparate berücksichtigt werden (vgl. Kap. 5.2.3).

Während Vanschoonbeek et al. [2006] in ihrer Studie nur eine geringe, nicht signifikante Senkung der Nüchternglucosespiegel von 5,5 % in der Verumgruppe beobachteten, nahmen in unserer Studie die Nüchternglucosespiegel in der Verumgruppe im Laufe der Interventionsphase und gegenüber der Placebogruppe signifikant ab. Verglichen mit dem Studienkollektiv von Vanschoonbeek et al. [2006] (Verum $8,37 \pm 0,59$ mmol/l, Placebo $8,28 \pm 0,33$ mmol/l) lagen die Ausgangswerte der Nüchternglucosespiegel unserer Probanden (Verum $9,26 \pm 2,26$ mmol/l, Placebo $8,66 \pm 1,47$ mmol/l) höher. Da mit höheren Ausgangswerten offensichtlich eine stärkere Abnahme der Glucosewerte einhergeht, könnten bereits die Unterschiede in den Ausgangswerten ein Grund für die verschieden starke Ausprägung des Effektes gewesen sein. Bedeutsamer dürften allerdings möglicherweise Unterschiede in der Dosierung und in der Zubereitung des Prüfpräparates sein (Zimtextrakt, entsprechend 3 g Zimtpulver/Tag gegenüber 1,5 g Zimtpulver/Tag). Offenbar bedarf es der höheren Dosierung, um unter diesen Bedingungen Wirkungen zu erzielen. Diese Vermutung bestätigte sich beim Vergleich der Ergebnisse von Vanschoonbeek et al. [2006], die in ihre Studie nur postmenopausale Frauen eingeschlossen hatten, mit den Ergebnissen der Verumgruppe der Frauen in unserer Studie. Die Probandinnen von Vanschoonbeek et al. [2006] wiesen gegenüber den Frauen in unserer Studie geringfügig höhere Ausgangswerte auf. Trotz der höheren Ausgangswerte der Probandinnen von Vanschoonbeek et al. [2006] nahmen die Nüchternglucosespiegel bei den Frauen in unserer Studie stärker ab (7,84 %). Die in den beiden Studien beobachteten Unterschiede in der Senkung der Nüchternglucosespiegel scheinen offensichtlich nicht aus der unterschiedlichen Geschlechterverteilung zu resultieren. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Unterschiede in der Dosierung und in der

Zusammensetzung der Prüfpräparate einen erheblichen Einfluss auf die Wirkung von Zimt besitzen könnten. Darüber hinaus dürfte vermutlich auch die verschieden lange Dauer der Interventionsphasen eine Rolle gespielt haben.

Im Gegensatz zu der in unserer Studie beobachteten minimalen Abnahme der HbA_{1c}-Werte stiegen die HbA_{1c}-Werte bei den Studienteilnehmerinnen von Vanschoonbeek et al. [2006] im Laufe der sechswöchigen Interventionsphase in der Verum- und Placebogruppe um 0,1 % an. Sowohl die Probandinnen der Verumgruppe ($7,4 \pm 0,3$ %) als auch die Probandinnen der Placebogruppe ($7,1 \pm 0,2$ %) wiesen im Durchschnitt vor Studienbeginn höhere HbA_{1c}-Werte auf als die entsprechenden Interventionsgruppen in unserer Studie (Verum $6,86 \pm 1,0$ %, Placebo $6,71 \pm 0,7$ %). Berücksichtigt man, dass in unserer Studie höhere HbA_{1c}-Ausgangswerte mit einer stärkeren Senkung der HbA_{1c}-Werte einhergingen, hätte man in der Verumgruppe der Vanschoonbeek-Studie aufgrund der höheren Ausgangswerte eine Abnahme der HbA_{1c}-Werte erwarten können. Möglicherweise sind die in den beiden Studien beobachteten minimalen Unterschiede bezogen auf den HbA_{1c}-Wert auf die verschieden langen Interventionszeiträume zurückzuführen (vgl. Kap. 5.2.2). Auch hier könnten die unterschiedliche Dosierung und Zusammensetzung der Prüfpräparate an der verschieden starken Ausprägung der Effekte beteiligt gewesen sein. Nach aktuellen Leitlinien [Sacks et al. 2002] sind für das Geschlecht keine klinisch signifikanten Einflüsse auf die HbA_{1c}-Werte bekannt, was sich auch in unserer Studie zeigte.

Die Nüchterninsulinspiegel lagen vor der Intervention in der Verumgruppe ($110,1 \pm 13,0$ pmol/l) der Vanschoonbeek-Studie höher als in der Verumgruppe ($88,9 \pm 95,4$ pmol/l) unserer Studie und sanken in der Verumgruppe von Vanschoonbeek et al. [2006] stärker ab. Die Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel im Zeitverlauf erwiesen sich in beiden Studien als nicht signifikant. Dies traf auch auf das Subkollektiv der Frauen unserer Studie zu, die im Vergleich zu den Probandinnen von Vanschoonbeek et al. [2006] wesentlich geringere Nüchterninsulinspiegel aufwiesen ($77,1 \pm 101$ pmol/l). Die Nüchterninsulinspiegel nahmen bei den Frauen beider Studien in einem vergleichbaren, nicht signifikanten Ausmaß ab. Die übereinstimmenden Ergebnisse der beiden Studien legen nahe, dass die Gabe von Zimt bzw. Zimtextrakt keine signifikanten Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel mit sich bringt.

In der Verumgruppe von Vanschoonbeek et al. [2006] war die Insulinresistenz, gemessen als HOMA-IR mit $6,21 \pm 1,12$, geringfügig schwächer ausgeprägt als in der Verumgruppe ($6,28 \pm 7,01$) unserer Studie. Die Insulinresistenz verbesserte sich in der Vanschoonbeek-Studie im Verlauf der Intervention noch geringfügiger als in unserer Studie. Die Frauen in der Verumgruppe unserer Studie ($4,77 \pm 6,94$) waren weniger insulinresistent als die Probandinnen von Vanschoonbeek et al. [2006]. Die Abnahme der Insulinresistenz war zwischen den Frauen

der beiden Studien vergleichbar. Insgesamt waren die Effekte in beiden Studien nicht signifikant ausgeprägt, so dass für Zimt bzw. Zimtextrakt kein Einfluss auf die Insulinresistenz angenommen werden kann. Berücksichtigt man den in unserer Studie beobachteten Zusammenhang, dass mit höheren Ausgangswerten des HOMA-Indexes eine stärkere Abnahme des HOMA-Indexes während der Intervention einherging, so wäre für das Studienkollektiv von Vanschoonbeek et al. [2006] gegenüber den Frauen unserer Studie ein stärker ausgeprägter Effekt auf die Insulinresistenz zu erwarten gewesen. Möglicherweise spielten auch hier die unterschiedliche Dosierung und Zusammensetzung der Prüfpräparate eine wesentliche Rolle.

Während Vanschoonbeek et al. [2006] in ihrer Untersuchung mit Zimtpulver weder zwischen, noch innerhalb der Interventionsgruppen signifikante Veränderungen der Nüchtern-glucose-spiegel, der HbA_{1c}-Werte, der Nüchterninsulinspiegel und der Insulinresistenz (HOMA-IR) feststellen konnten, kam es in unserer Studie zu einer signifikanten Verbesserung der Nüchtern-glucose-spiegel. Auf die weiteren Parameter HbA_{1c}-Wert, Nüchterninsulinspiegel und Insulinresistenz (HOMA-IR) besaß Zimtextrakt in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Vanschoonbeek et al. [2006] ebenfalls keinen Einfluss. Die beobachteten Unterschiede in den Ergebnissen dieser beiden Humanstudien dürften größtenteils auf die unterschiedliche Dosierung und Zusammensetzung der Prüfpräparate zurückzuführen sein. Wie bereits erwähnt, müssen auch hier Schwankungen im Inhaltsstoffmuster der Prüfpräparate aufgrund unterschiedlicher Provenienz des pflanzlichen Ausgangsmaterials und aufgrund der verschiedenen Herstellungsverfahren berücksichtigt werden (vgl. Kap. 5.2.3). Eine eher untergeordnete Rolle dürften die Unterschiede in den Ausgangswerten, in der Interventionsdauer, in der Standardisierung der Ernährung vor den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, in der Fallzahl und in der Auswahl der Patientengruppe gespielt haben (vgl. Kap. 5.2). Auch wenn in unserer Studie im Hinblick auf die untersuchten Parameter keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden werden konnten, ist ein derartiger Einfluss nicht auszuschließen, da Vanschoonbeek et al. [2006] ausschließlich postmenopausale Probandinnen und damit eine sehr spezifische Patientengruppe eingeschlossen hatte.

Aus den bislang vorliegenden Daten zur Wirkung von Zimt bzw. Zimtzubereitungen lassen sich derzeit folgende Schlüsse ziehen:

- Bei nicht-insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt werden, sind chinesischer Zimt (*C. cassia*) bzw. daraus hergestellte Zubereitungen potenziell in der Lage, den Nüchtern-glucose-spiegel in moderater Weise zu senken, wenn die Stoffwechseleinstellung der Patienten nicht optimal ist.

- Da mit höheren Nüchternglucosespiegeln zu Beginn der Intervention eine stärkere Senkung der Nüchternglucosespiegel einherging, scheint die Effektgröße offenbar von der Ausgangssituation und damit der Stoffwechseleinstellung des Patienten abhängig zu sein. Bei einer optimalen Stoffwechseleinstellung mit Nüchternglucosewerten im Zielbereich der evidenzbasierten Empfehlungen der ADA [2006b] von $\leq 6,9$ mmol/l ergab sich im Mittel keine weitere Reduktion der Nüchternglucosespiegel. Demnach scheint die Gefahr des Auftretens von Hypoglykämien nicht gegeben zu sein.
- Es fanden sich keine Effekte von Zimt bzw. Zimtzubereitungen auf die HbA_{1c}-Werte, die Nüchterninsulinspiegel und die Insulinresistenz (HOMA-IR), da unter diesen Bedingungen die Senkung der Glucosespiegel vermutlich zu gering ist.
- Auf die Nüchternglucosespiegel, die HbA_{1c}-Werte, die Nüchterninsulinspiegel und die Insulinresistenz konnte kein geschlechtsspezifischer Einfluss von Zimtextrakt beobachtet werden.
- Auch wenn die bisherigen Daten dafür sprechen, dass tri- und tetramere Procyanidinoligomere aus der Gruppe der Catechine bzw. Epicatechine als potentiell insulinmimetisch wirksame Substanzen eine große Rolle spielen [Anderson et al. 2004], ist bislang nicht eindeutig geklärt, welche Inhaltsstoffe des Zimtes tatsächlich für die antidiabetischen Wirkungen verantwortlich sind. Daher kann derzeit auch noch keine Aussage getroffen werden, welches pflanzliche Ausgangsmaterial in Abhängigkeit von der Zimtart, der Provenienz, den klimatischen Bedingungen und den Anbau- und Erntebedingungen in welchem Umfang wirksam ist. Gleichermaßen sind die Wirkungen verschiedener Zimtextrakte nicht vergleichbar, da im Lebensmittelbereich Standardisierungen nicht üblich sind. Produktspezifische Untersuchungen sind daher unumgänglich (vgl. Kap. 5.2.3).
- Die Frage nach der erforderlichen Dosierung ist ebenfalls noch offen. Offenbar scheint eine Dosierung von 1,5 g Zimtpulver/Tag nicht ausreichend zu sein, um bei unter westlichen Bedingungen zu findenden, nach üblichen Kriterien behandelten Typ-2-Diabetikern positive Wirkungen auf den Glucosestoffwechsel zu erzielen. Unter diesen Bedingungen scheint eine Dosis entsprechend 3 g Zimtpulver/Tag erforderlich, um noch moderate Senkungen der Nüchternglucosewerte zu erreichen. Da bislang Daten aus Dosis-Wirkungs-Studien bei glykämisch gut eingestellten Typ-2-Diabetikern fehlen, ist nicht geklärt, mit welcher Dosierung ein optimaler Effekt erzielt werden kann.

5.2 BEWERTUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN UNTER METHODISCHEN GESICHTSPUNKTEN

Die drei bislang publizierten Humanstudien zur antidiabetischen Wirksamkeit von Zimt bei Typ-2-Diabetikern (kurz Zimtstudien) waren insgesamt sehr unterschiedlich angelegt. Im Folgenden sollen diese drei Untersuchungen bezüglich Studienkollektiv und Studiendesign unter methodischen Gesichtspunkten verglichen werden.

Um beurteilen zu können, inwieweit das Studienkollektiv der in dieser Arbeit beschriebenen Zimtstudie dem durchschnittlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 entsprach, wurden die Daten unseres Studienkollektives verschiedenen neueren Quer- und Längsschnittstudien gegenübergestellt. Es handelt sich dabei insbesondere um Studien, in denen schwerpunktmäßig die hausärztliche Versorgung von Typ-2-Diabetikern in Deutschland analysiert wurde. Die wichtigsten Vergleichsstudien mit deutschen Diabetes-Patienten waren:

- Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/ KV Hessen zwischen 1998 und 2001 mit 26972 Patienten [Hauer et al. 2003]
- CODE-2-Studie mit 809 Patienten [Liebl et al. 2002]
- IRIS-Studie mit 4451 Patienten [Rihl et al. 2002]
- KORA-Survey, eine bevölkerungsbezogene Stichprobe mit 149 Patienten [Icks et al. 2006]
- Disease-Management-Programme (DMP) Diabetes Typ 2 in Westfalen-Lippe mit 161943 Patienten [NN 2006]

5.2.1 STUDIENKOLLEKTIV

Alter

In Deutschland sind mehr als 50 % aller Diabetiker älter als 65 Jahre [Hader et al. 2004]. Das Durchschnittsalter betrug in der CODE-2-Studie 67 Jahre [Liebl et al. 2002], in der IRIS-Studie 64 Jahre [Rihl et al. 2002] und in der DMP-Erhebung Westfalen-Lippe $67,1 \pm 10,5$ Jahre [NN 2006]. Im Vergleich dazu waren die Studienteilnehmer unserer Studie mit einem Durchschnittsalter von $63,3 \pm 7,76$ Jahren geringfügig jünger. Die Typ-2-Diabetiker im KORA-Survey waren mit durchschnittlich 62 ± 9 Jahren noch jünger.

Verglichen mit unserer Studie lagen die Typ-2-Diabetikerinnen der von Vanschoonbeek et al. [2006] durchgeführten Zimtstudie mit durchschnittlich $62,9 \pm 1,5$ Jahren in einem ähnlichen Altersbereich. Demgegenüber waren die pakistanischen Probanden im Mittel um ca. 10 Jahre jünger ($52,2 \pm 6,32$ Jahre).

Auch wenn zwischen Alter und Nüchtern-glucose bzw. HbA_{1c}-Wert bei gesunden Nicht-diabetikern ein signifikant positiver Zusammenhang besteht [Yates und Laing 2002] und die Nüchtern-glucosespiegel pro Lebensdekade bei Männern um 0,7 mg/dl (0,04 mmol/l) und bei Frauen um 2,0 mg/dl (0,11 mmol/l) ansteigen [Barrett-Connor 1980], sind die altersbedingten Unterschiede als relativ gering zu betrachten. Ein Einfluss auf die Ergebnisse der verschiedenen Zimtstudien aufgrund der Altersunterschiede ist deshalb nicht zu erwarten.

Geschlecht

Sowohl in die Studie von Khan et al. [2003] als auch in unsere Studie wurden Probanden beiderlei Geschlechts einbezogen. Während bei Khan et al. [2003] die Geschlechterverteilung ausgeglichen war, bestand das Kollektiv unserer Studie zu 32,3 % aus Frauen und zu 67,7 % aus Männern. Vanschoonbeek et al. [2006] hingegen untersuchten nur postmenopausale Typ-2-Diabetikerinnen, weshalb dieses Kollektiv nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Diabetiker ist und damit aus den Studienergebnissen keine generalisierbaren Schlussfolgerungen ableitbar sind.

Im Gegensatz zu den o.g. Vergleichsstudien, in denen der Anteil an Frauen meist mehr als 50 % betrug (CODE-2-Studie 52 %, IRIS-Studie 50 %, KORA-Survey 46 %), war das Geschlechtsverhältnis in unserer Studie stark zugunsten der Männer verschoben. Um eine gleichmäßige Verteilung der beiden Geschlechter auf die Verum- und Placebogruppe zu erreichen, wurden die Probanden im Vorfeld der Randomisierung nach dem Geschlecht stratifiziert.

Ethnische Herkunft

Das Kollektiv in unserer Studie bestand aus Kaukasiern, wogegen Vanschoonbeek et al. [2006] ebenso wie Khan et al. [2003] keine expliziten Angaben zur ethnischen Herkunft machten. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den Probandinnen in der Studie von Vanschoonbeek et al. [2006] um Kaukasier handelte, da die Studie in den Niederlanden durchgeführt wurde. In die Studie von Kahn et al. [2003] waren ausschließlich Typ-2-Diabetiker aus Pakistan eingeschlossen. Es ist deshalb anzunehmen, dass es sich hierbei um Probanden pakistanischer bzw. indisch-asiatischer Herkunft handelte. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes und die diabetischen Spätkomplikationen sich je nach ethnischer Herkunft signifikant unterscheiden [Davis et al. 2001]. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wurden bei Typ-2-Diabetikern erhebliche ethnische Unterschiede hinsichtlich Körpergewicht, Lipidprofil und Blutdruck gefunden, nicht aber bezüglich Nüchtern-glucose und HbA_{1c}-Wert. Eine spezifische glykämische Kontrolle nach ethnischer Herkunft scheint damit nicht erforderlich zu sein [Davis et al. 2001].

Die zwischen den Zimtstudien beobachteten Unterschiede hinsichtlich der Parameter zur glykämischen Kontrolle sind demnach höchstwahrscheinlich nicht auf die unterschiedliche ethnische Herkunft der Probanden zurückzuführen.

Diabetesdauer

In der UKPDS wurde bei Typ-2-Diabetikern mit fortschreitender Krankheitsdauer ein langsamer Anstieg der HbA_{1c}-Werte beobachtet, was für einen progressiven Krankheitsverlauf spricht und letztendlich zu einem Fortschreiten der diabetischen Folgeschäden beiträgt [Turner et al. 1999, Stratton et al. 2000]. Die Diabetesdauer gibt somit wesentliche Informationen über die zu erwartenden Folgeschäden [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 82].

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Diabetiker in Deutschland war in den o.g. Vergleichsstudien mit ca. 9 Jahren [NN 2006] geringfügig höher als in unserer Studie ($6,95 \pm 5,47$ Jahre). Da bei ca. 75 % aller Typ-2-Diabetiker die Diagnose zufällig im Rahmen anderer Erkrankungen gestellt wird [Standl et al. 2003, S. 137], ist eine genaue zeitliche Angabe der Erkrankungsdauer nicht möglich. Die in den verschiedenen Kollektiven beobachteten Unterschiede sind deshalb als nicht relevant zu erachten.

Vergleicht man die Diabetesdauer der Probanden in den verschiedenen Zimtstudien (vgl. Kap. 5.1, Tabelle 39), so lassen sich keine relevanten Unterschiede feststellen.

Antihyperglykämische Therapie

Die Einschlusskriterien hinsichtlich der antihyperglykämischen Therapieformen, mit denen die Probanden behandelt werden durften, waren in den jeweiligen Zimtstudien unterschiedlich. Khan et al. [2003] wählten für ihre Studie nur Probanden aus, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden. Im Gegensatz dazu waren bei Vanschoonbeek et al. [2006] wie auch in unserer Studie sowohl eine Basistherapie mit nichtmedikamentösen Maßnahmen als auch die Behandlung mit oralen Antidiabetika verschiedener Wirkstoffgruppen zulässig. In allen drei Zimtstudien stellte die Therapie mit Insulin ein Ausschlusskriterium dar.

Da das in der hier beschriebenen Studie verwendete Zimtsupplement als zusätzliche Maßnahme zu den verschiedenen antihyperglykämischen Therapieformen eingesetzt werden sollte, wurde das Studienkollektiv entsprechend gewählt. In unsere Studienauswertung wurden nur solche Probanden einbezogen, bei denen weder drei Monate vor noch während der Interventionsphase eine Umstellung der antidiabetischen Therapie hinsichtlich Art oder Dosierung des Wirkstoffes erfolgte. Dies galt auch für weitere Arzneimittel, für die ein Einfluss auf den Glucosestoffwechsel beschrieben ist (z.B. Glucocorticoide). Dadurch sollte eine Verzerrung der Effekte von Zimtextrakt vermieden werden.

Während Vanschoonbeek et al. [2006] bei ihren Studienteilnehmern ebenfalls von einer gleich bleibenden Arzneimitteltherapie drei Monate vor sowie während der Interventionsphase berichteten, erwähnen Khan et al. [2003] nur allgemein, dass sich die Einnahme von Arzneimitteln während der Studie nicht veränderte.

Wie in unserer Studie die Ergebnisse im Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“ zeigten, scheint die Gabe von Zimtextrakt keinen Einfluss auf die analysierten Therapiegruppen auszuüben. Vermutlich waren die einzelnen Gruppen aber zu klein, um hier noch statistisch signifikante Unterschiede erkennen zu können. Inwieweit sich die verschiedenen oralen Antidiabetika und die zusätzliche Verabreichung von Zimt gegenseitig beeinflussen, kann deshalb nicht beurteilt werden.

Stichprobengewinnung

Die Rekrutierung unserer Studienteilnehmer erfolgte über Aufrufe in den Tageszeitungen und im Radio. Wie die Studie von Froom et al. [1999] zeigte, reagieren bevorzugt Personen mit einem höheren sozioökonomischen Status und einem stärker ausgeprägten Gesundheitsbewusstsein als die durchschnittliche Bevölkerung auf derartige Studienaufrufe (healthy volunteer effect). Es ist davon auszugehen, dass das Studienkollektiv in unserer Studie aus einem überproportional hohen Anteil an gesundheitsbewussten Personen bestand, die eine starke Motivation aufwiesen, die Therapie ihrer Diabeteserkrankung aktiv zu unterstützen. In der Regel leben diese Personen insgesamt gesünder, d.h. ernähren sich gesünder, rauchen weniger, konsumieren weniger Alkohol und sind körperlich aktiver [Schneider 1997, S. 97]. Die gute glykämische Einstellung in unserem Gesamtkollektiv ($n = 65$) mit einem durchschnittlichen HbA_{1c} -Wert von $6,80 \pm 0,87$ % zu Studienbeginn bestätigt diese Annahme. Bei 44,6 % (29) der Probanden lag der HbA_{1c} -Wert im Zielbereich von $< 6,5$ %. Darüber hinaus wiesen 20,0 % (13) der Studienteilnehmer HbA_{1c} -Werte im Bereich von $\geq 6,5$ % bis ≤ 7 % auf. Gemessen an den Therapieempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft befanden sich 35,4 % (23) der Probanden oberhalb der Interventionsgrenze von ≤ 7 %. Lediglich 7 Probanden (10,7 %) hatten einen HbA_{1c} -Wert von $> 8,0$ %.

Im Vergleich dazu liegen die HbA_{1c} -Werte in anderen Studienkollektiven höher. In der CODE-2-Studie betrug der durchschnittliche HbA_{1c} -Wert 7,51 %, wobei lediglich 26 % der Patienten den Zielbereich von $< 6,5$ % unterschritten [Liebl et al. 2002]. Wie die aktuellen Erhebungen der IRIS-Studie zeigen, erreichten nur 18 % der Studienteilnehmer einen HbA_{1c} -Wert von $< 6,5$ % bzw. 14 % einen HbA_{1c} -Wert zwischen 6,5 und 7,0 %, bei 52 % der Probanden lag der HbA_{1c} -Wert oberhalb der Interventionsgrenze von ≤ 7 % [Rihl et al. 2002]. Demgegenüber waren die Teilnehmer des DMP's Westfalen-Lippe mit einem mittleren HbA_{1c} -Wert von $7,0 \pm 1,1$ % relativ gut eingestellt. Bei 38,9 % der Diabetiker befand sich der

HbA_{1c}-Wert unterhalb von 6,5 %. Wie die Datenanalyse der DMP Westfalen-Lippe Erhebung zeigte, ist die Teilnahme an Schulungen mit einer Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes assoziiert [NN 2006]. Auch hier ist anzunehmen, dass Diabetiker, die an einem DMP teilnehmen, stärker motiviert sind, an dem Erreichen der Therapieziele aktiv mitzuwirken.

In den USA wurden bei Diabetikern (n = 404) im National Health and Nutrition Examination Survey 1999 - 2000 (NHANES) hingegen durchschnittlich höhere HbA_{1c}-Werte ($7,80 \pm 1,96$ %) beobachtet [Saydah et al. 2004].

Für die Vermutung, dass sich unser Studienkollektiv durch ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein auszeichnete, spricht auch der hohe Anteil an Probanden, die Nahrungsergänzungsmittel einnehmen. Im Allgemeinen geht die Verwendung von Supplementen mit einem gesundheitsbewussteren Lebensstil bzw. dem Wunsch, den eigenen Gesundheitszustand zu verbessern, einher [Mensink und Ströbel 1999, Hahn et al. 2005, S. 224]. Insgesamt gaben 50,8 % der Studienteilnehmer an, Supplemente einzunehmen, wobei Frauen (57,1 %) häufiger auf Nahrungsergänzungsmittel zurückgriffen als Männer (47,7 %). Wie verschiedene Untersuchungen im deutschsprachigen Raum zeigen, liegt der Anteil an Verwendern von Nahrungsergänzungsmitteln in der Bevölkerung mit 20 - 35 % [Hahn et al. 2005, S. 224] wesentlich niedriger als in unserer Studie. In diesen Untersuchungen konnte das zwischen den Geschlechtern differierende Einnahmeverhalten ebenfalls beobachtet werden [Hahn et al. 2005, S. 224].

Die gute glykämische Stoffwechseleinstellung im Vergleich zu den verschiedenen Studien und der hohe Anteil an Verwendern von Nahrungsergänzungsmitteln deuten darauf hin, dass es sich bei unserer Stichprobe um ein überdurchschnittlich gesundheitsbewusstes Kollektiv handelte, das diesbezüglich nicht die Allgemeinheit der Diabetiker repräsentiert. Insofern liegt in gewisser Weise eine selektive Stichprobe vor. Umgekehrt ist davon auszugehen, dass das Kollektiv aber genau dem Personenkreis entspricht, der die Zielgruppe dieses Produktes sein dürfte, weil anzunehmen ist, dass gerade gesundheitsbewusste Diabetiker nach Wegen suchen, die Therapie durch zusätzliche Maßnahmen zu unterstützen.

Zusammenfassung Studienkollektiv

Die genannten Daten zeigen, dass das in dieser Studie untersuchte Kollektiv hinsichtlich Alter und Diabetesdauer als typische Typ-2-Diabetespopulation eingestuft werden kann. Verglichen mit anderen Studien war der Anteil an Männern in unserer Studie deutlich höher. Mittels Stratifizierung des Studienkollektives wurde eine gleichmäßige Verteilung der beiden Geschlechter auf die Verum- und Placebogruppe erzielt.

Durch die Art der Stichprobengewinnung (Rekrutierung über Aufrufe in Zeitung und Radio) scheinen überwiegend sehr gesundheitsbewusste Typ-2-Diabetiker mit einer guten glykämischen

schen Stoffwechseleinstellung erfasst worden zu sein. Betrachtet man die Studienergebnisse, so scheint die Effektgröße von der Ausgangssituation des Patienten abhängig zu sein, d.h. je höher der Nüchternglucosespiegel, umso stärker die Senkung. Möglicherweise waren die beobachteten Wirkungen aufgrund des Selektionseffektes schwächer ausgeprägt als dies bei einem Kollektiv mit einer schlechteren glykämischen Stoffwechseleinstellung der Fall gewesen wäre.

Die Studienkollektive der drei Zimtstudien unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht bzw. Geschlechterverteilung, ethnischer Herkunft und antihyperglykämischer Therapieformen, was beim Vergleich der Studienergebnisse berücksichtigt werden muss. Auch wenn von diesen Faktoren insbesondere von Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft kein Einfluss auf die Ergebnisse zu erwarten ist, kann dies aber auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

5.2.2 STUDIENDESIGN

Dauer der Interventionsphase

Die Interventionsdauer der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Zimtstudie betrug vier Monate. Dieser Zeitraum erscheint ausreichend, um die durch die Supplementierung induzierten Veränderungen der Zielvariablen erfassen zu können und um möglicherweise durch die Studienteilnahme kurzfristig ausgelöste Veränderungen des Lebensstiles ausschließen zu können (siehe Kap. 3.2).

Vanschoonbeek et al. [2006] wählte für seine Zimtstudie einen Interventionszeitraum von sechs Wochen. Dieser Zeitraum ist im Hinblick auf die Messung des HbA1c-Wertes als zu kurz zu bewerten, da der HbA1c-Wert den durchschnittlichen Blutglucosespiegel der letzten 8–12 Wochen (ca. 120 Tage Erythrozytenüberlebenszeit) reflektiert [Rohlfing et al. 2002, ADA 2004]. Zur Abschätzung des kürzesten sinnvollen Abstandes der Messzeitpunkte geht man davon aus, dass eine Senkung der mittleren Glucosekonzentration von ca. 16,6 mmol/l (300 mg/dl) auf 6,7 mmol/l (120 mg/dl) nach ca. einer Woche mit einer HbA1c-Senkung von 1 % und nach vier Wochen von ca. 3 % einhergeht [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 95]. Wenn man diese Berechnung zugrunde legt, erscheint eine sechswöchige Interventionsphase zu kurz, um die tatsächlichen Effekte auf den HbA1c-Wert ermitteln zu können, da eine derartig starke Senkung der Glucosespiegel in so kurzer Zeit durch eine Supplementierung mit Zimt offensichtlich nicht erreicht werden kann.

Bei Khan et al. [2003] war die Interventionsdauer mit 40 Tagen noch kürzer. Gegenüber einem längeren Interventionszeitraum erhöht sich dadurch das Risiko, dass sich bestimmte Versuchsparameter durch bewusste und unbewusste Veränderungen von Ernährung und Lebensstil, die kurzfristig durch die Studienteilnahme ausgelöst werden können und

vermutlich nach einiger Zeit wieder durch alltägliche Gewohnheiten ersetzt werden, signifikant gegenüber dem Ausgangswert verändern. Allerdings traten in der Placebogruppe von Khan et al. [2003] keine derartigen Effekte auf, weshalb vermutlich Veränderungen von Ernährung und Lebensstil keinen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse hatten. Offen bleibt dennoch die Frage, wie sich der Verlauf der Glucosespiegel bei den pakistanischen Diabetikern über einen Zeitraum von vier Monaten entwickelt hätte. Da es sich bei Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, ist insbesondere die langfristige Wirkung auf die glykämische Kontrolle von Interesse.

Fallzahl

Von den insgesamt 119 Personen, die in die hier beschriebene Studie eingeschlossen wurden, gingen die Daten von 65 Probanden (Verum $n = 33$, Placebo $n = 32$) in die Auswertung ein (vgl. Kap. 4.1.1). Khan et al. [2003] untersuchten zwar mit 60 Typ-2-Diabetikern eine ähnlich hohe Anzahl an Studienteilnehmern, allerdings teilten sich diese auf insgesamt sechs Gruppen auf (drei Verum- und drei Placebogruppen mit jeweils zehn Probanden), so dass die Fallzahl pro Gruppe mit jeweils $n = 10$ wesentlich geringer war. Auch Vanschoonbeek et al. [2006] führten ihre Studie mit einer wesentlich niedrigeren Anzahl an Probanden (Verum $n = 12$, Placebo $n = 13$) durch.

Gemäß der Fallzahlberechnung für unsere Studie, die auf den Ergebnissen der Khan-Studie [Khan et al. 2003] basiert, sind ohne Berücksichtigung der Drop-out-Rate mindestens 23 Probanden pro Gruppe erforderlich. Vanschoonbeek et al. [2006], die für die Berechnung ihrer Fallzahl ebenfalls die Ergebnisse der Khan-Studie [Khan et al. 2003] zugrunde legten, beschreiben ihre Stichprobengröße als statistisch ausreichend, um auch geringe Effekte nachweisen zu können. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass bei kleinen Stichproben die Ergebnisse unter Umständen auf zufallsbedingten Streuungen beruhen und damit nicht verallgemeinert werden können [Schneider 1997, S. 93].

Standardisierung der Ernährung

Auch hier traten zwischen den drei Humanstudien zur Wirkung von Zimt Unterschiede auf. In der Publikation von Khan et al. [2003] ist lediglich ein kurzer Hinweis zu finden, dass die Probanden während der Studie ihre normale Ernährung beibehielten. Inwieweit die Probanden Vorgaben hinsichtlich Ernährung und Lebensstil erhielten, geht aus der Publikation nicht hervor.

Demgegenüber erhielten die Probanden unserer Studie die Anweisung, mindestens vier Wochen vor dem ersten Untersuchungstermin sämtliche zimthaltigen Lebens- bzw.

Nahrungsergänzungsmittel, Knoblauch-, Ginseng- und Bittermelonenpräparate abzusetzen und während des gesamten Interventionszeitraumes darauf zu verzichten, ihre normalen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten während der Studiendauer beizubehalten und sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Untersuchungsterminen nach ihren normalen Gewohnheiten zu ernähren und keinen außergewöhnlichen körperlichen Aktivitäten nachzugehen. Vanschoonbeek et al. [2006] standardisierten darüber hinaus auch die Nahrungsaufnahme in den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten anhand eines 3-Tage-Ernährungsprotokolls, das vor der ersten Untersuchung erstellt wurde. Um die Probanden insbesondere vor den Untersuchungsterminen möglichst wenig in ihren Alltagsgewohnheiten zu beeinflussen, haben wir in unserer Studie auf entsprechende Ernährungsprotokolle verzichtet.

Zusammenfassung Studiendesign

Die drei bisher publizierten Studien zur Wirkung von Zimt bei Typ-2-Diabetikern weisen bezüglich Dauer der Interventionsphase, der Fallzahl und der Standardisierung der Ernährung vor den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sehr unterschiedliche Untersuchungsbedingungen auf. Ein Vergleich dieser Zimtstudien ist daher nur sehr eingeschränkt möglich.

5.2.3 PRÜFPRÄPARAT

Wenn auch für die Herstellung der in den drei verschiedenen Zimtstudien verwendeten Zimtzubereitungen als Ausgangsmaterial dieselbe Zimtart, nämlich *Cinnamomum cassia*, verwendet wurde, so handelt es sich dennoch qualitativ und/oder quantitativ um unterschiedliche Präparate. Bereits zwischen den Produkten mit Zimtpulver von ein und derselben Zimtart treten geringe Unterschiede auf, da die Beschaffenheit des Pflanzenmaterials grundsätzlich eine hohe Variabilität aufweist. Der Gehalt an Inhaltsstoffen ist dabei abhängig vom Standort (Herkunftsland, Bodenbeschaffenheit), dem Erntezeitpunkt und den Erntebedingungen, den klimatischen Bedingungen (Sonneneinstrahlung, Temperatur, Feuchtigkeit) sowie den Anbaubedingungen (Düngung, Beregnung) [Gaedcke 1991].

Zwischen den Zubereitungen aus Zimtpulver und Zimtextrakt bestehen hinsichtlich des Inhaltsstoffmusters erhebliche Unterschiede. Dabei wird das Inhaltsstoffmuster des Extraktes vom Extraktivstoffgehalt der eingesetzten Zimtrinde, vom Extraktionsmittel (Art, Menge, Konzentration), von der Extraktionskraft des eingesetzten Auszugsmittels und vom Herstellungsverfahren beeinflusst [Gaedcke 1991]. Die Frage nach der Äquivalenz von pflanzlichen Extraktzubereitungen wird seit etwa 1992 insbesondere im Bereich der Phytopharmaka intensiv diskutiert. Weitgehender Konsens besteht darüber, welche Kriterien für die Beurtei-

lung der wirkstoff- und präparatespezifischen Äquivalenz (pharmazeutische Äquivalenz) erforderlich sind: Ausgangsdroge (Stammpflanze, Qualität, vergleichbare Spezifikation), Extraktionsmittel (Art/ Konzentration bzw. Elutionskraft), Herstellungs- bzw. Extraktionsverfahren, natives Droge-Extrakt-Verhältnis⁵² (DEV_{nativ}), Masse an Nativextrakt pro Darreichungsform, Masse an wirksamkeits(mit)bestimmenden⁵³ Inhaltsstoffen, Hilfsstoffe pro Darreichungsform (Art), Darreichungsform (Art), Dosierung (Einzel- und Tagesdosis) und Freisetzung aus der Darreichungsform [Gaedcke und Veit 2004]. Wenn die genannten Kriterien bei der Bewertung der pharmazeutischen Äquivalenz von Pflanzenextrakten nicht erfüllt sind, ist die Bezugnahme auf die Ergebnisse bereits bestehender klinischer Studien des Vergleichspräparates nicht zulässig. In diesem Fall ist die therapeutische Wirkung in eigenen klinischen Studien nachzuweisen [NN 2000, Gaedcke und Veit 2004]. Diese sind im Sinne der heute allgemein anerkannten evidenzbasierten Medizin in Form von prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Interventionsstudien durchzuführen [NN 2000, Hahn 2006].

Während für zugelassene Arzneimittel die vorgenannten Aspekte eine wesentliche Bedeutung besitzen, ist bei Lebensmitteln eine entsprechende Standardisierung selten zu finden. Daher können die Extraktbeschaffenheit und damit der Gehalt an wertgebenden Inhaltsstoffen sehr unterschiedlich sein. Mit einzelnen Extrakten gewonnene Ergebnisse zur antidiabetischen Wirkung können daher nicht auf alle Zimtpräparate übertragen werden, d.h. generelle Aussagen zur Wirkung von Zimt(extrakten) können deshalb nicht gemacht werden. Vielmehr bedarf es extrakt- bzw. produktspezifischer Studien, um die jeweilige Wirkung und damit den Nutzen für den Patienten abschätzen zu können [Hagenmeyer et al. 2006].

Die bislang vorliegenden Daten aus In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentellen Studien zeigen, dass für die insulinmimetischen Wirkungen von Zimt bzw. Zimtextrakten und damit für die Effekte auf die Glucoseaufnahme und den Glucosemetabolismus wasserlösliche Polyphenolpolymere verantwortlich sind [Imparl-Radosevich et al. 1998, Broadhurst et al. 2000, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Anderson et al. 2004, Qin et al. 2004]. Anderson et al. [2004] identifizierten die potentiell insulinmimetisch wirksamen Substanzen als tri- und tetramere Procyanidinoligomere aus der Gruppe der Catechine bzw. Epicatechine (siehe Kap. 2.8.3.1). Dennoch ist nach den derzeit vorliegenden Ergebnissen nicht eindeutig belegt, welche Inhaltsstoffe des Zimtes für die antidiabetischen Wirkungen verantwortlich sind. Es

⁵² Das DEV_{nativ} ist das Ergebnis der drei Parameter Ausgangsdroge, Auszugsmittel und Herstellungsverfahren [Gaedcke und Veit 2004].

⁵³ Wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe sind Substanzen, die nachgewiesenermaßen therapie-relevant sind. Demgegenüber besteht bei wirksamkeitsmitbestimmenden oder pharmazeutisch relevanten Inhaltsstoffen zwar ein Zusammenhang mit der therapeutischen Wirksamkeit, allerdings ist der Zusammenhang nicht eindeutig belegt [NN 2000].

kann zurzeit auch nicht abschließend beurteilt werden, ob für die Stimulierung der Insulinsignaltransduktion eine bestimmte Substanz verantwortlich zeichnet oder aber ob dies auf das Zusammenwirken verschiedener Substanzen im Zimt zurückzuführen ist. Ferner ist nicht klar, ob die wertbestimmenden Inhaltsstoffe nur in der wässrigen Phase vorkommen oder zusätzlich auch in der lipophilen Phase vorhanden sind.

Demnach ist alleine aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Zimtpulver- bzw. Zimtextraktprodukte ein Vergleich der drei bisher publizierten Zimtstudien nur sehr eingeschränkt möglich. Im Gegensatz zu der im Lebensmittelbereich üblicherweise fehlenden Standardisierung der Produkte, erfolgte die Herstellung des in unserer Studie verwendeten Trockenextraktes aus *Cortex Cinnamomi cassiae* nach einem standardisierten Verfahren. Dadurch wird für eine gleich bleibende und reproduzierbare Qualität der Extraktzubereitung gesorgt. Der in unserer Studie verwendete Zimtextrakt wurde ebenfalls von Verspohl et al. [2005] in ihren In-vitro- Untersuchungen und Tierexperimenten an Ratten eingesetzt. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass die Verabreichung des Zimtextraktes nur dann zu einer Senkung der Glucosespiegel führte, wenn die Ratten zuvor einer Glucosebelastung unterzogen wurden. Hypoglykämische Effekte traten trotz der für den Zimtextrakt beobachteten insulinotropen Eigenschaften nicht auf [Verspohl et al. 2005].

5.2.4 LEBENSSTILFAKTOREN UND ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Präventionsstudien wie die Da-Qing-Studie [Pan et al. 1997], die Diabetes Prevention Study (DPS) [Tuomilehto et al. 2001] und das Diabetes Prevention Program (DPP) [Knowler et al. 2002] haben gezeigt, dass sich alleine durch Lebensstilveränderungen (Ernährung, körperliche Aktivität) das Auftreten neuer Diabetesfälle um 33 bis 58 % reduzieren lässt. Mit einer moderaten Gewichtsreduktion um ca. 5 % bzw. 5 kg konnte eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit und der Glucosetoleranz sowie eine Senkung der Serumlipidspiegel und des Blutdrucks erzielt werden [Eriksson und Lindgarde 1991, Turner et al. 1996, Knowler et al. 2002]. Eine Metaanalyse von 14 randomisierten, kontrollierten Studien zeigte, dass körperliche Betätigung bei Typ-2-Diabetikern zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes und zu einer signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität führt [Thomas et al. 2006].

Um in unserer Studie eine Verzerrung der Ergebnisse durch mögliche Effekte von Lebensstilveränderungen nach Möglichkeit auszuschließen, wurden die Probanden zu Beginn und am Ende der Studie zu ihren Lebensgewohnheiten hinsichtlich Ernährung und körperlicher Aktivität sowie möglichen Veränderungen kurz vor oder während der Interventionsphase befragt. Anhand der Datenanalyse waren über den genannten Zeitraum keine wesentlichen Veränderungen des Lebensstiles erkennbar (Daten nicht dargestellt). Zusätzlich wurden die Gewichtsveränderungen der einzelnen Probanden im Laufe der Interventionsphase

analysiert. Bei einer Gewichtsab- oder -zunahme von 5 % oder mehr wurden die Studienteilnehmer von der Studiauswertung ausgeschlossen. Insgesamt nahm das mittlere **Körpergewicht** sowohl in der Verumgruppe ($\Delta=0,58 \pm 1,87$ kg) als auch in der Placebogruppe ($\Delta=0,64 \pm 2,15$ kg) leicht, aber nicht signifikant ab. Zu Beginn der Intervention waren die Probanden der Verumgruppe ($88,5 \pm 19,1$ kg) geringfügig leichter als die Probanden der Placebogruppe ($89,9 \pm 14,1$ kg). Damit sind die beiden Gruppen Verum und Placebo in Bezug auf Ausgangsgewicht und Gewichtsreduktion als vergleichbar anzusehen. Da der Gewichtsverlust im Mittel relativ gering war, ist kein Effekt auf die Studienergebnisse zu erwarten. Vermutlich ist der in den beiden Gruppen beobachtete Gewichtsverlust auf saisonal bedingte Einflüsse zurückzuführen, da die Studie im Frühjahr (Mitte März) begann und im Sommer (Mitte Juli) endete.

Da sich das Ausmaß der Gewichtsreduktion in den beiden Interventionsgruppen nur äußerst geringfügig unterschied, ist anzunehmen, dass die Einnahme von Zimtextrakt nicht mit einer Gewichtszunahme verbunden ist, wie sie u.a. bei Medikamenten mit insulinsensitivierender Wirkung beobachtet wurde.

Zu Beginn der Studie lagen sowohl der mittlere **BMI-Wert** als auch der mittlere **Taillenumfang** in der Placebogruppe (BMI $30,1 \pm 5,22$ kg/m², Taillenumfang $102,7 \pm 11,2$ cm) geringfügig höher als in der Verumgruppe (BMI $29,6 \pm 4,64$ kg/m², Taillenumfang $100,5 \pm 15,0$ cm). Im Verlauf der Intervention nahmen in beiden Gruppen sowohl der mittlere BMI-Wert als auch der mittlere Taillenumfang ab. Die für die durchschnittlichen absoluten Differenzen (t₀–t₄) der beiden Parameter BMI (Verum $\Delta=0,24 \pm 0,66$ kg/m², Placebo $\Delta=0,20 \pm 0,76$ kg/m²) und Taillenumfang (Verum $\Delta=1,10 \pm 3,40$ cm, Placebo $\Delta=2,18 \pm 2,68$ cm) gefundenen Unterschiede erwiesen sich ebenfalls nicht als signifikant. Aufgrund dieser Ergebnisse ist ein nennenswerter Einfluss der Parameter BMI und Taillenumfang auf die Studienergebnisse nicht zu erwarten. Die beobachtete Senkung der BMI-Werte und des Taillenumfanges dürfte auch hier saisonal bedingt gewesen sein.

Typ-2-Diabetiker weisen im Mittel einen **BMI** von 29 - 30 kg/m² auf [Hauer 2005c] (CODE-2-Studie 28 kg/m², DMP Westfalen-Lippe $30,2 \pm 5,6$ kg/m²) und liegen damit deutlich über dem BMI des Bevölkerungsdurchschnittes, der mit 25,5 kg/m² angegeben wird [Statistisches Bundesamt Deutschland 2006]. Im Vergleich dazu entsprach der in unserem Studienkollektiv ermittelte BMI von $29,8 \pm 4,90$ kg/m² dem durchschnittlichen BMI von Typ-2-Diabetikern.

In den beiden weiteren Zimtstudien finden sich zu den anthropometrischen Daten nur wenige Angaben. Während Vanschoonbeek et al. [2006] zumindest die Ausgangswerte für Körpergewicht (Verumgruppe $85,4 \pm 3,6$ kg) und BMI (Verumgruppe $30,7 \pm 1,1$ kg/m²) auflisteten, fehlen selbst diese Angaben bei Khan et al. [2003]. Veränderungen während der Intervention

sowie dadurch bedingte Effekte auf den Glucosestoffwechsel sind deshalb für beide Zimtstudien nicht abzuschätzen.

Zusammenfassung Lebensstilfaktoren und anthropometrische Daten

Hinsichtlich Ernährungsverhalten und körperlicher Aktivität wurden im Gesamtkollektiv unserer Studie keine nennenswerten Veränderungen im Studienverlauf beobachtet. Die Analyse der anthropometrischen Parameter Körpergewicht, BMI und Taillenumfang ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die beiden Interventionsgruppen des Gesamtkollektives. Dies gilt sowohl für die Basiswerte zu t₀ als auch für die beobachteten Veränderungen während der Interventionsphase. Ein signifikanter Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse der hier beschriebenen Studie ist deshalb nicht zu erwarten.

5.3 GLUCOSESTOFFWECHSEL

5.3.1 HbA_{1c}-WERT

Die HbA_{1c}-Bestimmung ermöglicht die Abschätzung der mittleren Blutglucosespiegel während der letzten 8 bis 12 Wochen. Die Höhe des HbA_{1c}-Wertes wird dabei von der Höhe der Glucosespiegel und der Dauer der hyperglykämischen Phasen bestimmt. Kurzfristige Erhöhungen der Blutglucosespiegel (z.B. postprandial) beeinflussen die HbA_{1c}-Werte kaum, da die Bildung der stabilen Form⁵⁴ des HbA_{1c} vergleichsweise lange dauert [Niederau 2005, S. 52]. Der HbA_{1c}-Wert eignet sich deshalb als Routineparameter zur Beurteilung der langfristigen glykämischen Stoffwechseleinstellung [Rohlfing et al. 2002, ADA 2004] und gilt als Goldstandard in der Diabetes-Therapiekontrolle [Stettler et al. 2000]. Neben der Langzeitkontrolle dient die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes der Einschätzung des Risikos für diabetische Spätfolgen wie mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Wie in der UKPDS eindrucksvoll gezeigt wurde, verringert eine 1 %-ige Senkung des HbA_{1c}-Wertes das mikrovaskuläre Risiko um 37 %, die diabetesbezogene Mortalität um 25 % und das Auftreten eines Myokardinfarkts um 14 %. Ein Schwellenwert des HbA_{1c}-Wertes im Hinblick auf ein

⁵⁴ Die Glykierung des Hämoglobins erfolgt nicht-enzymatisch, wobei zunächst Glucose (konzentrationsabhängig) über die Carbonylgruppe mit der N-terminalen Aminosäure Valin der β -Kette des Hämoglobins zu einer Aldiminverbindung (Schiff-Base), der labilen Form des HbA_{1c}, verknüpft wird. Dieser Prozess verläuft reversibel. In einem zweiten, irreversiblen und wesentlich langsameren Schritt entsteht durch eine Amadori-Umlagerung ein Ketoamin, die stabile Form des HbA_{1c} [Stettler et al. 2000]. Das stabile HbA_{1c} wird erst mit den Erythrozyten nach ca. 120 Tagen aus der Blutzirkulation entfernt [Niederau 2005, S. 52]. Bei der HbA_{1c}-Bestimmung wird die stabile Form gemessen.

vermehrtes Auftreten von Komplikationen konnte bislang nicht gefunden werden [Stratton et al. 2000].

Aufgrund des direkten Zusammenhanges zwischen der HbA_{1c}-Senkung und der Entstehung von vaskulären Komplikationen und aufgrund der weit verbreiteten Akzeptanz des HbA_{1c}-Wertes als Kriterium für die langfristige glykämische Kontrolle bei Diabetikern legte das Committee for Proprietary Medicinal Products⁵⁵ (CPMP), eine Expertengruppe der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMEA), in ihrer Leitlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln für die Diabetestherapie die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes als geeigneten primären Surrogatparameter fest [CPMP 2002].

Im Mittelpunkt der hier beschriebenen Zimtstudie stand die Frage, inwieweit die tägliche Einnahme von Zimtextrakt zu einer langfristigen Verbesserung der Stoffwechseleinstellung bei Typ-2-Diabetikern beitragen kann. Aus den o.g. Gründen wurde deshalb in unserer Studie die Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Interventionsverlauf als Hauptzielparameter gewählt.

Bei der Messung des HbA_{1c}-Wertes ist zu beachten, dass jede Änderung der Überlebensdauer der Erythrozyten zu einer methodenunabhängigen Verfälschung der Werte führt. Bei einer verlängerten Lebensdauer der Erythrozyten, wie sie beispielsweise bei einer Eisenmangelanämie auftreten kann, können sich falsch hohe HbA_{1c}-Werte ergeben. Umgekehrt kann eine verkürzte Erythrozyten-Lebenszeit, u.a. verursacht durch hämolytische Anämien, akuten Blutverlust, Transfusionen, chronische Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose, die HbA_{1c}-Werte fälschlicherweise erniedrigen [Sacks et al. 2002, Landgraf und Haslbeck 2003, S. 95]. Um derartige Einflüsse nach Möglichkeit weitgehend ausschließen zu können, wurden Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz von der Studie ausgeschlossen. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des kleinen Blutbilds sowie der Eisenwerte. Klinisch relevante Abweichungen vom Referenzintervall wurden bei keinem der Probanden beobachtet.

Bei der Interpretation von HbA_{1c}-Werten ist zu berücksichtigen, dass die Referenzbereiche in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode und dem jeweiligen Labor variieren. Auch wenn seit einigen Jahren an einer Standardisierung der verschiedenen HbA_{1c}-Assays gearbeitet wird, fehlt nach wie vor eine international verbindliche Standardisierung. Der Vergleich von Ergebnissen und damit auch von Daten aus verschiedenen Studien ist deshalb nur bedingt

⁵⁵ Zum Zeitpunkt der Verabschiedung der zitierten „Note for Guidance“ lautete die Bezeichnung der Arbeitsgruppe Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Inzwischen wurde die Arbeitsgruppe in Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) umbenannt. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA hieß zum damaligen Zeitpunkt „The European Agency for the Evaluation of Medical Products“.

möglich. Die in unserer Studie verwendete immunoturbidimetrische Methode wurde gegen die von der IFCC zugelassene Referenzmethode standardisiert. Die Messergebnisse können mithilfe einer für die Methode vorgegebenen Korrekturformel auf Werte transformiert werden, die den Standards der DCCT/NGSP entsprechen (siehe Anhang Kap. A.6.1). Der Referenzwert des verwendeten Immunoassays liegt für Stoffwechselgesunde gemäß DCCT/NGSP bei 4,8 – 6,0 %.

Im Gegensatz zu unserer Studie bestimmten Vanschoonbeek et al. [2006] die HbA_{1c}-Werte in ihrer Zimtstudie mittels Ionenaustauschchromatographie/HPLC. Es handelt sich hierbei um eine NGSP-zertifizierte HbA_{1c}-Bestimmungsmethode, bei der die Messwerte gemäß DCCT/NGSP standardisiert sind. Auch wenn in den beiden Zimtstudien zur Bestimmung der HbA_{1c}-Werte unterschiedliche Analysemethoden angewendet wurden, wird ein Vergleich der Ergebnisse aufgrund der Standardisierung gemäß DCCT/NGSP unter Berücksichtigung der o.g. Einschränkungen als zulässig erachtet. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass die in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG zur „antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [Häring et al. 2003] vorgeschlagenen HbA_{1c}-Richtwerte dann als Vergleich herangezogen werden können, wenn für die HbA_{1c}-Bestimmung eine NGSP-zertifizierte Methode eingesetzt wurde oder eine Standardisierung auf die DCCT/NGSP-Referenzwerte erfolgt ist.

Wie bereits in Kap. 5.2.1 dargestellt, zeichnete sich das hier untersuchte Studienkollektiv durch eine gute glykämische Einstellung aus. Die Gabe von Zimtextrakt führte während der Interventionsphase in den beiden Subgruppen Verum ($\Delta=0,05 \pm 0,43$ %) und Placebo ($\Delta=0,03 \pm 0,61$ %) zu einer minimalen Senkung der HbA_{1c}-Werte. Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass die viermonatige Supplementierung mit Zimtextrakt praktisch keine Auswirkungen auf den HbA_{1c}-Wert und damit auf die mittleren Blutglucosespiegel hat. Inwieweit sich allerdings die Einnahme von Zimtextrakt auf kurzfristig auftretende Hyperglykämien auswirken könnte, lässt sich mit Hilfe des HbA_{1c}-Wertes nicht beurteilen. Dazu ist die Messung der entsprechenden Glucosewerte erforderlich.

Interessant ist der in der Verumgruppe unserer Studie beobachtete höchst signifikante, positive Zusammenhang mittlerer Stärke zwischen den HbA_{1c}-Ausgangswerten und dem Absinken der HbA_{1c}-Werte ($r=0,583$; $p<0,001$). Folglich trat bei Patienten mit höheren HbA_{1c}-Ausgangswerten eine stärkere Abnahme der HbA_{1c}-Werte auf. In der Placebogruppe zeichnete sich ein ähnlicher, wenn auch schwächer ausgeprägter Trend ab. Im Vergleich zur Verumgruppe des Gesamtkollektives lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert der Verumgruppe des Subkollektives „HbA_{1c} zu t₀ \geq 6,5 %“ deutlich höher. Auch die Senkung der HbA_{1c}-Werte zwischen t₀ und t₄ fiel in diesem Subkollektiv erheblich höher aus. Diese Ergebnisse stützen

somit die beobachtete positive Korrelation zwischen den HbA_{1c}-Ausgangswerten und der Abnahme der HbA_{1c}-Werte. Unterhalb eines HbA_{1c}-Ausgangswertes von 6,68 % war in der Verumgruppe des Gesamtkollektives im Mittel keine weitere Senkung des HbA_{1c}-Wertes durch Zimtextrakt erkennbar. Dies bestätigte auch die Analyse der Subkollektive „HbA_{1c} zu t0 < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass auch in den jeweils entsprechenden Placebogruppen ähnliche, wenn auch nicht so stark ausgeprägte Veränderungen der HbA_{1c}-Werte beobachtet wurden und zwischen den korrespondierenden Verum- und Placebogruppen keine signifikanten Unterschiede auftraten. Es ist deshalb fraglich, inwieweit die Supplementierung mit Zimtextrakt bei höheren HbA_{1c}-Ausgangswerten tatsächlich gegenüber Placebo eine relevante Senkung der HbA_{1c}-Werte hervorrufen kann. Möglicherweise beruhen die in der Verum- und Placebogruppe tendenziell ähnlich ausgeprägten Effekte auf die HbA_{1c}-Werte auf saisonal bedingten oder anderen Einflüssen.

Insgesamt führte in unserer Studie die viermonatige Supplementierung von Zimtextrakt weder im Gesamtkollektiv noch in den verschiedenen Subkollektiven zu einer signifikanten Verbesserung der HbA_{1c}-Werte gegenüber Placebo. Offensichtlich können bei einer guten Stoffwechseleinstellung durch Zimtextrakt keine Effekte auf die HbA_{1c}-Werte erzielt werden. Möglicherweise wiesen die in unserer Studie untersuchten Probanden bereits eine so gute glykämische Einstellung⁵⁶ auf, dass mit Zimtextrakt keine Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes mehr gezeigt werden konnte. Unter Umständen hatten die Studienteilnehmer durch eine gesunde Ernährungsweise sowie eine gezielte Bewegungstherapie die vorhandenen Möglichkeiten zur Beeinflussung der glykämischen Einstellung bereits soweit ausgeschöpft, dass durch eine Supplementierung mit moderaten Mitteln wie Zimtextrakt keine Verbesserung mehr erzielt werden konnte und nur noch mit einer immensen Steigerung des antihyperglykämischen Therapieeinsatzes eine Senkung der HbA_{1c}-Werte möglich sein könnte. Eine weitere Ursache für die fehlende Wirkung auf die HbA_{1c}-Werte könnte auch in einer zu niedrigen Dosierung des Zimtextraktes zu finden sein. Eventuell war aber auch für die geringe Effektgröße, die in unserer Studie beobachtet wurde, die Anzahl der Probanden zu klein, um signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe zu zeigen.

⁵⁶ Da der HbA_{1c}-Wert bereits im Normalbereich mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, sollten nach Möglichkeit HbA_{1c}-Werte im Normbereich bzw. normnahen Bereich angestrebt werden, sofern dies mit einem vertretbaren Therapieaufwand zu erzielen ist. In klinischen Therapiestudien werden normnahe HbA_{1c}-Werte praktisch nicht erreicht. Lediglich in der UKPDS konnte in einer Studiengruppe ein HbA_{1c}-Wert von 5,5 % erzielt werden [IDF Clinical Guidelines Task Force 2005b].

5.3.2 NÜCHTERNGLUCOSEWERTE IM BLUT

Einen weiteren ebenfalls wichtigen Parameter zur Verlaufs- und Therapiekontrolle des Diabetes mellitus stellen die Nüchternglucosespiegel im Blut dar [Dörner 2003, S. 135]. Im Gegensatz zum HbA_{1c}-Wert, der die Güte der langfristigen Stoffwechseleinstellung beschreibt, aber nicht das Auftreten von Hypo- und Hyperglykämiephasen erfasst [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 96], kann mit der Bestimmung der Nüchternglucosespiegel die kurzfristige glykämische Einstellung beurteilt werden. Da hohe Nüchternglucosespiegel das Risiko für Spätfolgen wie Mikro- und Makroangiopathien, Nephropathie, Polyneuropathie, Retinopathie, diabetische Katarakt und diabetischer Fuß [ADA 2006a] steigern, sollten möglichst normnahe Nüchternglucosewerte angestrebt werden, um Spätfolgen zu vermeiden bzw. zumindest zu verzögern.

Das CPMP definierte in ihrer Leitlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln für die Diabetestherapie die Bestimmung der Nüchternplasmaglucoese als geeigneten sekundären Surrogatparameter⁵⁷ für die glykämische Kontrolle bei Diabetikern [CPMP 2002]. Auch in unserer Studie wurde die Senkung der Nüchternglucosespiegel im Verlauf der Intervention als sekundärer Zielparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit von Zimtextrakt bei Typ-2-Diabetikern herangezogen.

Hinsichtlich der Nüchternglucosespiegel wies das Gesamtkollektiv unserer Studie keine optimale Einstellung auf. Sowohl zu Beginn als auch am Ende der Intervention lagen die Nüchternglucosespiegel oberhalb des von der ADA empfohlenen Therapierichtwertes von $\leq 6,9$ mmol/l [ADA 2006b]. Während der viermonatigen Interventionsphase kam es in der Verumgruppe ($\Delta=1,11 \pm 1,59$ mmol/l bzw. $10,3 \pm 13,2$ %) zu einer signifikant höheren Abnahme der Nüchternglucosespiegel als in der Placebogruppe ($\Delta=0,35 \pm 1,29$ mmol/l bzw. $3,37 \pm 14,2$ %). Zudem trat bei Patienten mit höheren Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel eine stärkere Abnahme der Werte auf, wobei unterhalb eines Nüchternglucosespiegels von 6,95 mmol/l im Mittel keine weitere Senkung der Werte beobachtet werden konnte. Demnach scheint die Gefahr des Auftretens von Hypoglykämien nicht gegeben zu sein. Auch in den experimentellen Untersuchungen von Verspohl et al. [2005] sowie in den beiden anderen Humanstudien mit Zimt [Khan et al. 2003, Vanschoonbeek et al. 2006] wurden keine Hinweise für das Auftreten von Hypoglykämien beobachtet. Die Analyse der verschiedenen Subkollektive erbrachte keine weiteren Informationen. Die

⁵⁷ Bei klinischen Studien, deren Interventionsdauer weniger als acht bis zwölf Wochen beträgt und damit die Messung der HbA_{1c}-Wertes nicht geeignet ist, wird die Bestimmung der Plasmaglucoese auch als primärer Endpunkt akzeptiert [CPMP 2002].

Ergebnisse lassen vermuten, dass Zimtextrakt bei nicht-insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt werden, zu einer moderaten Senkung der Nüchternglucosespiegel führt, wenn die Stoffwechseleinstellung der Patienten nicht optimal ist.

Überraschend ist, dass sich in unserer Studie zwar die Nüchternglucosespiegel im Laufe der Intervention verbesserten, der HbA_{1c}-Wert aber praktisch nicht beeinflusst wurde. Geht man davon aus, dass im klinisch relevanten Blutglucosebereich ein linearer Zusammenhang zwischen der mittleren Glucosekonzentration und dem HbA_{1c}-Wert besteht, so lässt sich die mittlere Blutglucosekonzentration aus dem HbA_{1c}-Wert nach folgender Formel abschätzen⁵⁸ [Stettler et al. 2000, Rohlfing et al. 2002]:

$$\text{Mittlere Blutglucosekonzentration (mmol/l)} = 1,98 \times \text{HbA}_{1c} (\%) - 4,29$$

Demnach ließe sich aus der in der Verumgruppe des Gesamtkollektives aufgetretenen Senkung der Nüchternglucosespiegel von 1,11 mmol/l eine Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes um ca. 0,56 % ableiten, beobachtet wurde hingegen lediglich eine HbA_{1c}-Senkung von 0,05 %. Die Verumgruppe des Gesamtkollektives wies zu t0 durchschnittlich einen HbA_{1c}-Wert von 6,86 % auf, was einem mittleren Blutglucosespiegel von 9,29 mmol/l entsprechen würde. Gemessen wurde zu t0 ein Nüchternglucosewert von 9,26 mmol/l. Demnach stimmte zu Interventionsbeginn der HbA_{1c}-Wert mit dem Nüchternglucosewert gut überein. Am Ende der Interventionsphase lag jedoch der aus dem mittleren HbA_{1c}-Wert von 6,83 % abgeleitete mittlere Blutglucosespiegel von 9,23 mmol/l erheblich höher als der zu t4 gemessene Nüchternglucosewert von 8,15 mmol/l. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Berechnungen auf die mittleren Blutglucosewerte und nicht auf die Nüchternglucosewerte ausgerichtet sind.

Die Korrelation zwischen dem HbA_{1c}-Wert und den Blutglucosespiegeln ist komplex und die verschiedenen dazu durchgeführten Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse. So fanden Rohlfing et al. [2002] in ihrer Auswertung der Daten von 1439 Typ-1-Diabetikern der DCCT-Studie, dass die HbA_{1c}-Werte und die mittleren Blutglucosespiegel auf Basis der Nüchternglucosespiegel tendenziell als zu niedrig eingestuft werden. In einer weiteren Studie schienen sich die postprandialen Blutglucosewerte als Prädiktor für die glykämische Kontrolle ebenfalls besser zu eignen als die Nüchternglucosewerte [Avignon et al. 1997]. Andererseits fand sich in einer Studie mit 300 italienischen Typ-2-Diabetikern [Monami et al. 2006] nicht nur für die postprandialen Glucosespiegel, sondern auch für die Nüchtern-

⁵⁸ Demnach entspricht eine Änderung des HbA_{1c}-Wertes um 1 % einer Änderung des mittleren Blutglucosewertes um 2,0 mmol/l (36 mg/dl) [Rohlfing et al. 2002, Landgraf und Haslbeck 2003, S. 96].

glucosespiegel eine signifikante Korrelation mit den HbA_{1c}-Werten. In einer Studie an 455 italienischen Typ-2-Diabetikern [Bonora et al. 2001] ergab sich zwischen den HbA_{1c}-Werten und den präprandialen Glucosespiegeln ein stärkerer Zusammenhang als zwischen den HbA_{1c}-Werten und den postprandialen Glucosespiegeln. In unserer Studie trat eine höchst signifikante, mittlere Korrelation zwischen den Nüchternglucosespiegeln und den HbA_{1c}-Werten auf. Insgesamt scheinen somit die Nüchternglucosespiegel gut mit den HbA_{1c}-Werten zu korrelieren.

Da sich in unserer Studie zwischen der Abnahme der HbA_{1c}-Werte und der Abnahme der Nüchternglucosespiegel während der Interventionsphase eine mittlere Korrelation auf hoch signifikantem Niveau ($r=0,506$; $p=0,003$) fand, ist es umso überraschender, dass keine Veränderung der HbA_{1c}-Werte zu verzeichnen war. Anscheinend konnte Zimtextrakt zwar den Nüchternglucosespiegel senken, nicht aber den mittleren Blutglucosespiegel. Offensichtlich scheint Zimtextrakt damit keinen positiven Einfluss auf den Verlauf der postprandialen Glucosespiegel zu haben. Möglicherweise war die Senkung der Nüchternglucosespiegel zu gering, um eine Verbesserung der HbA_{1c}-Werte zu erzielen. Vermutlich spielten auch intraindividuelle Schwankungen der Glucosewerte (z.B. Muskelarbeit, Stress, psychische Faktoren, Infekte) und die Variation der Werte von Tag zu Tag eine Rolle, die bis zu 5 % betragen kann [Thomas 2000]. Möglicherweise haben sich die Probanden in den Tagen vor dem zweiten Untersuchungstermin nochmals bewusster auf eine gesunde Lebensweise konzentriert, was sich kurzfristig auf die Nüchternglucosespiegel ausgewirkt haben könnte.

Nüchternglucosespiegel im Normbereich basieren auf der Aufrechterhaltung einer adäquaten basalen Insulinsekretion und auf einer ausreichenden Insulinsensitivität der Leber, um die hepatische Gluconeogenese zu regulieren. Eine normale Glucosetoleranz erfordert sowohl eine funktionsfähige frühe Phase der Insulinsekretion zur Suppression der hepatischen Glucoseproduktion als auch eine normale Insulinsensitivität der Muskelzellen und des Fettgewebes zur adäquaten Aufnahme und Verwertung von Glucose [Unwin et al. 2002]. Störungen der Glucosehomöostase werden derzeit auf die beiden pathophysiologischen Prozesse Abnahme der Insulinsensitivität und Dysfunktion der β -Zellen zurückgeführt [Petersen und McGuire 2005]. Inwieweit sich mit Hilfe der Nüchternglucosespiegel bzw. der postprandialen Glucosespiegel Aussagen machen lassen, ob eine Insulinresistenz oder eine β -Zelldysfunktion im Vordergrund steht, wird kontrovers diskutiert [Petersen und McGuire 2005, Abdul-Ghani et al. 2006].

Erhöhte Nüchternglucosespiegel bei Typ-2-Diabetikern scheinen auf einer nicht ausreichenden basalen Insulinsekretion und einer erhöhten hepatischen Insulinresistenz zu beruhen,

wodurch die hepatische Gluconeogenese gesteigert wird [Trovati et al. 2002]. Es wäre zu vermuten, dass die beobachtete Senkung der Nüchternglucosespiegel auf eine Verbesserung der hepatischen Insulinresistenz und eine Stimulierung der Insulinsekretion zurückzuführen ist. Allerdings führte die Verabreichung von Zimtextrakt in unserer Studie weder zu einer signifikanten Senkung der hepatischen Insulinresistenz noch zu einer Erhöhung der Nüchterninsulinspiegel (siehe Kap. 5.3.3 und 5.3.4). Auf welche Weise Zimtextrakt die Senkung der Nüchternglucosespiegel bewirkt, ist unklar. Möglicherweise kommt es durch die für Zimt in den verschiedenen In-vitro-Studien und Tierexperimenten beobachtete Verbesserung der Insulinwirkung und der damit verbundenen Steigerung der Glucoseaufnahme und Glucoseutilisation (vgl. Kap. 2.8.3.1 und 2.8.3.2) zu einer Senkung der postprandialen Glucosespiegel, die ihrerseits über die Verringerung der Glucosetoxizität eine Abnahme der Nüchternglucosespiegel bewirken könnte. Da in unserer Studie kein Effekt auf die HbA_{1c}-Werte zu beobachten war, ist es fraglich, inwieweit in unserer Studie die postprandialen Glucosespiegel⁵⁹ von Zimtextrakt beeinflusst wurden. Allerdings lassen weder der Nüchternglucosespiegel noch der HbA_{1c}-Wert genaue Aufschlüsse über den postprandialen Status zu, weshalb die glykämische Kontrolle auch die Bestimmung der postprandialen Werte einschließen sollte [Bonora et al. 2001]. Insofern wären hier ergänzende Studien zum direkten Einfluss von Zimtextrakt auf die postprandialen Glucosespiegel notwendig, beispielsweise in Form eines oralen Glucosetoleranztestes. In der hier durchgeführten Studie war dies wegen der damit verbundenen Mehrbelastung für die Probanden und damit vor allem aus Compliance-Gründen nicht möglich. Auch die Bestimmung eines Tagesprofils, das prä- und postprandiale Messungen umfasst, könnte zusätzliche Informationen zur Wirkungsweise von Zimt bei Typ-2-Diabetikern erbringen. Des Weiteren wäre es interessant zu untersuchen, wie sich die verschiedenen Parameter des Glucosestoffwechsels im Verlauf der Interventionsphase verändern, wofür zusätzliche Messzeitpunkte an unterschiedlichen Tagen vonnöten wären, was allerdings in unserer Studie aus Gründen der Compliance nicht machbar war.

5.3.3 NÜCHTERNINSULINSPIEGEL

Die Insulinspiegel sind von einer Reihe von Faktoren wie Ernährungszustand, Übergewicht (abdominelle Fettverteilung), schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Begleitmedikation, Stress, insbesondere aber vom Blutglucosespiegel zum Zeitpunkt der Probengewinnung sowie dem verwendeten Testverfahren abhängig [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 107].

⁵⁹ Die postprandiale Hyperglykämie erwies sich in epidemiologischen Studien als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [Hanefeld et al. 1996, Temelkova-Kurktschiev et al. 2000].

Zudem unterliegt die Insulinsekretion einem circadianen Rhythmus, der bei Gesunden durch das Auftreten kurzer, rascher Insulinsekretionsphasen im Abstand von 5 – 10 Minuten gekennzeichnet ist, die im Abstand von 50 – 120 Minuten von langsamen, größeren Oszillationen der Insulinsekretion überlagert werden [Simon und Brandenberger 2002]. Bei Typ-2-Diabetikern ist der circadiane Rhythmus der Insulinsekretion verändert [Chevenne et al. 1999]. Die kurze biologische Halbwertszeit im Serum von ca. 3 – 5 Minuten [Chevenne et al. 1999] trägt ebenfalls zu den stark schwankenden Insulinspiegeln bei. Die Reproduzierbarkeit der Insulinspiegel von Tag zu Tag ist mit einem Variationskoeffizienten von bis zu 30 % sehr gering⁶⁰ [Matthews et al. 1985, Chevenne et al. 1999]. Aus diesen Gründen fehlen Angaben für einen allgemein gültigen Referenzbereich. Eine Aussage auf Basis von einzelnen Messungen ist deshalb nur eingeschränkt möglich [Landgraf und Haslbeck 2003, S. 107]. Auch eine vergleichende Bewertung der Insulinspiegel zwischen verschiedenen Kollektiven wird dadurch erschwert. Um eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der pulsierenden Schwankungen der Insulinspiegel möglichst zu vermeiden, sollten die Insulinspiegel als Mittelwert aus drei Messungen, die im Abstand von fünf Minuten durchgeführt werden, angegeben werden [Matthews et al. 1985, Chevenne et al. 1999]. Diese Vorgehensweise würde allerdings eine erhebliche Mehrbelastung für die Probanden bedeuten. In den meisten Studien erfolgt eine Einfachmessung der Insulinspiegel [Monzillo und Hamdy 2003]. Diese scheint in größeren Kollektiven hinreichend genaue Ergebnisse zu liefern [Wallace et al. 2004a]. So wurde bereits bei einer Kollektivgröße von 30 Probanden eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Werten des HOMA-Indexes gefunden, die zum einen mit einer Dreifachmessung des Nüchterninsulinspiegels und zum anderen mit einer Einfachmessung ermittelt wurden [Wallace et al. 2004b].

Wie bereits in Kap. 5.1 beschrieben, traten in unserer Studie hinsichtlich der Nüchterninsulinspiegel weder im Gesamtkollektiv noch in den verschiedenen Subkollektiven signifikante Veränderungen auf. Im Gesamtkollektiv zeigte sich vor Beginn der Intervention in der Placebogruppe (152 ± 160 pmol/l) ein Trend zu signifikant höheren mittleren Nüchterninsulinspiegeln als in der Verumgruppe ($88,9 \pm 95,4$ pmol/l). Im Verlauf der Intervention sanken die Nüchterninsulinspiegel in der Placebogruppe ($\Delta=10,1 \pm 32,2$ pmol/l) wesentlich stärker ab als in der Verumgruppe ($\Delta=1,16 \pm 27,4$ pmol/l), wobei sich der Unterschied nicht als signifikant erwies. Auffallend sind die extrem hohen Standardabweichungen, die auf eine große Streuung der Einzelwerte hindeuten. Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie scheint die Supplementierung mit Zimtextrakt unter diesen Bedingungen keinen Einfluss auf die

⁶⁰ Im Vergleich dazu lag der Variationskoeffizient für den in unserer Studie verwendeten ELISA-Test zwischen 5,2 – 6,2 %.

Nüchterninsulinspiegel zu haben. Da es durch die Gabe von Zimtextrakt nicht zu einem Anstieg der Nüchterninsulinspiegel kam, ist kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien zu erwarten.

Im Tierexperiment kam es hinsichtlich des Effektes von Zimtzubereitungen auf die Insulinspiegel bzw. die Insulinsekretion zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während Qin et al. [Qin et al. 2003, Qin et al. 2004] bei Ratten nach einer dreiwöchigen Verabreichung von Zimtextrakt keine Veränderungen der Insulinspiegel und der Insulinsekretion fanden, beobachtete die Arbeitsgruppe von Kim et al. [2006] bei diabetischen Mäusen nach einer sechswöchigen Verabreichung von Zimtextrakt einen signifikanten Anstieg der Nüchterninsulinspiegel gegenüber der Kontrollgruppe. Verspohl et al. [2005] konnten einen Anstieg der Insulinspiegel sowohl direkt nach der Gabe von Zimtextrakt als auch im oralen Glucosetoleranztest feststellen und nahmen deshalb für Zimtextrakt insulinotrope Eigenschaften an. Hypoglykämische Begleiterscheinungen traten in diesen Experimenten nicht auf. Auch wenn sich die in den beiden zuletzt genannten Tierexperimenten beobachtete Erhöhung der Nüchterninsulinspiegel in unserer Studie nicht zeigte, wären weiterführende Untersuchungen zum Verlauf der Insulinsekretion von großem Interesse, was beispielsweise im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztestes erfolgen könnte.

5.3.4 INSULINRESISTENZ (HOMA-INDEX HOMA-IR)

Bei der Beurteilung der Insulinresistenz anhand des HOMA-Indexes müssen eine Reihe von Einschränkungen beachtet werden. Das HOMA-Modell stützt sich auf die Annahme, dass die hepatische und periphere Insulinresistenz vergleichbar sind. Allerdings können in ein und demselben Individuum auch erhebliche Unterschiede zwischen der hepatischen und peripheren Insulinresistenz auftreten [Matsuda und DeFronzo 1999]. Auf der anderen Seite besteht eine gute Korrelation zwischen dem HOMA-Index und dem euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test [Matsuda und DeFronzo 1999, Bonora et al. 2000, Katsuki et al. 2001], die sich auch physiologisch erklären lässt [Matsuda und DeFronzo 1999, Bonora et al. 2000]. Die periphere Insulinresistenz ist assoziiert mit einer gestörten insulininduzierten Suppression der Lipolyse [Groop et al. 1991]. Durch die gesteigerte Lipolyse gelangen vermehrt freie Fettsäuren in die Leber, die die hepatische Insulinresistenz fördern, was letztendlich zu einer gesteigerten hepatischen Glucoseproduktion führt [Bonara et al. 2000]. Des Weiteren liefert der HOMA-Index nur bei Typ-2-Diabetikern mit einer relativ guten glykämischen Einstellung richtige Ergebnisse (vgl. Kap. 2.4.4.2). Wie bereits in Kap. 5.3.3 beschrieben, unterliegen die Nüchterninsulinspiegel einer Reihe von Einflüssen, die sich auch auf den HOMA-Index auswirken. In Abhängigkeit von der verwendeten Insulinbe-

stimmungsmethode liegt der Variationskoeffizient für den HOMA-Index bei 8 - 12 % [Monzillo und Hamdy 2003] bzw. 7,8 – 11,7 % [Wallace et al. 2004a]. Aufgrund dieser Einschränkungen ist eine vergleichende Bewertung des HOMA-Indexes zwischen verschiedenen Studienkollektiven nur bedingt möglich.

In unserem Kollektiv war die glykämische Einstellung hinreichend gut, um die Insulinresistenz anhand des HOMA-Indexes bestimmen zu können. Aufgrund der in verschiedenen Studien gezeigten guten Korrelation zwischen dem HOMA-Index und dem euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Versuch dürfte in unserer Studie die hepatische Insulinresistenz mit der peripheren Insulinresistenz vergleichbar sein.

Die Ergebnisse für den HOMA-Index „HOMA-IR“ zeigten, dass die Supplementierung mit Zimtextrakt unter diesen Bedingungen im Gesamtkollektiv und in den verschiedenen Subkollektiven praktisch keinen Einfluss auf den HOMA-Index besaß. Es wurde lediglich eine hoch signifikante, schwach positive Korrelation zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung des HOMA-Indexes vor und nach der Intervention in der Verumgruppe des Gesamtkollektives beobachtet. Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung wies die Placebogruppe ($10,0 \pm 11,2$) höhere Werte auf als die Verumgruppe ($6,47 \pm 6,99$). Im Laufe der Intervention nahm die Insulinresistenz in beiden Gruppen ab, wobei das Ausmaß (mittlere absolute Differenz t_0-t_4) in der Placebogruppe ($0,89 \pm 3,47$) minimal stärker ausgeprägt war als in der Verumgruppe ($0,67 \pm 2,39$). Insgesamt waren weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo statistisch signifikant. Somit konnte durch die Gabe von Zimtextrakt die Insulinresistenz nicht verbessert werden. Demnach scheint sich die in den In-vitro- Untersuchungen und Tierexperimenten beobachtete Verbesserung der Insulinresistenz beim Menschen zunächst nicht zu bestätigen. Dass die Gabe von Zimtextrakt trotz der signifikanten Abnahme der Nüchternglucosespiegel und der geringen Abnahme der Nüchterninsulinspiegel nicht zu einer deutlichen Verbesserung der Insulinresistenz führte, könnte daran liegen, dass die Senkung der Nüchternglucosespiegel zu gering war, um die glykämische Einstellung insgesamt zu verbessern. Dafür würde auch sprechen, dass sich der HbA_{1c}-Wert im Verlauf der Intervention nicht signifikant verändert hat. Möglicherweise hatten die in unserer Studie untersuchten Probanden die antihyperglykämischen Therapiemöglichkeiten bereits soweit ausgeschöpft, dass durch die zusätzliche Gabe von moderaten Mitteln wie Zimtextrakt keine weitere Verbesserung der Stoffwechselsituation und damit der Insulinresistenz erzielt werden konnte.

5.3.5 DIE WIRKUNG VON ZIMT ALS ADJUVANTE NUTRITIVE MASSNAHME

Zimt bzw. Zimtzubereitungen wurden sowohl in unserer Studie als auch in den beiden anderen Zimtstudien zusätzlich zur bestehenden antihyperglykämischen Therapie der Probanden verabreicht. Somit handelt es sich bei Zimt um eine adjuvante Maßnahme auf nutritiver Basis und nicht um ein pharmakologisches Mittel. Ein direkter Vergleich zwischen Zimt bzw. Zimtzubereitungen und oralen Antidiabetika hinsichtlich ihrer antidiabetischen Wirksamkeit ist deshalb schon wegen der unterschiedlichen Zweckbestimmungen nicht zulässig. Da Zimt als Teil der Ernährung anzusehen ist, bietet sich der Vergleich zwischen den antidiabetischen Effekten von Zimt und denen einer Ernährungstherapie an. Aber auch hier handelt es sich um den Vergleich unterschiedlicher Aspekte. Während bei Studien zum Effekt von Zimt die ernährungsphysiologische Wirkung auf den Glucosestoffwechsel im Vordergrund steht, werden in Studien zur Wirksamkeit der Ernährungstherapie insbesondere die durch eine Gewichtsreduzierung erzielbaren Effekte auf die glykämische Einstellung untersucht. Dennoch ist es grundsätzlich von Interesse zu betrachten, inwieweit adjuvante Maßnahmen die Wirkung der klassischen antihyperglykämischen Therapieformen unterstützen können.

Vergleicht man die verschiedenen oralen Antidiabetika hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Senkung erhöhter Blutglucosekonzentrationen, so erweisen sich diese trotz der unterschiedlichen Wirkprinzipien in der klinischen Praxis als ähnlich effektiv. Für Metformin wurde in den nach 1990 durchgeführten placebokontrollierten Doppelblindstudien eine Senkung der HbA_{1c}-Werte von durchschnittlich 1,5 % (0,8 - 3,1 %) adjustiert für Placebo beobachtet. Die Nüchternglucosespiegel im Blut nahmen in diesen Studien im Mittel um ca. 25 % bzw. um ca. 2,7 mmol/l ab [Standl et al. 2003, S. 219f]. Für die Insulinsensitizer Rosiglitazon und Pioglitazon konnte in verschiedenen placebokontrollierten Studien bei Typ-2-Diabetikern, die bis dato nur mit Diät oder mit anderen oralen Antidiabetika behandelt wurden, im Mittel eine dosisabhängige Senkung der HbA_{1c}-Werte um 0,5 – 1,5 % und der Nüchternglucosespiegel um 1,4 – 4,2 mmol/l gegenüber Placebo beobachtet werden [Füchtenbusch et al. 2000]. Sulfonylharnstoffe senken die Blutglucosewerte durchschnittlich um 1,5 - 3 mmol/l und den HbA_{1c}-Wert im Mittel um 0,6 – 2,5 %, wobei mit höheren HbA_{1c}-Ausgangswerten eine stärkere Wirkung der Sulfonylharnstoffe einhergeht [Pfeiffer 2005, S. 116]. Mit α -Glucosidase-Hemmern konnte eine mittlere HbA_{1c}-Senkung von 0,8 % gegenüber Placebo erreicht werden [Van de Laar et al. 2005].

Die Basistherapie führt zu Beginn der antihyperglykämischen Therapie zu ähnlich guten Ergebnissen wie die Therapie mit oralen Antidiabetika. Mit zunehmenden Verlauf der Diabeteserkrankung erweisen sich orale Antidiabetika allerdings als effektiver [UKPDS

Group 1998]. In der UKPD-Studie nahmen die HbA_{1c}-Ausgangswerte (9 %) von Patienten mit einem neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes im Rahmen einer dreimonatigen Diät, bei der die Probanden im Mittel 4,5 kg abnahmen, um ca. 2 % ab. Die Nüchternglucosespiegel, die zu Studienbeginn im Mittel bei 11 mmol/l lagen, sanken um 3 mmol/l [Manley et al. 2000]. Die Auswertung von 14 randomisierten, kontrollierten Studien ergab, dass körperliche Betätigung bei Typ-2-Diabetikern insgesamt zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,6 % führt [Thomas et al. 2006].

Während die unterschiedlichen antihyperglykämischen Therapieformen bei Typ-2-Diabetikern im Durchschnitt zu einer absolut gesehen 1 - 2 %-igen Senkung der HbA_{1c}-Werte sowohl innerhalb der Verumgruppe als auch gegenüber der Placebogruppe führen [Inzucchi 2002], betrug die absolute Senkung der HbA_{1c}-Werte in der Verumgruppe unseres Gesamtkollektives im Mittel $0,05 \pm 0,43$ %. Die Nüchternglucosespiegel sanken unter der Ernährungs- und Bewegungstherapie im Mittel um ca. 2,3 – 3 mmol/l bzw. um ca. 26 – 27 %, unter der Therapie mit oralen Antidiabetika durchschnittlich um rund 15 – 30 %. Demgegenüber fielen die Nüchternglucosespiegel in unserer Studie um $10,3 \pm 13,2$ % ($1,1 \pm 1,59$ mmol/l) ab. Im Vergleich zu den verschiedenen Therapieformen ist damit der in unserer Studie beobachtete Effekt auf die HbA_{1c}-Werte und die Nüchternglucosewerte geringer. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Nüchternglucosewerte und HbA_{1c}-Ausgangswerte in den o.g. Studien zur Wirkung der antihyperglykämischen Therapieformen meist höher lagen als in unserer Studie. Dies könnte zumindest teilweise die verschieden starken Ausprägungen der Effekte erklären. Darüber hinaus ging in den o.g. Studien die Abnahme der Nüchternglucosespiegel zugleich mit einer deutlichen Senkung der HbA_{1c}-Werte einher, was in unserer Studie nur in sehr geringem Ausmaß beobachtet werden konnte. Offensichtlich scheint Zimt als adjuvante nutritive Maßnahme die glykämische Stoffwechselsituation, wie sie bereits mit den bestehenden klassischen Therapieformen erzielt wurde, nicht weiter verbessern zu können. Lediglich bei den als erhöht einzustufenden Nüchternglucosespiegeln war eine zusätzliche Senkung der Werte zu beobachten. Wie bereits in den Kapiteln 5.3.1 und 5.3.4 erwähnt, erhielten die in unserer Studie untersuchten Probanden offensichtlich bereits eine effektive antidiabetische Behandlung. Unter diesen Bedingungen können anscheinend moderate Mittel wie Zimtextrakt die glykämische Einstellung nur wenig zusätzlich verbessern.

5.4 ADIPOZYTOKINE

5.4.1 ADIPONEKTIN

Das Fettgewebshormon Adiponektin wird aufgrund seiner insulinsensitivierenden Eigenschaften auch als endogener Insulinsensitizer bezeichnet [Staiger H et al. 2005] (vgl. Kap. 2.6.1). Erhöhte Adiponektinspiegel im Plasma gehen mit einer besseren glykämischen Einstellung, einer erhöhten Insulinsensitivität, niedrigeren Insulinspiegeln, günstigeren Lipidprofilen und reduzierten Entzündungsparametern einher [Weyer et al. 2001b, Staiger H et al. 2005]. Umgekehrt sind niedrige Adiponektinspiegel mit hohen Glucosespiegeln aufgrund einer gesteigerten hepatischen Glucoseproduktion [Stefan et al. 2003] und mit einer vermehrten ektopischen Lipideinlagerung in die Leber [Targher et al. 2004] verbunden. Nach heutigem Stand des Wissens wird Adiponektin als durchaus valides Maß für die Gesamtkörper-Insulinsensitivität angesehen [Staiger H et al. 2005].

Bislang sind für die Adiponektinspiegel im Blut keine Referenzwerte bekannt. Bei gesunden Personen findet man zu den Adiponektinspiegeln im Plasma sehr unterschiedliche Angaben. Die Bereiche schwanken zwischen 2 – 20 µg/ml [Arita et al. 1999] und 1 – 30 µg/ml [Staiger H et al. 2005]. Die Adiponektinspiegel im Plasma gelten als relativ konstant. Während das Alter die Adiponektinspiegel offenbar kaum beeinflusst, scheinen sich hingegen die Faktoren Geschlecht, ethnische Gruppe, Fettverteilung und verwendete Meßmethode auf die Adiponektinwerte auszuwirken [Staiger H et al. 2005]. Für Personen mit Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und/oder Typ-2-Diabetes werden in der Literatur niedrigere Adiponektinspiegel beschrieben als für gesunde Personen [Hotta et al. 2000, Weyer et al. 2001b, Yu et al. 2002, Lihn et al. 2005]. Beispielsweise lagen in einer polnischen Studie mit 40 Probanden die Adiponektinspiegel von Typ-2-Diabetikern im Mittel mit 7,4 µg/ml signifikant niedriger als die der gesunden Probanden (12,3 µg/ml) [Zurawska-Klis und Drzewoski 2005]. In einer Studie mit 27 amerikanischen Probanden waren die Adiponektinspiegel in der Gruppe der Diabetiker ($9,0 \pm 1,7$ µg/ml) signifikant niedriger als bei den schlanken, normoglykämischen Probanden ($16,7 \pm 2,7$ µg/ml) und lagen auch unterhalb der Adiponektinwerte der adipösen, normoglykämischen Probanden ($12,1 \pm 1,8$ µg/ml) [Yu et al. 2002].

Gegenüber den o.g. Bereichen für die Adiponektinwerte gesunder Menschen sind die in unserer Studie beobachteten Adiponektinspiegel (t0: Verum $20,6 \pm 11,6$ µg/ml, Placebo $17,6 \pm 9,2$ µg/ml) als normal einzustufen. Im Vergleich zu den in diesem Kapitel beschriebenen Typ-2-Diabetikern wiesen unsere Probanden wesentlich höhere Adiponektinspiegel auf. Demnach scheinen sich die Probanden unserer Studie durch für Diabetiker ungewöhnlich

hohe Adiponektinspiegel auszuzeichnen, was möglicherweise mit der guten glykämischen Stoffwechseleinstellung unserer Probanden zusammenhängen könnte. Nachdem in den verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Messmethoden zur Bestimmung der Adiponektinspiegel eingesetzt wurden, ist allerdings nicht auszuschließen, dass die verschiedenen Messmethoden einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Höhe der Adiponektinspiegel hatten.

In unserer Studie war im Gesamtkollektiv als einzig signifikante Veränderung ein Anstieg der Adiponektinspiegel innerhalb der Verumgruppe zwischen t0 und t4 zu verzeichnen. Zwischen den beiden Gruppen Verum und Placebo unterschieden sich die Adiponektinspiegel zu t0 und t4 nicht signifikant. Ebenso erwies sich der in der Verumgruppe stärker ausgeprägte Anstieg der Adiponektinspiegel ($\Delta = -1,51 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$) gegenüber der Placebogruppe ($\Delta = -0,17 \pm 3,74 \mu\text{g/ml}$) als nicht signifikant. Zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung der Adiponektinspiegel vor und nach der Intervention ergab sich keine Korrelation. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Supplementierung mit Zimtextrakt keinen relevanten Einfluss auf die Adiponektinspiegel von bereits therapierten nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern hat.

Die in unserer Studie beobachteten Ergebnisse stimmen nicht mit den Resultaten der In-vitro-Untersuchung von Roffey et al. [2006] zur Wirkung von Zimtextrakt auf die Adiponektinspiegel in Adipozyten überein. Während es in der Verumgruppe unserer Studie zu einer signifikanten Zunahme der Adiponektinspiegel kam, beobachteten Roffey et al. [2006] in mit wässrigem Zimtextrakt behandelten Adipozyten eine Senkung der Adiponektinspiegel (vgl. Kap. 2.8.3.1). Offensichtlich scheinen die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchung von Roffey et al. [2006] nicht auf den Menschen übertragbar zu sein.

Wie sich in verschiedenen Studien an Typ-2-Diabetikern zeigte, kam es unter dem Einfluss oraler Antidiabetika neben der signifikanten Verbesserung der glykämischen Stoffwechselsituation zu einem signifikanten Anstieg der Adiponektinspiegel.

In einer in den USA durchgeführten Studie, in der elf diätetisch oder mit Sulfonylharnstoffen behandelte Typ-2-Diabetiker zusätzlich 16 Wochen lang Pioglitazon erhielten, nahmen die Adiponektinspiegel signifikant von $7 \pm 1 \mu\text{g/ml}$ auf $21 \pm 2 \mu\text{g/ml}$ zu [Bajaj et al. 2004a]. Zudem wurde eine signifikante Verbesserung der glykämischen Einstellung beobachtet. Die Zunahme der Adiponektinspiegel korrelierte signifikant mit der Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinresistenz. Ein signifikant negativer Zusammenhang ergab sich zwischen dem Anstieg der Adiponektinspiegel und der Senkung der Nüchternglucosespiegel, der HbA_{1c}-Werte und der Nüchterninsulinspiegel. Im Vergleich dazu

konnten in unserer Studie keine entsprechenden Zusammenhänge zwischen den Veränderungen dieser Parameter im Interventionsverlauf gefunden werden.

In einer placebokontrollierten Studie mit 30 diätetisch behandelten Typ-2-Diabetikern aus England führte die zusätzliche Gabe des Insulinsensitizers Pioglitazon über drei Monate zu einer signifikanten Zunahme der Adiponektinspiegel gegenüber Placebo. Gleichzeitig nahmen die Nüchtern-glucosespiegel und HbA_{1c}-Werte der Verumgruppe signifikant gegenüber Placebo ab [Wallace et al. 2004b].

Bei 102 deutschen Typ-2-Diabetikern, die mit dem Sulfonylharnstoffpräparat Glimperid behandelt wurden, bewirkte die zusätzliche viermonatige Verabreichung von täglich 4 mg bzw. 8 mg Rosiglitazon dosisabhängig einen signifikanten Anstieg der Adiponektinspiegel von $12,1 \pm 13,5 \mu\text{g/ml}$ auf $20,8 \pm 15,2 \mu\text{g/ml}$ bzw. von $10,2 \pm 8,5 \mu\text{g/ml}$ auf $20,5 \pm 17,9 \mu\text{g/ml}$ gegenüber Placebo (von $8,4 \pm 5,1 \mu\text{g/ml}$ auf $11,9 \pm 6,2 \mu\text{g/ml}$) sowie eine signifikante Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage [Pfützner et al. 2006].

Im Laufe einer zwölfwöchigen Interventionsphase führte die zusätzliche Gabe des Sulfonylharnstoffes Gliclazid bei 24 polnischen Typ-2-Diabetikern, die mit Diät oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zu einem signifikanten Anstieg der Adiponektinspiegel von $6,4 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ auf $7,6 \pm 4,4 \mu\text{g/ml}$ [Drzewoski und Zurawska-Klis 2006]. Die glykämische Stoffwechsellage verbesserte sich ebenfalls signifikant.

Unter Berücksichtigung der Ausgangswerte der Adiponektinspiegel war der Anstieg der Adiponektinspiegel in den o.g. Studien teilweise erheblich stärker ausgeprägt als in unserer Studie. Gleichzeitig wurde in diesen Studien eine signifikante Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage beobachtet. Dies dürfte größtenteils auf die zusätzliche Gabe oraler Antidiabetika zur bestehenden antihyperglykämischen Therapie zurückzuführen sein. Möglicherweise trug aber auch der Anstieg der Adiponektinspiegel zur Verbesserung der glykämischen Einstellung bei, da eine Erhöhung der Adiponektinspiegel mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einhergeht [Staiger H et al. 2005]. In der Verumgruppe unserer Studie konnte zwischen dem Anstieg der Adiponektinspiegel und den Veränderungen der Parameter des Glucosestoffwechsels im Verlauf der Intervention kein Zusammenhang gefunden werden, was darauf hindeutet, dass die Erhöhung der Adiponektinspiegel offenbar zu gering war, um die Insulinresistenz positiv zu beeinflussen. Auch wenn in der Verumgruppe unserer Studie ein signifikanter Anstieg der Adiponektinspiegel zu beobachten war, unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe im Interventionsverlauf nicht signifikant. Offensichtlich scheint Zimtextrakt nur eine schwache Wirkung auf die Adiponektinspiegel zu besitzen. Möglicherweise war aber auch die Dosierung des Zimtextraktes zu gering oder die Anzahl an Studienteilnehmern zu klein, um einen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe zu zeigen. Unter Umständen waren

die Adiponektinspiegel in unserem Studienkollektiv bereits so hoch, dass ein weiterer Anstieg nur schwer erzielt werden kann.

5.4.2 RESISTIN

Verschiedene Tierexperimente deuten darauf hin, dass Resistin in der Funktion eines endokrinen Hormons an der Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist und eine chronische Hyperresistinämie zu einer Störung des Glucosemetabolismus führt [Rangwala et al. 2004]. Bei Mäusen mit genetisch bedingter oder durch fettreiche Nahrung ausgelöster Adipositas und Insulinresistenz stiegen die Plasmaresistinspiegel an, weshalb Resistin als Bindeglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes angesehen wurde [Steppan et al. 2001]. Die Daten bezüglich der Rolle von Resistin bei Adipositas und Insulinresistenz konnten allerdings nicht in allen Studien bestätigt werden [Way et al. 2001]. Auch in den bislang durchgeführten Humanstudien, in denen der Einfluss von Resistin auf die Insulinresistenz anhand der Resistinspiegel untersucht wurde, fanden sich keine übereinstimmenden Ergebnisse. Während einige Studien für eine Assoziation zwischen Resistin und Insulinresistenz sprachen, zeigte sich in anderen Studien kein derartiger Zusammenhang. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse ist die Bedeutung von Resistin für die Insulinresistenz beim Menschen umstritten [Kellerer und Häring 2003, S. 76] (vgl. Kap. 2.6.2).

Zu den Humanstudien, die für eine Assoziation zwischen Resistin und Insulinresistenz sprechen, gehört die Untersuchung von Silha et al. [2003]. In dieser Studie mit 17 schlanken und 34 adipösen nichtdiabetischen Kaukasiern trat eine mittlere, signifikant positive Korrelation zwischen Resistin und Insulinresistenz (HOMA-IR) bzw. Nüchterninsulin auf. Resistin und BMI hingegen korrelierten nicht signifikant. In einer Studie mit asiatischen adipösen und nichtadipösen Typ-2-Diabetikern sowie gesunden Probanden wiesen die Resistinspiegel im Plasma eine höchst signifikante Korrelation mit dem BMI, den Nüchtern-glucosespiegeln und der Insulinresistenz (HOMA-IR) auf [Lu et al. 2006]. Zwischen den Resistinspiegeln im Plasma und Insulin bestand kein signifikanter Zusammenhang.

Demgegenüber zeigte eine Reihe weiterer Humanstudien, dass die Resistinspiegel nicht mit einer Insulinresistenz assoziiert sind [Degawa-Yamauchi et al. 2003, Lee JH et al. 2003, Pfützner et al. 2003, Chen et al. 2005]. In zwei Querschnittsstudien aus Griechenland mit insgesamt 243 gesunden Probanden korrelierten die Serumresistinspiegel nicht mit den Parametern BMI, Taille-Hüft-Quotient, Taillenumfang, Fettmasse, Nüchtern-glucose, Insulin und Insulinresistenz (HOMA-IR) [Lee et al. 2003]. In einer Querschnittsstudie an 78 deutschen Typ-2-Diabetikern ergaben sich zwischen den Resistinspiegeln und den Parametern

Alter, BMI, Dauer der Diabeteserkrankung, Nüchterninsulin und Nüchtern-glucose keine Korrelationen [Pfützner et al. 2003].

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Lee et al. [2003] und Pfützner et al. [2003] zeigten die Resistinspiegel in unserer Studie weder einen Zusammenhang mit den Parametern des Glucosestoffwechsels (HbA_{1c}-Wert, Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, HOMA-IR) noch mit dem Alter, der Dauer der Diabeteserkrankung und den anthropometrischen Daten wie Körpergewicht, BMI und Taillenumfang. Darüber hinaus ergab sich in unserer Studie keine Korrelation zwischen Resistin und Geschlecht.

Wie auch in anderen Untersuchungen beschrieben [Silha et al. 2003, Shetty et al. 2004, Jung et al. 2005], zeigte sich in unserer Studie keine Korrelation zwischen den Basiswerten von Adiponektin und Resistin. Darüber hinaus ergab sich in unserer Studie keine Korrelation zwischen den Veränderungen der Adiponektin- und Resistinspiegel im Verlauf der Intervention.

Bislang finden sich in der wissenschaftlichen Literatur keine Referenzwerte für die Resistinspiegel im Blut. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigten sich in den verschiedenen Studien sehr unterschiedliche Resistinwerte. Während in unserer Studie die Resistinspiegel des Gesamtkollektives $24,3 \pm 10,4$ ng/ml betragen, lagen die Resistinwerte der Typ-2-Diabetiker in der Querschnittsstudie von Pfützner et al. [2003] bei $9,0 \pm 1,7$ ng/ml, in der Untersuchung von Fehmann und Heyn [2002] hingegen bei $38,8 \pm 8,4$ ng/ml. Da in den beiden zuletzt genannten Studien für die Messung der Resistinspiegel dieselbe Analysenmethode (ELISA) ein und desselben Herstellers verwendet wurde, scheinen die Resistinspiegel von Typ-2-Diabetikern eine große Bandbreite zu besitzen. Eine vergleichende Bewertung der Resistinspiegel zwischen verschiedenen Kollektiven ist deshalb nur schwer möglich.

Auch die Auswirkungen von Adipositas und Diabetesstatus auf die Höhe der Resistinspiegel sind bislang nicht eindeutig geklärt. Während sich in einigen Untersuchungen die Resistinspiegel von Patienten mit Typ-2-Diabetes, von normalgewichtigen und adipösen Probanden nicht signifikant unterschieden, wiesen in anderen Untersuchungen Typ-2-Diabetiker und adipöse Probanden signifikant höhere Resistinspiegel auf als gesunde Probanden.

Beispielsweise unterschieden sich die Resistinspiegel in der Studie von Silha et al. [2003] nicht signifikant zwischen schlanken ($21,5 \pm 3,2$ ng/ml) und adipösen Kaukasiern ($28,8 \pm 5,8$ ng/ml). In einer in Deutschland durchgeführten Querschnittsstudie traten keine Unterschiede zwischen den Resistinspiegeln von 76 gesunden Probanden ($38,8 \pm 7,9$ ng/ml) und den Resistinspiegeln von 76 Typ-2-Diabetikern ($38,8 \pm 8,4$ ng/ml) auf [Fehmann und Heyn 2002],

weshalb die Autoren annahmen, dass Unterschiede in den Resistinspiegeln keine Rolle in der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes spielen.

Im Gegensatz dazu fanden sich in einer in den USA durchgeführten Untersuchung bei 50 adipösen Probanden signifikant höhere Resistinspiegel ($5,3 \pm 0,4$ ng/ml) als bei 27 normalgewichtigen Probanden ($3,6 \pm 0,4$ ng/ml) [Degawa-Yamauchi et al. 2003]. Allerdings war die Alters- und Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen sehr unterschiedlich. In einer englischen Querschnittsuntersuchung an 34 Typ-2-Diabetikern und 45 nichtdiabetischen Probanden waren die mittleren Resistinspiegel der Typ-2-Diabetiker ($16,6 \pm 0,89$ ng/ml) signifikant höher als die mittleren Resistinspiegel der nichtdiabetischen Probanden ($13,5 \pm 0,5$ ng/ml) [McTernan et al. 2003].

Insgesamt ließen sich in unserer Studie durch die Gabe von Zimtextrakt sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den verschiedenen Subkollektiven praktisch keine Veränderungen der Resistinwerte feststellen. Während der Interventionsphase war in beiden Gruppen eine geringe, nicht signifikante Abnahme der Resistinspiegel zu beobachten, die in der Placebogruppe ($\Delta=0,30 \pm 5,71$ ng/ml) stärker ausgeprägt war als in der Verumgruppe ($\Delta=0,12 \pm 3,26$ ng/ml). Darüber hinaus konnte in den verschiedenen Subkollektiven der Verumgruppe keine einheitliche Tendenz bezüglich einer Zu- oder Abnahme der Resistinwerte im Verlauf der Intervention beobachtet werden.

In Studien an Typ-2-Diabetikern wirkte sich die Verabreichung von oralen Antidiabetika sehr unterschiedlich aus. In einer in den USA durchgeführten Studie mit 13 Typ-2-Diabetikern sanken die Resistinspiegel während der 16-wöchigen Behandlungsphase mit Pioglitazon signifikant von $5,3 \pm 0,6$ ng/ml auf $3,5 \pm 0,3$ ng/ml ab [Bajaj et al. 2004b]. In dieser Studie korrelierte die Abnahme der Resistinspiegel mit der Abnahme des hepatischen Fettgehaltes und der Verbesserung der hepatischen Insulinsensitivität.

Bei 27 koreanischen, adipösen Typ-2-Diabetikern, die zusätzlich zu ihrer Therapie mit Glimperid über sechs Monate entweder Rosiglitazon oder Metformin erhielten, nahmen die Resistinspiegel in der Rosiglitazon-Gruppe signifikant von $2,49 \pm 1,93$ ng/ml auf $1,95 \pm 1,59$ ng/ml ab, während die Resistinwerte in der Metformin-Gruppe signifikant von $2,61 \pm 1,69$ ng/ml auf $5,13 \pm 2,81$ ng/ml anstiegen [Jung et al. 2005]. Jung et al. [2005] vermuteten aufgrund dieser Ergebnisse, dass die Veränderungen der Resistinspiegel nicht aus einer Verbesserung der Insulinresistenz oder der Hyperglykämie resultierten.

Im Gegensatz zu der Behandlung mit Thiazolidindionen bzw. Metformin führte die Gabe von Zimtextrakt zusätzlich zur bestehenden Diabetestherapie in unserer Studie nicht zu einer signifikanten Veränderung der Resistinspiegel. Offensichtlich scheint Zimtextrakt bei Typ-2-Diabetikern keinen Einfluss auf die Resistinspiegel zu besitzen. Allerdings ist bei der

Bewertung der verschiedenen Studien zu berücksichtigen, dass sich die Studienkollektive erheblich unterscheiden, weshalb die Daten nur bedingt vergleichbar sind.

Da sich anhand der derzeit verfügbaren Daten der Zusammenhang zwischen Resistin und Insulinresistenz nicht eindeutig beurteilen lässt [Jung et al. 2005], ist es kaum möglich, den Einfluss von antihyperglykämischen Maßnahmen auf die Resistinspiegel abzuschätzen. Die fehlenden Effekte von Zimt auf die Resistinwerte lassen vermuten, dass Zimt die Resistinspiegel auch nicht über andere Wirkmechanismen beeinflusst.

5.5 SCHLUSSBETRACHTUNG

Die bislang vorliegenden Daten zur antidiabetischen Wirkung von Zimt lassen erkennen, dass in ihrer Struktur noch nicht endgültig zuzuordnende Zimtbestandteile offenbar in der Lage sind, Insulinsekretion und Insulinwirkung zu fördern und somit die Glucoseaufnahme und -verwertung bei diabetischer Stoffwechsellage zu verbessern. Neben einer Vielzahl von In-vitro-Studien und tierexperimentellen Untersuchungen liegen bislang zusammen mit der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchung insgesamt drei Interventionsstudien an nicht-insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor (siehe Kap. 5.1). Sie zeigen, dass bei dieser Personengruppe der Verzehr von Zimtpulver bzw. Zimtextrakt zusätzlich zur bestehenden antihyperglykämischen Therapie prinzipiell zu einer Senkung der Nüchtern-glucosespiegel beitragen kann. Allerdings ist das Ausmaß der Effekte von verschiedenen Faktoren abhängig. Dabei spielen insbesondere die Zielgruppe sowie die Zusammensetzung und Dosierung der Präparate eine wichtige Rolle. Die stärksten Effekte ergeben sich offensichtlich dann, wenn die glykämische Stoffwechseleinstellung der Patienten nicht optimal ist. Um moderate Senkungen der Nüchtern-glucosewerte bei Typ-2-Diabetikern erzielen zu können, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt werden, scheint eine Dosis entsprechend 3g Zimtpulver/Tag erforderlich zu sein. Bei einer optimalen Stoffwechseleinstellung mit Nüchtern-glucosewerten im Zielbereich ergibt sich erwartungsgemäß keine weitere Reduktion der Nüchtern-glucosespiegel. Damit scheint die Supplementierung mit Zimtextrakt nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien verbunden zu sein, was im Hinblick auf den sicheren Verzehr von Zimtprodukten ein wichtiges Kriterium ist.

Bei sehr gesundheitsbewussten und - gemessen am HbA_{1c}-Wert – antidiabetisch effizient behandelten nicht-insulinpflichtigen Probanden scheint eine Verbesserung der HbA_{1c}-Werte, der Nüchterninsulinspiegel und der Insulinresistenz durch den zusätzlichen Verzehr von moderaten Mitteln wie Zimtextrakt kaum noch möglich zu sein. Unter diesen Bedingungen ist

offensichtlich auch kein nennenswerter Einfluss auf die Adipozytokine Adiponektin und Resistin zu erwarten.

Verwunderlich war, dass es in unserer Studie trotz einer signifikanten Senkung der Nüchternglucosespiegel nicht zu einer gleichzeitigen Abnahme der HbA_{1c}-Werte kam, noch dazu da zwischen der Abnahme der HbA_{1c}-Werte und der Senkung der Nüchternglucosespiegel im Verlauf der Intervention eine mittlere Korrelation auf hoch signifikantem Niveau bestand. Dies deutet darauf hin, dass Zimtextrakt zwar offenbar den Nüchternglucosespiegel senken kann, auf den Verlauf der postprandialen Glucosespiegel hingegen keinen nennenswerten Einfluss hat.

Ebenso erstaunlich war die Tatsache, dass sich die Insulinresistenz gemessen als HOMA-IR trotz der signifikanten Abnahme der Nüchternglucosespiegel und der geringen Abnahme der Nüchterninsulinspiegel nicht deutlich verbesserte. Aufgrund der signifikanten Zunahme der Adiponektinspiegel in der Verumgruppe hätte man zusätzlich eine Abnahme der Insulinresistenz erwartet. Offenbar hatte der untersuchte Zimtextrakt unter diesen Bedingungen keinen Einfluss auf Insulinresistenz und Adiponektin.

Weshalb es im Verlauf der Interventionsphase unserer Studie im Durchschnitt bei HbA_{1c}-Ausgangswerten unterhalb von 6,68 % zu einer Verschlechterung und bei HbA_{1c}-Ausgangswerten oberhalb von 6,68 % zu einer Verbesserung der HbA_{1c}-Werte kam, ist unklar. Interessanterweise fand sich dieses Phänomen auch in der DMP-Erhebung in Westfalen-Lippe [NN 2006]. Auch dort stiegen im Studienverlauf die HbA_{1c}-Werte in der Gruppe von Patienten an, die zu Studienbeginn HbA_{1c}-Werte $\leq 6,5$ % aufwiesen. Bei Patienten mit höheren HbA_{1c}-Werten sanken die Werte hingegen im Verlauf der Studie ab.

Da bisher nicht eindeutig geklärt ist, welche Inhaltsstoffe von Zimt für die antidiabetischen Wirkungen verantwortlich sind, und da die im Lebensmittelbereich verwendeten Pflanzmaterialien und pflanzlichen Zubereitungen bezüglich ihrer Zusammensetzung unzureichend charakterisiert sind und deshalb im Hinblick auf ihren Gehalt an nicht eindeutig identifizierten, wertbestimmenden Inhaltsstoffen sehr unterschiedlich sein können, sind die mit einzelnen Extrakten gewonnenen Ergebnisse zur antidiabetischen Wirkung nicht auf alle Zimtpräparate übertragbar. Vielmehr sind extrakt- bzw. produktspezifische Studien erforderlich, um die jeweilige Wirkung und damit den Nutzen für den Patienten abschätzen zu können [Hagenmeyer et al. 2006]. Um auch im Lebensmittelbereich sowohl eine Vergleichbarkeit der

verschiedenen Produkte als auch eine Chargenkonformität der einzelnen Produkte gewährleisten zu können, sollte zukünftig eine entsprechende Spezifizierung und Standardisierung der verwendeten Pflanzenmaterialien und Pflanzenzubereitungen angestrebt werden.

Die Frage nach der erforderlichen Dosierung von Zimt(zubereitungen) ist ebenfalls noch offen. Mit einer Dosis entsprechend 3g Zimtpulver/Tag kann bei Typ-2-Diabetikern unter Standardtherapie offensichtlich eine moderate Senkung der Nüchtern-glucosewerte erreicht werden. Ob eventuell mit einer höheren Dosierung eine stärkere Wirkung auf die glykämische Stoffwechsellage erzielt werden kann, lässt sich nur im Rahmen von Dosis-Wirkungs-Studien ermitteln.

Anhand der Studienergebnisse lassen sich keine eindeutigen Rückschlüsse ziehen, wie sich die postprandialen Glucosespiegel unter der Verabreichung von Zimt entwickeln. Da für Zimt aufgrund der bisher vorliegenden Daten aus In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimenten ein positiver Einfluss auf die postprandialen Glucosespiegel angenommen werden kann und da postprandiale Hyperglykämien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind und damit für die antidiabetische Therapie von Interesse sind, sollten die Effekte von Zimt bzw. Zimtzubereitungen in weiterführenden Studien auf den Verlauf der postprandialen Glucosespiegel untersucht werden. Dies könnte beispielsweise in Form eines oralen Glucosetoleranztestes geschehen, was allerdings aus Gründen einer erheblichen Mehrbelastung für die Probanden in unserer Studie nicht durchführbar war.

Der Einfluss von Zimtextrakt auf das Tagesprofil der Glucosespiegel lässt sich aus den Ergebnissen unserer Studie ebenfalls nicht ableiten. Da sich nicht nur der Nüchtern-glucose-spiegel, sondern auch der Verlauf der Glucosespiegel über den gesamten Tag entscheidend auf die Diabeteserkrankung auswirkt, sollten in künftigen Studien zusätzlich Tagesprofile erstellt werden, die prä- und postprandiale Messungen einschließen. Da dies in der Praxis nur unter stationären Bedingungen untersucht werden kann, war dies in der hier durchgeführten Studie nicht möglich.

Um beurteilen zu können, wie sich die in unserer Studie erhobenen Parameter im Verlauf der Interventionsphase verändern, wären zusätzliche Untersuchungszeitpunkte beispielsweise alle vier Wochen wünschenswert gewesen, was allerdings aus Gründen der Compliance nicht möglich war.

Darüber hinaus lassen Daten aus In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimenten auf insulinotrope Eigenschaften von Zimtextrakt schließen. Auch wenn derartige Effekte weder in

der Studie von Vanschoonbeek et al. [2006] noch in unserer Studien beobachtet wurden, wären weiterführende Untersuchungen zum Verlauf der Insulinsekretion von großem Interesse, was beispielsweise im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztestes erfolgen könnte.

Zur Klärung der vielen offenen Fragen zur Wirkung und Wirkungsweise von Zimt bei Typ-2-Diabetikern wäre die Durchführung weiterführender Studien unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte wünschenswert. Allerdings sind hierzu wesentlich aufwendigere Studien erforderlich, die neben einem methodischen und finanziellen Mehraufwand auch für die Probanden eine erhebliche Mehrbelastung bedeuten. Dies war im Rahmen dieser Studie nicht zu leisten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die bislang vorliegenden Daten aus In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimenten zeigen, dass in ihrer Struktur noch nicht endgültig zuzuordnende Bestandteile von Zimt offenbar die Insulinsekretion und die Insulinwirkung beeinflussen und damit die Glucoseaufnahme und den Glucosemetabolismus bei diabetischer Stoffwechsellage verbessern können [Imparl-Radosevich et al. 1998, Broadhurst et al. 2000, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Anderson et al. 2004, Qin et al. 2004, Verspohl et al. 2005, Kim et al. 2006, Kwon et al. 2006]. Einer Vielzahl von In-vitro-Studien und tierexperimentellen Untersuchungen stehen bislang drei Humanstudien an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber, die aufgrund des unterschiedlichen Studienkollektives und Studiendesigns differenziert bewertet werden müssen. Während Khan et al. [2003] in einer randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudie an 60 Typ-2-Diabetikern aus Pakistan, die eine schlechte glykämische Stoffwechseleinstellung aufwiesen, durch die Gabe von Zimtpulver eine signifikante Senkung der Nüchtern-glucosespiegel (18 – 29 %) beobachteten, konnten Vanschoonbeek et al. [2006] in einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie an 25 niederländischen, postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen mit einer guten glykämischen Einstellung keine Verbesserung des Glucosestoffwechsels durch die Supplementierung mit Zimtpulver feststellen. Die Effekte von Zimt scheinen offensichtlich von einer Reihe von Faktoren, vor allem von Zielgruppe, Zusammensetzung und Dosierung des Präparates abhängig zu sein.

Bei der dritten der genannten Untersuchungen handelt es sich um die im Rahmen dieser Arbeit beschriebene Interventionsstudie, die zum Ziel hatte, den Einfluss von Zimtextrakt auf ausgewählte Parameter des Glucosestoffwechsels (HbA_{1c}-Wert, Nüchtern-glucose, Nüchtern-insulin und HOMA-IR zur Bestimmung der Insulinresistenz) und auf die Adipozytokine Adiponektin und Resistin bei nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern zu untersuchen. Zimtextrakt wurde in dieser Studie als zusätzliche nutritive Maßnahme zur Unterstützung der antihyperglykämischen Therapie (Basistherapie, oralen Antidiabetika) verabreicht, d.h. es handelt sich somit um eine ernährungsphysiologische Untersuchung und nicht um eine typische pharmakologische Studie.

Die Interventionsstudie wurde als zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische Doppelblindstudie über vier Monate durchgeführt. In die Untersuchung wurden nur Typ-2-Diabetiker über 40 Jahre eingeschlossen, bei denen die erhöhten Glucosespiegel nicht mit Insulin, sondern mit nichtmedikamentösen Maßnahmen (Ernährungs- und Bewegungstherapie) und/oder oralen Antidiabetika behandelt wurden. Die Probanden

erhielten je nach Gruppenzugehörigkeit entweder Verumkapseln mit wässrigem Zimtextrakt (Trockenextrakt aus *Cortex Cinnamomi cassiae*) oder identisch aussehende Placebokapseln mit der Vorgabe, insgesamt dreimal täglich eine Kapsel zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Tagesdosis betrug 336 mg Zimtextrakt, entsprechend 3 g Zimtpulver. In die Studiauswertung wurden ausschließlich solche Patienten einbezogen, bei denen weder drei Monate vor noch während der Interventionsphase eine Umstellung der antidiabetischen Therapie hinsichtlich Art oder Dosierung des Wirkstoffes erfolgte. Dies galt auch für weitere Arzneimittel, für die ein Einfluss auf den Glucosestoffwechsel beschrieben ist (z.B. Glucocorticoide). Auch Probanden, bei denen sich während der Interventionsphase erhebliche Veränderungen im Lebensstil und Gewichtsveränderungen von $\geq 5\%$ ergaben, wurden ausgeschlossen. Von den insgesamt 119 Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, gingen die Daten von 65 Probanden (Verum $n=33$, Placebo $n=32$) in die Auswertung ein. Das Studienkollektiv (Alter $63,3 \pm 7,76$ Jahre, BMI $29,8 \pm 4,90$ kg/m², Taillenumfang $101,6 \pm 13,2$ cm) bestand aus 21 Frauen und 44 Männern und zeichnete sich durch eine gesundheitsbewusste Lebensführung aus.

Hauptzielparameter zur Beurteilung des Effektes von Zimtextrakt auf den Glucosestoffwechsel von Typ-2-Diabetikern war die Senkung des HbA_{1c}-Wertes während der viermonatigen Interventionsphase. Gemessen am HbA_{1c}-Wert, der zu Studienbeginn im Gesamtkollektiv ($n=65$) im Durchschnitt $6,80 \pm 0,87\%$ betrug und damit im Mittel unter der von den Fachgesellschaften angestrebten Interventionsgrenze von $\leq 7\%$ lag [Häring et al. 2003], handelte es sich bei unseren Studienteilnehmern um glykämisch gut eingestellte Typ-2-Diabetiker. Der HbA_{1c}-Wert unterschied sich zwischen den beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo vor der Supplementierung nicht signifikant. Im Studienverlauf nahmen die HbA_{1c}-Werte in den beiden Subgruppen Verum ($0,05 \pm 0,43\%$) und Placebo ($0,03 \pm 0,61\%$) minimal ab. Weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe zu t₀ und t₄ waren statistisch signifikant. Zwischen den HbA_{1c}-Ausgangswerten und der Abnahme der HbA_{1c}-Werte während der Interventionsphase bestand eine mittelstarke, positive Korrelation auf höchst signifikantem Niveau ($r=0,583$; $p<0,001$). Unterhalb eines HbA_{1c}-Wertes von $6,68\%$ wurde im Mittel keine weitere Abnahme der Werte beobachtet. Insgesamt war bei einer guten Stoffwechseleinstellung durch die Einnahme von Zimtextrakt kein Einfluss auf die HbA_{1c}-Werte festzustellen.

Hinsichtlich der Nüchternglucosespiegel wies das Gesamtkollektiv unserer Studie keine optimale Einstellung auf. Vor der Intervention lagen die mittleren Nüchternglucosespiegel sowohl in der Verumgruppe ($9,26 \pm 2,26$ mmol/l) als auch in der Placebogruppe ($8,66 \pm 1,47$

mmol/l) oberhalb des von der ADA empfohlenen Therapierichtwertes von $\leq 6,9$ mmol/l [ADA 2006b]. Verum- und Placebogruppe unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Zwischen Beginn und Ende der Intervention fielen die Nüchternglucosespiegel innerhalb der Verumgruppe ($\Delta=1,11 \pm 1,59$ mmol/l bzw. $10,3 \pm 13,2\%$) signifikant ab, während die Nüchternglucosespiegel innerhalb der Placebogruppe nur einen leichten, nicht signifikanten Rückgang ($\Delta=0,35 \pm 1,29$ mmol/l bzw. $3,37 \pm 14,2\%$) aufwiesen. Hinsichtlich der Abnahme der Nüchternglucosespiegel im Interventionsverlauf unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe signifikant. Wie die höchst signifikante, positive Korrelation zwischen den Nüchternglucosespiegeln zu t0 und der Senkung der Nüchternglucosewerte im Interventionsverlauf in der Verumgruppe des Gesamtkollektives zeigte, trat bei Patienten mit höheren Ausgangswerten der Nüchternglucosespiegel eine stärkere Abnahme der Werte auf, wobei unterhalb eines Nüchternglucosespiegels von $6,95$ mmol/l im Mittel keine weitere Senkung der Werte beobachtet werden konnte. Somit scheint die Gefahr des Auftretens von Hypoglykämien nicht gegeben zu sein. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Zimtextrakt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt werden, zu einer moderaten Senkung der Nüchternglucosespiegel führt, wenn die Stoffwechseleinstellung der Patienten nicht optimal ist.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich in der Placebogruppe (152 ± 160 pmol/l) vor Beginn der Intervention ein Trend zu signifikant höheren mittleren Nüchterninsulinspiegeln als in der Verumgruppe ($88,9 \pm 95,4$ pmol/l). Im Verlauf der Intervention nahmen die Nüchterninsulinspiegel in der Placebogruppe ($\Delta=10,1 \pm 32,2$ pmol/l) stärker ab als in der Verumgruppe ($\Delta=1,16 \pm 27,4$ pmol/l). Es erwiesen sich weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo zu t4 als statistisch signifikant. Da die Nüchterninsulinspiegel im Verlauf der Intervention durch die Gabe von Zimtextrakt nicht anstiegen, ist kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien zu erwarten. Aufgrund der Ergebnisse scheint die Supplementierung mit Zimtextrakt unter diesen Bedingungen keinen Einfluss auf die Nüchterninsulinspiegel zu haben.

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung lag der HOMA-Index HOMA-IR in der Placebogruppe ($10,0 \pm 11,2$) nicht signifikant höher als in der Verumgruppe ($6,47 \pm 6,99$). Im Laufe der Intervention nahm die Insulinresistenz in der Placebogruppe ($0,89 \pm 3,47$) minimal stärker ab als in der Verumgruppe ($0,67 \pm 2,39$). Insgesamt waren weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo zu t0 und t4 statistisch signifikant. Es wurde lediglich eine hoch signifikante, schwach positive Korrelation

zwischen den Ausgangswerten und der Veränderung des HOMA-Indexes vor und nach der Intervention in der Verumgruppe des Gesamtkollektives beobachtet ($r=0,476$; $p=0,006$).

Die mittleren Adiponektinspiegel lagen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung in der Verumgruppe ($20,6 \pm 11,6 \mu\text{g/ml}$) nicht signifikant höher als in der Placebogruppe ($17,6 \pm 9,2 \mu\text{g/ml}$). In der Verumgruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg der Adiponektinspiegel um $1,51 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$, während in der Placebogruppe eine nicht signifikante Erhöhung der Adiponektinspiegel um $0,17 \pm 3,74 \mu\text{g/ml}$ zu verzeichnen war. Verum- und Placebogruppe unterschieden sich am Ende der Interventionsphase nicht signifikant. Auch die Veränderungen der Adiponektinspiegel im Verlauf der Intervention waren zwischen der Verum- und Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Supplementierung mit Zimtextrakt unter diesen Bedingungen keinen relevanten Einfluss auf die Adiponektinspiegel von Typ-2-Diabetikern hat.

Die mittleren Resistinspiegel der Verumgruppe ($22,8 \pm 10,0 \text{ ng/ml}$) und der Placebogruppe ($25,8 \pm 10,7 \text{ ng/ml}$) unterschieden sich bei der Basisuntersuchung nicht signifikant. Während der Interventionsphase sanken die Resistinspiegel sowohl in der Verumgruppe ($0,12 \pm 3,26 \text{ ng/ml}$) als auch in der Placebogruppe ($0,30 \pm 5,71 \text{ ng/ml}$) geringfügig ab. Insgesamt erwiesen sich weder die Veränderungen im Zeitverlauf noch die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen Verum und Placebo zu t_0 und t_4 als statistisch signifikant. Offensichtlich zeigte Zimtextrakt in unserem Studienkollektiv keinen Einfluss auf die Resistinwerte.

Auf keinen der genannten Zielparameter HbA_{1c} -Wert, Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, Insulinresistenz (HOMA-IR), Adiponektin und Resistin ließ sich ein geschlechtsspezifischer Einfluss von Zimtextrakt beobachten.

Abschließend erlauben die an den überdurchschnittlich gesundheitsbewussten Probanden unserer Studie beobachteten Untersuchungsergebnisse folgende Schlüsse:

- Bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2, die mit der in westlichen Ländern üblichen Standardtherapie behandelt werden, ist der verwendete Trockenextrakt aus *Cortex Cinnamomi cassiae* potenziell in der Lage, den Nüchtern-glucosespiegel in moderater Weise zu senken, wenn die Stoffwechseleinstellung der Patienten nicht optimal ist.
- Da mit höheren Nüchtern-glucosespiegeln zu Beginn der Intervention eine stärkere Senkung der Nüchtern-glucosespiegel einherging, scheint die Effektgröße offenbar

von der Ausgangssituation und damit der Stoffwechseleinstellung des Patienten abhängig zu sein. Bei Nüchtern-glucosewerten unterhalb von 6,95 mmol/l und damit im Zielbereich der evidenzbasierten Empfehlungen der ADA von $\leq 6,9$ mmol/l [ADA 2006b] ergab sich im Mittel keine weitere Reduktion der Nüchtern-glucosespiegel. Die Gefahr des Auftretens von Hypoglykämien scheint demnach nicht gegeben zu sein.

- Es fanden sich keine Effekte von Zimtextrakt auf die HbA_{1c}-Werte, die Nüchtern-insulinspiegel und die Insulinresistenz (HOMA-IR), da unter diesen Bedingungen die Senkung der Glucosespiegel vermutlich zu gering ist.
- Gleichermäßen scheint die Supplementierung mit Zimtextrakt unter diesen Bedingungen keine Wirkung auf die Adiponektin- bzw. Resistinspiegel zu besitzen.
- Offensichtlich scheint der Einfluss von Zimtextrakt auf die Nüchtern-glucosespiegel, die HbA_{1c}-Werte, die Nüchtern-insulinspiegel, die Insulinresistenz, die Adiponektin- und Resistinspiegel unabhängig vom Geschlecht zu sein.

Es ist davon auszugehen, dass bei glykämisch weniger gut eingestellten Typ-2-Diabetikern der Einfluss von Zimtextrakt vermutlich deutlicher ausgefallen wäre. Umgekehrt dürfte aber das von uns untersuchte Studienkollektiv genau dem Personenkreis entsprechen, der als Zielgruppe für diese Art von Produkten in Frage kommt.

7 SUMMARY

Present data from in vitro and in vivo animal studies have shown, that active substances of cinnamon, which are not yet fully characterized, may influence insulin secretion and insulin effects and thus, may improve glucose uptake and glucose metabolism in diabetics [Imparl-Radosevich et al. 1998, Broadhurst et al. 2000, Jarvill-Taylor et al. 2001, Qin et al. 2003, Anderson et al. 2004, Qin et al. 2004, Verspohl et al. 2005, Kim et al. 2006, Kwon et al. 2006]. There are many in vitro and in vivo animal studies, but only three human studies in patients with type 2 diabetes, which are very different in terms of study cohort and study design. Khan et al. [2003] observed in a randomized, placebo controlled intervention study in 60 Pakistani patients with type 2 diabetes, who had a poor glycemic control, that taking cinnamon powder significantly reduces fasting glucose concentration (18 - 29 %). In a further randomized, placebo controlled study in 25 postmenopausal, adequate treated Dutch patients with type 2 diabetes [Vanschoonbeek et al. 2006] supplementation of cinnamon powder did not cause an improvement of glucose metabolism. The effects of cinnamon obviously seem to depend on a lot of different factors particularly target group, composition and dosage of the cinnamon product.

The third of the quoted human studies is the study described in the present doctoral thesis. Objective of this study was to investigate the effects of cinnamon extract on HbA_{1c} value, fasting plasma glucose, fasting serum insulin, insulin resistance (HOMA-IR) and on the adipokines adiponectin and resistin in patients with type 2 diabetes not on insulin therapy. In this study cinnamon extract was not used as a medicinal product but as a nutritive supplement in support of the antidiabetic therapy. Therefore it was a study in terms of nutritional physiology and not a characteristic pharmacological clinical trial.

The intervention study was conducted in a two-tailed, randomized, placebo controlled, double blind design for four months. Only patients with type 2 diabetes aged 40 years and older, who were not on insulin therapy but treated with oral antidiabetics and/or lifestyle modifications like diet, were included in the study. The participants received either an aqueous cinnamon extract (dried extract of *Cortex Cinnamomi cassiae*) or placebo capsule with identical appearance three times a day with a meal. The daily dose was 336 mg cinnamon extract, corresponding to 3 g of cinnamon. Only such subjects were included in the evaluation, with whom antidiabetic medication was not modified over the last three months before and during intervention period. This applied also for further medication, for which an influence on glucose metabolism (e.g. glucocorticoides) is known. Participants with substantial lifestyle modifications and weight changes $\geq 5\%$ during the intervention period were also excluded. From a total of 119 patients, who were recruited and randomly assigned, data of

65 subjects (verum group $n = 33$, placebo group $n = 32$) were included in the evaluation. The study cohort (aged 63.3 ± 7.76 years, BMI 29.8 ± 4.90 kg/m², waist circumference 101.6 ± 13.2 cm) consisted of 21 women and 44 men and was characterized by a health conscious life style.

Primary endpoint for evaluating the effects of cinnamon extract on glucose metabolism of type 2 diabetics was reduction of HbA_{1c} during the four months of intervention. At baseline mean HbA_{1c} value of the total study cohort ($n=65$) was 6.80 ± 0.87 % and therewith on average below the intervention level of $\leq 7\%$ recommended by professional associations [Häring et al. 2003]. As measured by HbA_{1c} value the type 2 diabetics of our study had a good glycemetic control. At baseline HbA_{1c} value was not significant different between verum group and placebo group. During intervention period HbA_{1c} concentration decreased slightly in the verum group (0.05 ± 0.43 %) and in the placebo group (0.03 ± 0.61 %). There were neither statistically significant modification during intervention period nor statistically significant differences between verum and placebo group at the beginning and at the end of intervention. There was a moderate, positive correlation between HbA_{1c} concentrations at baseline and reduction of HbA_{1c} during intervention ($r=0.583$; $p<0.001$). On an average no further reduction was observed below an HbA_{1c} value of 6.68 %. Altogether supplementation of cinnamon extract did not influence HbA_{1c} values in type 2 diabetics with good glycemetic control.

The glycemetic control of the fasting glucose concentrations of the total study cohort was not optimal. Before supplementation mean fasting glucose levels were both in the verum group (9.26 ± 2.26 mmol/l) and in the placebo group (8.66 ± 1.47 mmol/l) higher than the value of ≤ 6.9 mmol/l recommended by the ADA [ADA 2006b]. There were no significant differences between verum and placebo group at this time. Fasting glucose concentrations decreased significantly within the verum group ($\Delta=1.11 \pm 1.59$ mmol/l resp. $10.3 \pm 13.2\%$) from the beginning to the end of the intervention while the reduction of the fasting glucose levels in the placebo group ($\Delta=0.35 \pm 1.29$ mmol/l resp. $3.37 \pm 14.2\%$) was only small and not significant. Verum and placebo group were significantly different regarding the decrease of fasting glucose concentrations. The significant, positive correlation between fasting glucose concentrations at baseline and the decrease in fasting glucose levels during intervention in the cinnamon group of the total study cohort indicated that reduction of the fasting glucose levels was higher in subjects with higher initial fasting glucose concentrations. Below a fasting glucose level of 6.95 mmol/l no further reduction of fasting glucose was seen. Therefore occurrence of hypoglycaemia seems not to be presumable. The results suggest that cinnamon extract has a moderate effect in reducing fasting glucose concentrations in

patients with type 2 diabetes under antidiabetic therapy, which is standard practice in western countries, if glycemic control of these patients is not optimal.

In the placebo group (152 ± 160 pmol/l) was a trend to significant higher mean fasting insulin concentrations than in the verum group (88.9 ± 95.4 pmol/l) at baseline. During intervention period fasting insulin concentrations decreased more in the placebo group ($\Delta=10.1 \pm 32.2$ pmol/l) than in the verum group ($\Delta=1.16 \pm 27.4$ pmol/l). There were neither significant changes during intervention period nor significant differences between verum and placebo group at the end of intervention. As supplementation of cinnamon extract did not cause an increase in fasting insulin levels between pre- and post-intervention, no elevated risk for hypoglycaemia is to be expected. The results suggest that supplementation with cinnamon extract has no impact on fasting insulin levels.

At baseline HOMA-Index HOMA-IR was in the placebo group (10.0 ± 11.2) not significantly higher than in the verum group (6.47 ± 6.99). During intervention period insulin resistance decreased a little bit more in the placebo group (0.89 ± 3.47) than in the verum group (0.67 ± 2.39). All in all there were neither significant modification between pre- and post-intervention nor significant intergroup differences at baseline and after four months of supplementation. Only a small positive, significant correlation between insulin resistance at baseline and the reduction in insulin resistance during intervention in the cinnamon group of the total study cohort was observed ($r=0.476$; $p=0.006$).

Mean adiponectin concentrations were in the cinnamon group (20.6 ± 11.6 μ g/ml) not significantly higher than in the placebo group (17.6 ± 9.2 μ g/ml). In the verum group the adiponectin levels increased significantly by 1.51 ± 3.68 μ g/ml, while in the placebo group levels raised not significantly by 0.17 ± 3.74 μ g/ml. There was no significant difference between the two groups verum and placebo after four months of supplementation. Even modifications of adiponectin concentrations between pre- and post-intervention were not significantly different between cinnamon and placebo group. The results suggest that under these circumstances supplementation with cinnamon extract has no relevant impact on adiponectin levels of patients with type 2 diabetes.

Verum group (22.8 ± 10.0 ng/ml) and placebo group (25.8 ± 10.7 ng/ml) didn't differ significantly in mean resistin concentrations at baseline. Between pre- and post-intervention resistin levels decreased slightly both in the verum group (0.12 ± 3.26 ng/ml) and in the placebo group (0.30 ± 5.71 ng/ml). Altogether there were neither statistically significant changes during intervention period nor statistically significant differences between verum and placebo group at the beginning and at the end of intervention. Obviously cinnamon extract had no impact on the resistin concentrations of our study cohort.

No sex-specific influence of cinnamon extract on one of the mentioned parameters HbA_{1c} value, fasting glucose, fasting insulin, insulin resistance (HOMA-IR), adiponectin and resistin was observed.

Finally, the following can be concluded from the results of the study described in the present doctoral thesis:

- The used dried extract of *Cortex Cinnamomi cassiae* has a moderate effect in reducing fasting glucose concentrations in patients with type 2 diabetes not on insulin therapy but on antidiabetic therapy, which is standard practice in western countries, if glycemic control of these patients is not optimal.
- Because of higher fasting glucose levels at baseline were correlated with a higher reduction of fasting glucose concentrations, effect size seems to depend on the glycemic status of the patient at baseline. Below a fasting glucose level of 6.95 mmol/l, which complies with the value of ≤ 6.9 mmol/l recommended by the ADA [ADA 2006b], no further reduction of fasting glucose was seen on average. Therefore occurrence of hypoglycaemia seems not to be presumable.
- In subjects with good glycemic control no effects of cinnamon extract on HbA_{1c} value, fasting insulin concentrations and insulin resistance (HOMA-IR) could be found, as under these circumstances decrease of glucose levels is probably too small.
- Similarly under these conditions supplementation with cinnamon extract seems to have no effect on adiponectin and resistin concentrations.
- Obviously influence of cinnamon extract on HbA_{1c} value, fasting glucose, fasting insulin, insulin resistance (HOMA-IR), adiponectin and resistin seems to be independent of sex.

It is assumed that the effect of cinnamon extract would probably have been stronger in less well-treated type 2 diabetics. On the other hand our study subjects might correspond to that person subgroup, who is considered to be the target group for this kind of products.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA: Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430-5.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with atherosclerotic and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-9.
- Alberti G: A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998-1999 International Diabetes Federation European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(7):390-420.
- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
- American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310-4.
- American Diabetes Association (ADA): Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S91-93.
- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006a;29 Suppl 1:S43-8.
- American Diabetes Association (ADA): Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006b;29(Suppl 1):S4-42.
- Ammon HPT: Molekulare Pathologie des Diabetes mellitus. Wirkungen des Insulins. *Pharm Unserer Zeit*. 2001;30(1):21-6.
- Anderson RA: Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab*. 2000;26(1):22-7.
- Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ: Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J. Agric. Food Chem*. 2004;52:65-70.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoaka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83.
- Ashcroft F, Rorsman P: Type 2 diabetes mellitus: not quite exciting enough? *Hum Mol Genet*. 2004;13(Spec No 1):R21-31.
- Atzor S, Völler R: Vorlage, Anzeige und Überwachung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. In: Witte PU, Schenk J, Schwarz JA, Kori-Lindner C, Hrsg. *Ordnungsgemäße klinische Prüfung*. 5., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin: E. Habrich Verlag, 2000:329-361.
- Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, Moley JF, Moley KH: Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem*. 2004;279(16):16229-36.
- Avignon A, Radauceanu A, Monnier L: Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(12):1822-6.
- Badenhoop K, Usadel KH: Klassifikation und Genetik. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:43-52.
- Bailey CJ, Day C: Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-564.

- Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawatr T, DeFronzo RA: Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004b;28(6):783-9.
- Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, Pratipanawatr T, Miyazaki Y, DeFronzo RA: Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004a;89(1):200-6.
- Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Pocai A, Scherer PE, Stepan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA: Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004;303(5661):1195-8.
- Barbosa RM, Silva AM, Tome AR, Stamford JA, Santos RM, Rosario LM: Control of pulsatile 5-HT/insulin secretion from single mouse pancreatic islets by intracellular calcium dynamics. *J Physiol*. 1998;510(Pt 1):135-43.
- Barrett-Connor E: Factors associated with the distribution of fasting plasma glucose in an adult community. *Am J Epidemiol*. 1980;112(4):518-23.
- Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, Thurmond DC, Mora S, Shigematsu S, Bickel PE, Pessin JE, Saltiel AR: CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature*. 2000;407(6801):202-7.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA: Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):463-78.
- Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO: Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(2):273-8.
- Beeson M, Sajan MP, Dizon M, Grebenev D, Gomez-Daspert J, Miura A, Kanoh Y, Powe J, Bandyopadhyay G, Standaert ML, Farese RV: Activation of protein kinase C-zeta by insulin and phosphatidylinositol-3,4,5-(PO4)₃ is defective in muscle in type 2 diabetes and impaired glucose tolerance: amelioration by rosiglitazone and exercise. *Diabetes*. 2003;52(8):1926-34.
- Bernal-Mizrachi E, Fatrai S, Johnson JD, Ohsugi M, Otani K, Han Z, Polonsky KS, Permutt MA: Defective insulin secretion and increased susceptibility to experimental diabetes are induced by reduced Akt activity in pancreatic islet beta cells. *J Clin Invest*. 2004;114(7):928-36.
- Bernstein EL, Koutkia P, Ljungquist K, Breu J, Canavan B, Grinspoon S: Acute regulation of adiponectin by free fatty acids. *Metabolism*. 2004;53(6):790-3.
- Berrio LF, Polansky MM, Anderson RA: Insulin activity: stimulatory effects of cinnamon and brewer's yeast as influenced by albumin. *Horm Res*. 1992;37(6):225-9.
- Bezerra RM, Ueno M, Silva MS, Tavares DQ, Carvalho CR, Saad MJ: A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *J Nutr*. 2000;130(6):1531-5.
- Björnholm M, Zierath JR: Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 2):354-7.
- Boden G: Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(3):121-4.
- Bogardus C, Tataranni PA: Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S262-4.
- Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M: Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2023-9.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: 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* 2000;23(1):57-63.
- Bossenmaier B, Mosthaf L, Mischak H, Ullrich A, Häring HU: Protein kinase C isoforms beta 1 and beta 2 inhibit the tyrosine kinase activity of the insulin receptor. *Diabetologia*. 1997;40(7):863-6.

- Briaud I, Harmon JS, Kelpe CL, Segu VB, Poitout V: Lipotoxicity of the pancreatic beta-cell is associated with glucose-dependent esterification of fatty acids into neutral lipids. *Diabetes*. 2001;50(2):315-21.
- Briaud I, Kelpe CL, Johnson LM, Tran PO, Poitout V: Differential effects of hyperlipidemia on insulin secretion in islets of langerhans from hyperglycemic versus normoglycemic rats. *Diabetes*. 2002;51(3):662-8.
- Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA: Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric. Food Chem* 2000;48:849-852.
- Bühl A, Zöfel P: SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Pearson Education Deutschland GmbH, 2005.
- Butch ER, Guan KL: Characterization of ERK1 activation site mutants and the effect on recognition by MEK1 and MEK2. *J Biol Chem*. 1996;271(8):4230-5.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
- Cai D, Dhe-Paganon S, Melendez PA, Lee J, Shoelson SE: Two new substrates in insulin signaling, IRS5/DOK4 and IRS6/DOK5. *J Biol Chem*. 2003;278(28):25323-30.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
- Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G: Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2005;48(1):132-9.
- Chakraborty C: Biochemical and molecular basis of insulin resistance. *Curr Protein Pept Sci*. 2006;7(2):113-21.
- Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21(5-6):1009-60.
- Chang L, Chiang SH, Saltiel AR: Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med*. 2004;10(7-12):65-71.
- Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC: Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism*. 2005;54(4):471-5.
- Chevenne D, Trivin F, Porquet D: Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab*. 1999;25(6):459-76.
- Chiang SH, Baumann CA, Kanzaki M, Thurmond DC, Watson RT, Neudauer CL, Macara IG, Pessin JE, Saltiel AR: Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature*. 2001;410(6831):944-8.
- Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R: Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 3):S34-8.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52. URL: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/42/6/1206>. (Elektronische Publikation, URL am 14.02.2006).
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001;108(12):1875-81.
- Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer

- PE, Moller DE: Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*. 2002;143(3):998-1007.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00. London: The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA), 2002. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>. (Elektronische Publikation, URL am 11.10.2006).
- Committee for veterinary medical products (CVMP): Cinnamomi cassiae cortex. Summary Report. EMA/MRL/712/99-Final. London: The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA), Veterinary Medicines and Information Technology Unit, 2000. URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/071299en.pdf>. (Elektronische Publikation, URL am 13.12.2005).
- Cooper GJS, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KBM: Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8628-8632.
- Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA: Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*. 1995;378(6559):785-9.
- Cutler RG, Mattson MP: Sphingomyelin and ceramide as regulators of development and lifespan. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(9):895-908.
- Czech MP, Corvera S: Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem*. 1999;274(4):1865-8.
- Czygan FC: Cinnamomi cortex. Zimtrinde DAB 1996. In: Wichtl M, Hrsg. Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage. 3., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1997:153-155.
- Damiano P, Cavallero S, Mayer M, Roson MI, de la Riva I, Fernandez B, Puyo AM: Impaired response to insulin associated with protein kinase C in chronic fructose-induced hypertension. *Blood Press*. 2002;11(6):345-51.
- Davis TM, Cull CA, Holman RR; U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care*. 2001;24(7):1167-74.
- De Fea K, Roth RA: Protein kinase C modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation requires serine 612. *Biochemistry*. 1997;36(42):12939-47.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5452-5.
- Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, Velidedeoglu E, Desai NM, Koeberlein B, Wolf B, Barker CF, Naji A, Matschinsky FM, Markmann JF: Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2004;53(3):624-32.
- Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie*. 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
- Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI: Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999;103(2):253-9.
- Drzewoski J, Zurawska-Klis M: Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1921-6.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
- Ehlers D, Hilmer S, Bartholomae S: HPLC analysis of supercritical cinnamon and cassia extracts in comparison with cinnamon and cassia oils. *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung* 1995;200:282-288.
- Eitel K, Staiger H, Rieger J, Mischak H, Brandhorst H, Brendel MD, Bretzel RG, Haring HU, Kellerer M: Protein kinase C delta activation and translocation to the nucleus are required for fatty acid-induced apoptosis of insulin-secreting cells. *Diabetes*. 2003;52(4):991-7.

- Eriksson KF, Lindgarde F: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891-8.
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.): Zimtrinde - Cinnamomi Cortex. 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, Bd. 2. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2002.
- European Association for the Study of Obesity (EASO): Management of obesity in adults: project for European primary care. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(Suppl 1):S226-31. URL: <http://www.easooobesity.org/imgtemp/euroguidelines.pdf>. (Elektronische Publikation, URL am 30.01.2006).
- Farese RV, Sajan MP, Standaert ML: Insulin-sensitive protein kinases (atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt): actions and defects in obesity and type II diabetes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005a;230(9):593-605.
- Farese RV, Sajan MP, Standaert ML: Atypical protein kinase C in insulin action and insulin resistance. *Biochem Soc Trans*. 2005b;33(Pt 2):350-3.
- Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003;46(12):1594-603.
- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(3):1084-9.
- Fehmann HC, Heyn J: Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res*. 2002;34(11-12):671-3.
- Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Pettiti M, Natali A, Mari A, DeFronzo RA: Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2003;46(9):1211-9.
- Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26(3):575-81.
- Foukas LC, Beeton CA, Jensen J, Phillips WA, Shepherd PR: Regulation of phosphoinositide 3-kinase by its intrinsic serine kinase activity in vivo. *Mol Cell Biol*. 2004;24(3):966-75.
- Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR: Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1398-406.
- Froom P, Melamed S, Kristal-Boneh E, Benbassat J, Ribak J: Healthy volunteer effect in industrial workers. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(8):731-5.
- Füchtenbusch M, Standl E, Schatz H: Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(3):151-63.
- Furtado ML, Poon V, Klip A: GLUT4 activation: thoughts on possible mechanisms. *Acta Physiol Scand*. 2003;178(4):287-96.
- Gaedcke F: Phytopharmaka. Definition und Erläuterung wichtiger Begriffe zur Beurteilung ihrer Herstellung und Qualität. *Dtsch Apoth Z*. 1991;131(48):2551-2555.
- Gaedcke F, Veit M: Zur Diskussion: Möglichkeiten und Grenzen des Nachweises der Bioäquivalenz bei Phytopharmaka. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2004;25:82-87.
- Gallwitz B, Fölsch UR: Erkrankungen und endokrine Wechselwirkungen im Gastrointestinaltrakt. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:685-698.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lemmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
- Gerich JE: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998;19(4):491-503.
- Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg.

- Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Aktualisierte Version. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2004. URL: [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Evidenzbasierte Leitlinien/Epidemiologie](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Evidenzbasierte%20Leitlinien/Epidemiologie). (Elektronische Publikation, URL am 14.06.2006).
- Gilon P, Ravier MA, Jonas JC, Henquin JC: Control mechanisms of the oscillations of insulin secretion in vitro and in vivo. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S144-51.
- Giovannone B, Scaldaferri ML, Federici M, Porzio O, Lauro D, Fusco A, Sbraccia P, Borboni P, Lauro R, Sesti G: Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(6):434-41.
- Giraud J, Leshan R, Lee YH, White MF: Nutrient-dependent and insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on serine 302 correlates with increased insulin signaling. *J Biol Chem*. 2004;279(5):3447-54.
- Goldstein BJ, Bittner-Kowalczyk A, White MF, Harbeck M: Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1 by protein-tyrosine phosphatase 1B. Possible facilitation by the formation of a ternary complex with the Grb2 adaptor protein. *J Biol Chem*. 2000;275(6):4283-9.
- Gries FA, Bruns W, Grünklee D, Heinze E, Scherbaum WA, Willms B: Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus. Hrsg. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften online. 2002. URL: <http://leitlinien.net/>. (Elektronische Publikation, URL am 26.03.2006).
- Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA: The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):96-107.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C: American Heart Association: National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: American Heart Association: National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
- Guerre-Millo M: Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004;30(1):13-9.
- Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I, Gastes U, Grünklee D, Hauner H, Köbberling J, Kolb G, von Laue N, Müller UA, Zeyfang A: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg. Diabetes und Stoffwechsel. Kirchheim, Mainz, 2004;Band 13, Suppl. 2, URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinien04_Alter.pdf. (Elektronische Publikation, URL am 29.09.2006).
- Hänsel R, Sticher O: Pharmakognosie – Phytopharmazie. 7., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004.
- Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Scherthaner G: Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Scherbaum WA, Landgraf R, Hrsg. Diabetes und Stoffwechsel. Kirchheim, Mainz, 2003;Band 12, Suppl. 2. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf. (Elektronische Publikation, URL am 03.04.2006).
- Häring H, Kirsch D, Obermaier B, Ermel B, Machicao F: Tumor-promoting phorbol esters increase the Km of the ATP-binding site of the insulin receptor kinase from rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1986;261(8):3869-75.
- Hagenmeyer M, Hahn A, Teufer T: Das Gänseblümchen wird entblättert – Pflanzen und Kräuterextrakte in Nahrungsergänzungsmitteln. *StoffR* 1/2006, 2-17.
- Hahn A: Nahrungsergänzungsmittel und ergänzende bilanzierte Diäten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2006.

- Hahn A, Ströhle A, Wolters M: Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005.
- Hajdich E, Balendran A, Batty IH, Litherland GJ, Blair AS, Downes CP, Hundal HS: Ceramide impairs the insulin-dependent membrane recruitment of protein kinase B leading to a loss in downstream signalling in L6 skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2001;44(2):173-83.
- Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM: Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(5):1102-7.
- Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE 4th, Reiser S, O'Dorisio TM, Prather ES: Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *J Nutr*. 1983;113(9):1819-26.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39(12):1577-83.
- Harms V: Biomathematik, Statistik und Dokumentation. 7. überarbeitete Auflage. Kiel-Mönkeberg: Harms Verlag, 1998.
- Hauner H: Typ-2-Diabetes. Übergewicht und metabolisches Syndrom. In: Schatz H, Hrsg. *Diabetologie kompakt*. 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:125-132.
- Hauner H: Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: Deutsche Diabetes-Union, Hrsg. *Diabetes 2006. Deutscher Gesundheitsbericht*. Mainz: Kirchheim + Co. GmbH, 2005a:7-11. URL: <http://www.diabetes-union.de/>. (Elektronische Publikation, URL am 18.06.2006).
- Hauner H: Diabetestherapie - Prinzipien. Ernährungstherapie bei Diabetes mellitus. In: Nauck M, Brabant G, Hauner H, Hrsg. *Kursbuch Diabetologie*. 1. Auflage. Mainz: Kirchheim + Co. GmbH, 2005b:110-113.
- Hauner H: Adipositas. In: Nauck M, Brabant G, Hauner H, Hrsg. *Kursbuch Diabetologie*. 1. Auflage. Mainz: Kirchheim + Co. GmbH, 2005c:232-235.
- Hauner H, Köster I, von Ferber L: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse der Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128(50):2632-7.
- Hauner H, Landgraf R, Schulze J, Spranger J, Standl E: Nationale Aktionsforum Diabetes mellitus: Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus. Positionspapier des Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus. *Ernährungs-Umschau*. 2005;52(6):222-225.
- Henquin JC: Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*. 2000;49(11):1751-60.
- Henquin JC, Ravier MA, Nenquin M, Jonas JC, Gilon P: Hierarchy of the β -cell signals controlling insulin secretion. *Eur J Clin Invest* 2003;33:742-750.
- Hepp KD, Häring HU: Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:1-42.
- Hiller K, Melzig MF: *Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen* in zwei Bänden. Erster Band A bis K. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 2003.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y: Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50(5):1126-33.

- Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697–10703.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC: Diet, lifestyle, and the risk fo type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-797.
- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE: Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3629-43.
- Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B: Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism.* 2003;52(12):1612-4.
- Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G: Diabetes mellitus Heft 24. In: Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, 2005.
- IDF: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome: Brussels: IDF 2005a. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (Elektronische Publikation, URL am 25.10.2005).
- IDF (International Diabetes Federation) Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for Type 2 diabetes. International Diabetes Federation. Brussels, 2005b. URL: <http://www.idf.org/web-data/docs/IDF%20GGT2D.pdf>. (Elektronische Publikation, URL am 18.10.2006).
- IDF: Wake-up call to halt global diabetes epidemic. International Diabetes Federation. Brussels, 2006. URL: http://www.unitefordiabetes.org/press/releases/wake_up_call_to_halt_global_diabetes_epidemic.html. (Elektronische Publikation, URL am 07.07.2006).
- Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, Graves DJ: Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signalling. *Horm Res* 1998;50:177-182.
- Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002;287(3):360-72.
- Jacob S, Balletshofer B, Häring HU: Fettstoffwechsel und Hypertonie bei Diabetes. Therapie der Hypertonie bei Diabetes mellitus. In: Schatz H, Hrsg. Diabetologie kompakt. 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:240-255.
- Janka HU: Epidemiologie des Diabeset mellitus: Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen. In: Schatz H, Hrsg. Diabetologie kompakt. 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:9-13.
- Janka HU, Standl E, Standl R: Allgemeiner Überblick über die Angiopathien. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:406-445.
- Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM: Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1–5.
- Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ: A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr* 2001;20:327-336.
- Joost HG, Giesen K, Kluge R, Ortlepp J, Plum L: Insulinresistenz und metabolisches Syndrom. *Z Kardiol.* 2000;89(5):377-82.
- Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS, Kim SY, Lee HK, Park KS: The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2005;54(3):314-20.
- Kahn SE: Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4047-58.
- Kahn SE: The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3-19.
- Kahn SE, Halban PA: Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes.* 1997;46(11):1725-32.

- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al.: Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993;42(11):1663-72.
- Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV: Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Med J*. 2006;47(10):858-63.
- Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Toda N, Kikkawa R: Free radical production in endothelial cells as a pathogenetic factor for vascular dysfunction in the insulin resistance state. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45(2-3):199-203.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y: Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):362-5.
- Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E: Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2627-35.
- Kellerer M, Häring HU: Pathogenesis of insulin resistance: modulation of the insulin signal at receptor level. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28 Suppl:S173-7.
- Kellerer M, Häring HU: Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:68-80.
- Kellerer M, Hennige A, Häring HU: Typ-2-Diabetes. Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Schatz H, Hrsg. *Diabetologie kompakt*. 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:117-125.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E745-51.
- Kerner W, Brückel J, Böhm BO: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*. Aktualisierung der 1. Auflage von 2001. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2004. URL: [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Evidenzbasierte Leitlinien/Definition](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Evidenzbasierte%20Leitlinien/Definition). (Elektronische Publikation, URL am 14.06.2006).
- Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA: Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biol Trace Elem Res* 1990;24:183-188.
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA: Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3215-3218.
- Kharitonov A, Schnekenburger J, Chen Z, Knyazev P, Ali S, Zwick E, White M, Ullrich A: Adapter function of protein-tyrosine phosphatase 1D in insulin receptor/insulin receptor substrate-1 interaction. *J Biol Chem*. 1995;270(49):29189-93.
- Kim SH, Hyun SH, Choung SY: Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J Ethnopharmacol*. 2006;104(1-2):119-23.
- Kim YB, Kotani K, Ciaraldi TP, Henry RR, Kahn BB: Insulin-stimulated protein kinase C lambda/zeta activity is reduced in skeletal muscle of humans with obesity and type 2 diabetes: reversal with weight reduction. *Diabetes*. 2003;52(8):1935-42.
- Knopf H, Ellert U, Melchert HU: Sozialschicht und Gesundheit. *Gesundheitswesen*. 1999;61(Sonderheft 2):S169-77.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- Köhler HA: Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen und kurz erläuterndem Texte. Gera-Untermhaus, Verlag von Franz Eugen Köhler, 1887. URL: http://www.zum.de/stueber/library/authors/author_00104_de.html (Elektronische Publikation, URL am 18.05.2006).
- Kommission E: Monographie *Cinnamomi cassiae cortex* (Chinesischer Zimt). *Bundesanzeiger* 01.02.1990,22a.

- Krook A, Bjornholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG Jr, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR: Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49(2):284-92.
- Krützfeld K: Zimt – der Duft des Paradieses [Cinnamon – the scent of paradise]. *Dt. Apoth. Ztg.* 2002;142(51/52):52-59(6254-6261).
- Kuhne MR, Zhao Z, Rowles J, Lavan BE, Shen SH, Fischer EH, Lienhard GE: Dephosphorylation of insulin receptor substrate 1 by the tyrosine phosphatase PTP2C. *J Biol Chem*. 1994;269(22):15833-7.
- Kwon KB, Kim EK, Jeong ES, Lee YH, Lee YR, Park JW, Ryu DG, Park BH: Cortex cinnamomi extract prevents streptozotocin- and cytokine-induced beta-cell damage by inhibiting NF-kappaB. *World J Gastroenterol* 2006;12(27):4331-4337.
- Landgraf R, Haslbeck M: Diagnose und Differenzialdiagnose. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:81-122.
- Lawlor MA, Alessi DR: PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 16):2903-10.
- Lean ME, Han TS, Morrison CE: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Brit Med J* 1995;311:158-161.
- Lebovitz HE: Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
- Lee YH, White MF: Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch Pharm Res*. 2004;27(4):361-70.
- Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros CS: Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4848-56.
- Lee MK, Miles PD, Khoursheed M, Gao KM, Moossa AR, Olefsky JM: Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes*. 1994;43(12):1435-9.
- Lehmacher W: Grundlagen der medizinischen Statistik für Habilitanden und Doktoranden. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln. 2005. URL: <http://www.medizin.uni-koeln.de/kai/imsie/kursinfo/Blockkurs-Statistik/MedStat12-Versuchsplanung.pdf>. (Elektronische Publikation, URL am 30.01.2006).
- Lenzen S: Diabetes – Grundlagen. Biosynthese und Sekretion des Insulins. In: Nauck M, Brabant G, Hauner H, Hrsg. *Kursbuch Diabetologie. Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG)*. 1. Auflage. Mainz: Verlag Kirchheim + Co GmbH, 2005:32-34.
- Le Roith D: Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 6A:3S-11S.
- Le Roith D, Zick Y: Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001;24(3):588-97.
- Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wieseler B, Stammer H, Goertz A: Complications, comorbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany--results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(1):10-6.
- Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O: Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(2):E443-8.
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B: Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005;6(1):13-21.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1988-92.

- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
- Löffler G: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 6., komplett überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005.
- Löffler G, Kellerer M, Häring HU: Endokrine Funktionen III: Die schnelle Stoffwechselregulation. In: Löffler G, Petrides PE, Hrsg. *Biochemie & Pathobiochemie*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003:837-864.
- Lu HL, Wang HW, Wen Y, Zhang MX, Lin HH: Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2006;12(11):1747-51.
- Lütke A: Metabolisches Syndrom fördert Herzschwäche. Deutsches Diabetes-Zentrum. 2006. URL: <http://www.diabetes.uni-duesseldorf.de/news/index.html>. (Elektronische Publikation, URL am 07.07.2006).
- Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, Patane G, Boggi U, Piro S, Anello M, Bergamini E, Mosca F, Di Mario U, Del Prato S, Marchetti P: Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that β -cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002;51:1437–1442.
- MacDonald PE, Rorsman P: Oscillations, intercellular coupling, and insulin secretion in pancreatic Beta cells. *PLoS Biol*. 2006;4(2):e49.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286–289.
- Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A: Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):340-4.
- Manley SE, Stratton IM, Cull CA, Frighi V, Eeley EA, Matthews DR, Holman RR, Turner RC, Neil HA: United Kingdom Prospective Diabets Study Group: Effects of three months' diet after diagnosis of Type 2 diabetes on plasma lipids and lipoproteins (UKPDS 45). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabet Med*. 2000;17(7):518-23.
- Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, Ermini G, Savorani G, Zocchi D, Melchionda N: WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(4):383-7.
- Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ: A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2001;24(3):539-48.
- Marx N: Die Bedeutung von C-Peptid für Gefäßwandschäden - Eine neue Hypothese zur Läsionsentstehung bei Menschen mit Diabetes. Juni 2006. Deutsches Diabetes-Zentrum. 2006. URL: <http://www.diabetes.uni-duesseldorf.de/themadesmonats>. (Elektronische Publikation, URL am 16.06.2006).
- Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, Cohen D, Permutt MA, Tanizawa Y, Jetton TL, Niswender K, Magnuson MA: Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest*. 1993;92(5):2092-8.
- Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70.
- Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC: UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med*. 1998;15(4):297-303.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
- Mayer JG, Uehleke B, Saum K: *Handbuch der Klostermedizin*. 1. Auflage. München: Zabert Sandmann GmbH, 2002.

- McGarry JD: Banting Lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(1):7-18.
- McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, Clark PM, Smith SA, Barnett AH, Kumar S: Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):6098-106.
- Melchior H, Kastner H: Gewürze, botanische und chemische Untersuchung. Berlin, Verlag Paul Paray. 1974:175-176.
- Melzer J, Saller R: Nützen Arznei- und Heilpflanzen bei Diabetes mellitus? *Phytotherapie* 2004;1(4):29-34.
- Mensink GB, Ströbel A: Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 1999;61(Sonderausgabe):S132-7.
- Milburn CC, Deak M, Kelly SM, Price NC, Alessi DR, Van Aalten DM: Binding of phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate to the pleckstrin homology domain of protein kinase B induces a conformational change. *Biochem J.* 2003;375(Pt 3):531-8.
- Mino Y, Ota N: Inorganic chemical approaches to pharmacognosy. V. X-ray fluorescence spectrometric studies on the inorganic constituents of crude drugs. (3). On the cinnamomi cortex. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990;38(3):709-13.
- Mohlig M, Wegewitz U, Osterhoff M, Isken F, Ristow M, Pfeiffer AF, Spranger J: Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm Metab Res.* 2002;34(11-12):655-8.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79.
- Monami M, Lamanna C, Lambertucci L, Longo R, Cocca C, Addante F, Lotti E, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E: Fasting and post-prandial glycemia and their correlation with glycosylated hemoglobin in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(7):619-24.
- Monzillo LU, Hamdy O: Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev* 2003;61(12):397-412.
- Morimoto S, Nonaka G, Nishoka I: Tannins and related compounds. XXXVII. Isolation and characterization of flavan-3-ol glucosides and procyanidin oligomers from cassia bark (*Cinnamomum cassia* Blume). *Chem. Pharm. Bull.* 1986;34:633-642.
- Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, Neschen S, White MF, Bilz S, Sono S, Pypaert M, Shulman GI: Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3587-93.
- Mueckler M: Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem.* 1994;219(3):713-25.
- Mykkanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M: The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes.* 1997;46(12):1990-5.
- Nagaev I, Smith U: Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:561-564.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein. *J Biochem (Tokyo)* 1996;120: 803-812.
- Nathan DM: Inferences and implications. Do results from the Diabetes Control and Complications Trial apply in NIDDM? *Diabetes Care.* 1995;18(2):251-7.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.

- Nesher R, Cerasi E: Biphasic insulin release as the expression of combined inhibitory and potentiating effects of glucose. *Endocrinology*. 1987;121(3):1017-24.
- Nesher R, Cerasi E: Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes*. 2002;51(Suppl 1):S53-9.
- Niederer CM: Diabetes - Grundlagen. Labormethoden. In: Nauck M, Brabant G, Hauner H, Hrsg. *Kursbuch Diabetologie*. 1. Auflage. Mainz: Kirchheim + Co. GmbH, 2005:50-53.
- NN: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
- NN: Wann sind Phytopharmaka vergleichbar? *Dtsch Apoth Z*. 2000;140(43):4982-4984.
- NN: Qualitätsbericht 2005. Disease-Management-Programme in Westfalen-Lippe. DMP Diabetes mellitus Typ 2. Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme in Westfalen-Lippe. Dortmund. 2006. URL: http://www.kvwl.de/arzt/q_sicherung/dmp/qb2005_dmp_2.pdf (Elektronische Publikation, URL am 28.09.2006).
- Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM: Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(2):471-7.
- O'Meara NM, Sturis J, Van Cauter E, Polonsky KS: Lack of control by glucose of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;92(1):262-71.
- Onderoglu S, Sozer S, Erbil KM, Ortac R, Lermioglu F: The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(11):1305-12.
- Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D: Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1439-46.
- Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH, Tschop M, Klein J: Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res*. 2002;34(11-12):640-5.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
- Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE: Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12152-62.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
- Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y: A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*. 1997;272(47):29911-8.
- Paz K, Liu YF, Shorer H, Hemi R, LeRoith D, Quan M, Kanety H, Seger R, Zick Y: Phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) by protein kinase B positively regulates IRS-1 function. *J Biol Chem*. 1999;274(40):28816-22.
- Pessin JE, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):165-9.
- Petersen JL, McGuire DK: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose - a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(1):9-15.

- Petersen KF, Shulman GI: Etiology of insulin resistance. *Am J Med.* 2006;119(5 Suppl 1):S10-6.
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI: Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(3):603-8.
- Petrides PE: Blut. In: Löffler G, Petrides PE, Hrsg. *Biochemie & Pathobiochemie.* 7., völlig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003:975-1029.
- Pfeiffer AFH: Allgemeine Grundlagen des Diabetes mellitus. Die verschiedenen Formen der Zuckerkrankheit und deren Genetik. In: Schatz H, Hrsg. *Diabetologie kompakt.* 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:13-21.
- Pfeiffer A: Diabetestherapie – Prinzipien. Orale Antidiabetika. In: Nauck M, Brabant G, Hauner H, Hrsg. *Kursbuch Diabetologie.* 1. Auflage. Mainz: Kirchheim + Co. GmbH, 2005:18-23.
- Pfohl M: Allgemeine Grundlagen des Diabetes mellitus. Stoffwechselkontrolle: Glucosemessung, Ketonkörper, HbA_{1c}, Fructosamin. In: Schatz H, Hrsg. *Diabetologie kompakt.* 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:26-34.
- Pfützner A, Langenfeld M, Kunt T, Lobig M, Forst T: Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab.* 2003;49(11-12):571-6.
- Pfützner A, Schondorf T, Seidel D, Winkler K, Matthaei S, Hamann A, Forst T: Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism.* 2006;55(1):20-5.
- Piche ME, Arcand-Bosse JF, Despres JP, Perusse L, Lemieux S, Weisnagel SJ: What is a normal glucose value? Differences in indexes of plasma glucose homeostasis in subjects with normal fasting glucose. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2470-7.
- Portha B: Programmed disorders of beta-cell development and function as one cause for type 2 diabetes? The GK rat paradigm. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(6):495-504.
- Pratley RE, Weyer C: The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001;44(8):929-45.
- Pravenec M, Kazdova L, Landa V, Zidek V, Mlejnek P, Jansa P, Wang J, Qi N, Kurtz TW: Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Biol Chem* 2003;278:45209–45215.
- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y: Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:139-148.
- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y: Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Horm Metab Res* 2004;36:119-125.
- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003;111(2):225-30.
- Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA: Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes.* 2004;53(8):1937-41.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia.* 2003;46(2):182-9.
- Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) zuletzt geändert durch den Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 14.11.2003. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Labor2002/RiliLabor.pdf>. (Elektronische Publikation, URL am 26.01.2006).

- Rihl J, Biermann E, Standl E: Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Die IRIS Studie. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002;11:150-158.
- Roffey B, Atwal A, Kubow S: Cinnamon water extracts increase glucose uptake but inhibit adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. *Molecular nutrition & food research*, 2006;50(8):739-45.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
- Rorsman P, Eliasson L, Renstrom E, Gromada J, Barg S, Gopel S: The Cell Physiology of Biphasic Insulin Secretion. *News Physiol Sci*. 2000;15:72-77.
- Rosak C, Böhm BO: Behandlung mit Insulin. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:235-269.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;13;312(7023):71-2.
- Sacks DB, Brunz DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002;48(3):436-72.
- Saltiel AR, Kahn CR: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*. 2005;45(5):828-33.
- Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S: Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* 2001;50:2199 –2202.
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-342.
- Schaffer L: A model for insulin binding to the insulin receptor. *Eur J Biochem*. 1994;221(3):1127-32.
- Scheepers A, Joost HG, Schurmann A: The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(5):364-71.
- Scherbaum WA: Fachthemen: Entstehung, Ausbreitung und Verbreitung des Diabetes mellitus (Epidemiologie). 2004. URL: <http://www.diabetes.uni-duesseldorf.de/fachthemen/entstehungausbreitungverbreitung>. (Elektronische Publikation, URL am 16.06.2006).
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
- Schifferdecker E: Klinik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Schatz H, Hrsg. *Diabetologie kompakt*. 3., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2004:139-152.
- Schmidt FH: Enzymatic determination of glucose and fructose simultaneously. *Klin Wochenschr*. 1961;39:1244-7.
- Schmidt M: Arzneipflanzenporträt. Zimt. Vom Gewürz zur Arzneipflanze. *PTA-Forum (Supplement PZ)* 2004;31) 2004;7:19-21.
- Schneider R: Vom Umgang mit Zahlen und Daten. Eine Praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie. Frankfurt am Main. Umschau Zeitschriftenverlag, 1997.
- Schraders J: Das Herz. In: Klinker R, Silbernagel S, Hrsg. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1994:99-134.
- Schwarz JA: Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Aulendorf: Editio-Cantor-Verlag, 2000.
- Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R: Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J*. 2001;15(12):2099-111.

- Shapiro ET, Polonsky KS, Copinschi G, Bosson D, Tillil H, Blackman J, Lewis G, Van Cauter E: Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(2):444-54.
- Shepherd PR: Mechanisms regulating phosphoinositide 3-kinase signalling in insulin-sensitive tissues. *Acta Physiol Scand.* 2005;183(1):3-12.
- Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K: Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J.* 1998;333(Pt 3):471-90.
- Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A: Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2450-7.
- Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH: Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2498–2502.
- Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y, Okamura T, Yoshida Y, Masada M, Toda N, Kikkawa R: Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂⁻ imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes.* 1999;48(12):2437-45.
- Shoelson SE, White MF, Kahn CR: Nonphosphorylatable substrate analogs selectively block autophosphorylation and activation of the insulin receptor, epidermal growth factor receptor, and pp60v-src kinases. *J Biol Chem.* 1989;264(14):7831-6.
- Shulman GI: Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology.* 2004;19:183-90.
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ: Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):331-5.
- Simon C, Brandenberger G: Ultradian oscillations of insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2002;51 Suppl 1:S258-61.
- Skurk T, Hauner H: Vom Energiespeicher zum endokrinen Organ. *Münch. Med. Wschr.* 2005;147(Nr. 4):61-63.
- Smart NG, Apelqvist AA, Gu X, Harmon EB, Topper JN, MacDonald RJ, Kim SK: Conditional expression of Smad7 in pancreatic beta cells disrupts TGF-beta signaling and induces reversible diabetes mellitus. *PLoS Biol.* 2006;4(2):e39.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361(9353):226-8.
- Staiger H, Staiger K, Stefan N, Häring HU: Adiponectin: Physiologie und Klinik eines endogenen Insulinsensitizers. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005;14:289-298.
- Staiger K, Stefan N, Staiger H, Brendel MD, Brandhorst D, Bretzel RG, Machicao F, Kellerer M, Stumvoll M, Fritsche A, Häring HU: Adiponectin is functionally active in human islets but does not affect insulin secretory function or beta-cell lipoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6707-13.
- Staiger H, Tschritter O, Kausch C, Lammers R, Stumvoll M, Häring HU: Human serum adiponectin levels are not under short-term negative control by free fatty acids in vivo. *Horm Metab Res.* 2002;34(10):601-3.
- Standl E, Janka HU, Mehnert H: Behandlung mit nichtinsulinotropen oralen Antidiabetika. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis.* 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003:210-234.
- Statistisches Bundesamt Deutschland: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im Jahr 2005. Statistisches Bundesamt Deutschland 2006. URL: <http://www.destat.de/>. (Elektronische Publikation, URL am 26.09.2006).
- Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3315-9.

- Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2002;51(6):1884-8.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
- Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP: Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54(2):333-9.
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27(11):2676-81.
- Stettler C, Mueller B, Diem P: Was Sie schon lange über das HbA_{1c} wissen wollten. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130(26):993-1005.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
- Täufel A, Ternes W, Tunger L, Zobel M: *Lebensmittellexikon A-K*. Band 1. 3., neubearbeitete und aktualisierte Auflage. Hamburg: Behr's Verlag GmbH & Co., 1993.
- Taniguchi CM, Ueki K, Kahn R: Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *J Clin Invest*. 2005;115(3):718-27.
- Targher G, Bertolini L, Scala L, Poli F, Zenari L, Falezza G: Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):700-3.
- Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH: Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994;17(11):1247-51.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M: Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1830-4.
- Thamer C, Machann J, Tschrirter O, Haap M, Wietek B, Dahl D, Bachmann O, Fritsche A, Jacob S, Stumvoll M, Schick F, Häring HU: Relationship between serum adiponectin concentration and intramyocellular lipid stores in humans. *Horm Metab Res*. 2002;34(11-12):646-9.
- Thefeld W: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 1999;61(Sonderheft 2):S85-S89.
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 5., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1999.
- Thomas L: Blutglucose. In: Thomas L, Hrgs. *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 5. erweiterte Auflage. Frankfurt: TH-Verlagsgesellschaft, 2000:134-140.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA: Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD002968.
- Toeller M: Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005;14:75-94.
Autorisierte deutsche Version nach: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Mann J, De Leeuw I, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B on behalf of the DNSG of the EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14 (2004) 373-394.
- Tomlinson KC, Gardiner SM, Hebden RA, Bennett T: Functional consequences of streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system. *Pharmacol Rev*. 1992;44(1):103-50.

- Trovati M, Ponziani MC, Massucco P, Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, Tassone F, Perna P, Traversa M, Cavalot F: Blood glucose pre-prandial baseline decreases from morning to evening in type 2 diabetes: role of fasting blood glucose and influence on post-prandial excursions. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(3):179-86.
- Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE, Lodish HF: Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem.* 2003;278(50):50810-7.
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Häring H, Stumvoll M: Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003;52(2):239-43.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
- Turner R, Cull C, Holman R: United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 2):136-45.
- UKPDS Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- Uldry M, Thorens B: The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):480-9.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002;19(9):708-23.
- Van Dam R, Rimm EV, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB: Dietary patterns and risk of type 2 diabetes mellitus in U. S. men. *Ann Intern Med* 2002a;136:201-209.
- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003639.
- Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ: Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr.* 2006;136(4):977-80.
- Venable CL, Frevert EU, Kim YB, Fischer BM, Kamatkar S, Neel BG, Kahn BB: Overexpression of protein-tyrosine phosphatase-1B in adipocytes inhibits insulin-stimulated phosphoinositide 3-kinase activity without altering glucose transport or Akt/Protein kinase B activation. *J Biol Chem.* 2000;275(24):18318-26.
- Verspohl EJ, Weiland F: Der Insulinresistenz entgegen. *Insulinsensitizer.* *Pharm Unserer Zeit.* 2002;31(3):280-92.
- Verspohl EJ, Weiland F: Fettgewebe - Größtes endokrines Organ des Körpers. *PZ* 2006;29. URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1561>. (Elektronische Publikation, URL am 31.08.2006).
- Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E: Antidiabetic effect of Cinnamomum cassia and Cinnamomum zeylanicum in vivo and in vitro. *Phytother Res* 2005;19:203-206.
- Vincent JB: Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(1):41-7.
- Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maerker E, Jacob S, Balletshofer B, Häring HU, Rett K: Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(2):140-7.

- Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, Bergman RN: Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003;52(10):2490-6.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004a;27(6):1487-95.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. *Diabet Med*. 2004b;21(6):568-76.
- Wang CC, Goalstone ML, Draznin B: Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004;53(11):2735-40.
- Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990;113:909-915.
- Watson RT, Pessin JE: Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:175-93.
- Watson RT, Kanzaki M, Pessin JE: Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes. *Endocr Rev*. 2004;25(2):177-204.
- Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR Jr., Willson TM, Kliewer SA, Hotamisligil GS: Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001; 276: 25651–25653.
- Weir GC, Bonner-Weir S: Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 3):S16-21.
- Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A: Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 1:S154-9.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-94.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001b;86(5):1930-5.
- Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2001a;24(1):89-94.
- White MF, Shoelson SE, Keutmann H, Kahn CR: A cascade of tyrosine autophosphorylation in the beta-subunit activates the phosphotransferase of the insulin receptor. *J Biol Chem*. 1988;263(6):2969-80.
- WHO (World Health Organisation): *Cortex cinnamomi*. In: WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 1. Geneva: World Health Organisation, 1999:p.95-104.
- WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
- WHO: Diabetes: the cost of diabetes. Factsheet N°236. 2002a. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236/en/> (Elektronische Publikation, URL am 16.06.2006).
- WHO: Diabetes mellitus. Factsheet N°138. 2002b. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/> (Elektronische Publikation, URL am 16.06.2006).
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053.
- Wilden PA, Siddle K, Haring E, Backer JM, White MF, Kahn CR: The role of insulin receptor kinase domain autophosphorylation in receptor-mediated activities. Analysis with insulin and anti-receptor antibodies. *J Biol Chem*. 1992;267(19):13719-27.

- Wirth A: Adipositas, Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten, Therapie. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1997.
- Wood IS, Trayhurn P: Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.* 2003;89(1):3-9.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, at last amended 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, last Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004. URL: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. (elektronische Publikation. URL am 30.01.2006).
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-9.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288-95.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6.
- Yang J, Holman GD: Comparison of GLUT4 and GLUT1 subcellular trafficking in basal and insulin-stimulated 3T3-L1 cells. *J. Biol. Chem.* 1993;268(7):4600-4603.
- Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-380.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3815-9.
- Yates AP, Laing I: Age-related increase in haemoglobin A1c and fasting plasma glucose is accompanied by a decrease in beta cell function without change in insulin sensitivity: evidence from a cross-sectional study of hospital personnel. *Diabet Med.* 2002;19(3):254-8.
- Yki-Jarvinen H: Glucose toxicity. *Endocr Rev.* 1992;13(3):415-31.
- Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 2002;277(52):50230-6.

9 ANHANG

INHALTSVERZEICHNIS

A.1	KLASSIFIKATION DIABETES MELLITUS.....	A-1
A.2	ANTIHYPERGLYKÄMISCHE THERAPIE DES TYP-2-DIABETES	A-3
A.3	WIRKUNGEN VON ZIMT (<i>CINNAMOMUM</i> - ARTEN) AUF AUSGEWÄHLTE	
	STOFFWECHSELPARAMETER BEI DIABETES MELLITUS TYP 2	A-4
A.4	FALLZAHLSCHÄTZUNG	A-10
A.5	CHARAKTERISIERUNG DES ZIMTEXTRAKTES „TC 112“	A-11
A.6	TESTPRINZIPE DER ANALYSENMETHODEN	A-14
A.6.1	GLYKIERTES HÄMOGLOBIN (HbA _{1c} -WERT).....	A-14
A.6.2	NÜCHTERNGLUCOSE.....	A-14
A.6.3	INSULIN.....	A-15
A.6.4	INSULINRESISTENZ (HOMA-Index HOMA-IR)	A-16
A.6.5	BESTIMMUNG DER ADIPOZYTOKINE ADIPONEKTIN UND RESISTIN	A-16
A.7	STUDIENKOLLEKTIV	A-18
A.7.1	STUDIENAUSSCHLUSS	A-18
A.7.2	GENETISCHE DISPOSITION DES TYP-2-DIABETES	A-18
A.7.3	ANTIHYPERGLYKÄMISCHE THERAPIEFORMEN	A-19
A.7.4	NICHTMEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN ZUR BEHANDLUNG DES	
	TYP-2-DIABETES.....	A-19
A.7.5	HYPERTONIE	A-21
A.7.6	DYSLIPIDÄMIE.....	A-22
A.7.7	METABOLISCHES SYNDROM.....	A-23
A.8	ERGEBNISSE GLUCOSESTOFFWECHSEL.....	A-24
A.8.1	HbA _{1c} -WERTE	A-24
A.8.2	NÜCHTERNGLUCOSE.....	A-26
A.8.3	NÜCHTERNINSULIN	A-26
A.8.4	INSULINRESISTENZ (HOMA-INDEX HOMA-IR).....	A-29
A.8.5	KORRELATIONEN PARAMETER DES GLUCOSESTOFFWECHSELS	A-33
A.9	ERGEBNISSE ADIPOZYTOKINE.....	A-38
A.9.1	ADIPONEKTIN	A-38
A.9.2	RESISTIN	A-42
A.9.3	KORRELATIONEN ADIPOZYTOKINE.....	A-45

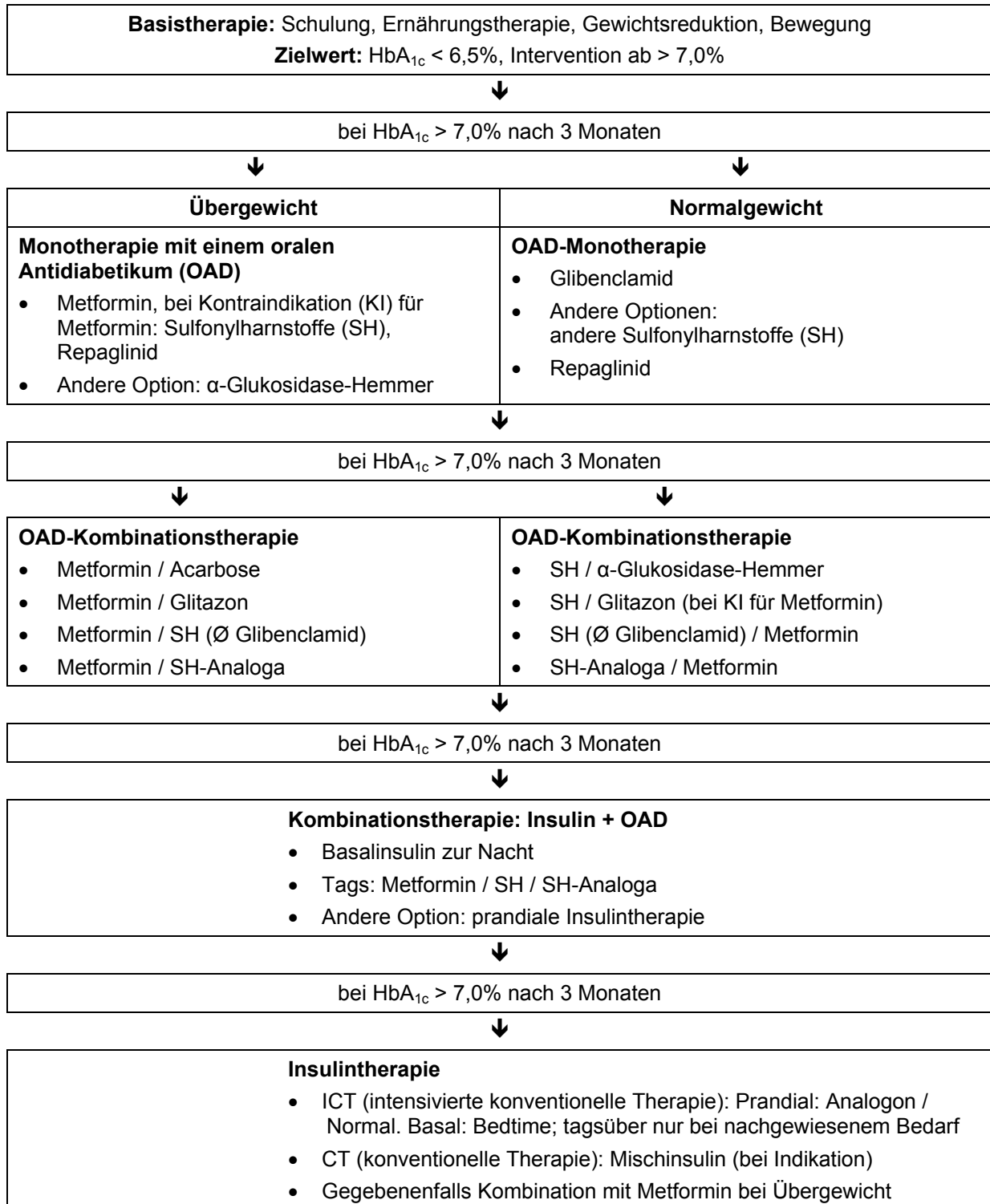
A.1 KLASSIFIKATION DIABETES MELLITUS

Tabelle 40-A: Nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus [nach Kerner et al. 2004, nach ADA 2006a]

I. Typ-1-Diabetes	
(β-Zell-Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt)	
A. Immunologisch vermittelt	B. Idiopathisch
II. Typ-2-Diabetes	
(kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken)	
III. Andere spezifische Diabetes-Typen	
A. Genetische Defekte der β-Zell-Funktion, z.B.	
1. Chromosom 12, HNF-1α (MODY3) 2. Chromosom 7, Glucokinase (MODY2) 3. Chromosom 20, HNF-4α (MODY1)	4. Mitochondriale DNA 5. andere
B. Genetische Defekte der Insulinwirkung, z.B.	
1. Typ-A-Insulinresistenz 2. Leprechaunismus 3. Rabson-Mendenhall-Syndrom	4. Lipoatrophischer Diabetes 5. andere
C. Erkrankung des exokrinen Pankreas, z.B.	
1. Pankreatitis 2. Trauma/ Pankreatektomie 3. Neoplasie 4. Zystische Fibrose	5. Hämochromatose 6. Fibrosierend verkalkende Pankreopathie 7. andere
D. Endokrinopathien, z.B.	
1. Akromegalie 2. Cushing-Syndrom 3. Glucogonom 4. Phäochromozytom	5. Hyperthyreose 6. Somatostatinom 7. Aldosteronom 8. andere
E. Medikamenten- und chemikalieninduziert, z.B.	
1. Neuroleptika (insbes. Clozapin, Olanzapin) 2. Pentamidin 3. Nikotinsäure 4. Glucocorticoide 5. Schilddrüsenhormone 6. Diazoxid	7. β-adrenerge Agonisten (β-Sympatikomimetika) 8. Thiazide 9. Dilantin 10. α-Interferon 11. andere
F. Infektionen, z.B.	
1. Kongenitale Rötelinfection 2. Zytomegalievirusinfektion 3. andere	

G. Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes, z.B.	
1. „Stiff-Person“-Syndrom 2. Antiinsulinrezeptor-Antikörper 3. andere	
H. Andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind	
1. Down-Syndrom 2. Klinefelter-Syndrom 3. Turner-Syndrom 4. Wolfram-Syndrom 5. Friedreich-Ataxie 6. Huntington-Ataxie	7. Laurence-Moon-Biedl-Syndrom 8. Dystrophia myotonica 9. Porphyrie 10. Prader-Willi-Syndrom 11. andere
IV. Gestationsdiabetes	

A.2 ANTIHYPERGLYKÄMISCHE THERAPIE DES TYP-2-DIABETES



Hinweis: Bei Erreichen des Therapiezieles von HbA_{1c} < 6,5 % soll die entsprechende Therapie fortgeführt werden und in einem dreimonatigen Abstand eine Kontrolle des HbA_{1c}-Wertes erfolgen.

Abbildung 17-A: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes [nach Häring et al. 2003]

A.3 WIRKUNGEN VON ZIMT (*CINNAMOMUM* - ARTEN) AUF AUSGEWÄHLTE STOFFWECHSELPARAMETER BEI DIABETES MELLITUS TYP 2

Tabelle 41-A: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von Zimt auf den Glucosestoffwechsel

	Material	Zimtzubereitung	Ergebnis	Fazit/ Hypothesen
Khan et al. 1990	Isolierte Rattenadipozyten	Zimtextrakt	<ul style="list-style-type: none"> Steigerung der Insulinaktivität (> 3-fach) Keine Korrelation zwischen insulinstimulierenden Wirkung von Zimt und Gehalt an Chrom 	<ul style="list-style-type: none"> Möglicherweise Verbesserung der Glucosetoleranz durch verbesserte Insulinwirkung
Berrio et al. 1992	Isolierte Rattenadipozyten	Zimtextrakt	<ul style="list-style-type: none"> Albumin hemmt konzentrationsabhängig den insulinstimulierenden Effekt von Zimt 11,8-fache Steigerung des Insulineffektes Insulinstimulierender Effekt durch Zimtextrakt ohne Zusatz von Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> Plasmaproteinbindung von bioaktiven Zimtverbindungen an Albumin Insulinstimulierender Effekt von Zimt Insulinähnliche Wirkung von Zimt (u.U. beruht insulinähnliche Wirkung auf bereits vorhandenem Insulin)
Imparl-Radosevich et al. 1998	Isolierte Rattenadipozyten	Zimtextrakt	<ul style="list-style-type: none"> Senkung des insulinstimulierenden Effektes von Zimtextrakt durch Wortmannin Hemmung der Protein-Tyrosin-Phosphatase; nicht aber der alkalischen Phosphatase und Calcineurin Autophosphorylierung des Insulinrezeptors Identifizierung konjugierter Phenolderivate als aktive Verbindungen in Zimtextrakt 	<ul style="list-style-type: none"> Stimulierung der PI-3-Kinase Einfluss auf Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen Spezifische Wirkung auf Protein-Tyrosin-Phosphatasen Direkter Einfluss auf den Insulinrezeptor Verstärkung des Insulinsignals durch die Verringerung der Aktivität eines Inhibitors der Insulinrezeptorkinase Bioflavonoide hemmen evtl. die Serinphosphorylierung von IRS-1 -> Verbesserung der Insulinresistenz
Broadhurst et al. 2000	Isolierte Rattenadipozyten	Extrakt aus <i>C. cassia</i> und <i>C. ceylanicum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung des insulinabhängigen Glucosemetabolismus Hemmung der insulinstimulierenden Wirkung durch Zusatz von PVP 	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der Glucoseutilisation durch polyphenolische Verbindungen

	Material	Zimtzu- bereitung	Ergebnis	Fazit/ Hypothesen
Jarvill-Taylor et al. 2001	3T3-L1 Adipozyten	MHCP	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulierung der PI-3-Kinase • Steigerung der Glucoseaufnahme • Aktivierung der Glycogensynthese • Hemmung der GSK-3β • Konzentrationsabhängige Stimulierung der IR-kinaseaktivität und Steigerung der Auto-phosphorylierung des IR • Unterschiede in der Wirkungsweise von MHCP und Insulin: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzögerte Reaktion der Adipozyten auf MHCP ○ Stimulierung der PI-3-Kinase durch MHCP nur in Anwesenheit von PI-3-Kinase-Inhibitoren gehemmt ○ MHCP hemmte die endogen gebildeten GSK-3β zu einem wesentlich höheren Grad als Insulin • Synergismus zwischen MHCP und Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulierung der Insulin-signaltransduktions-kaskade • Insulinmimetische Effekte • Aufnahme von MHCP in die Zelle erforderlich für: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reaktion mit Enzymen der Signaltransduktionskaskade ○ Stimulierung der Kinasedomäne des IR ○ Hemmung von PTP-1 • MHCP in der Zelle noch eine gewisse Zeit aktiv • Synergismus könnte auf folgenden Mechanismen beruhen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stimulierung des Signalwegs über IRS und PI-3-Kinase auf unterschiedliche Weise ○ Auslösen insulinähnlicher Effekte über den IR ○ Einwirken auf regulierende Enzyme wie PTP-1 und GSK-3β
Anderson et al. 2004	Isolierte Ratten- adipozyten	Procyanidin- oligomere der Catechine bzw. Epicatechine aus Zimt	<ul style="list-style-type: none"> • 20-fache Steigerung des insulinabhängigen Glucosemetabolismus • Antioxidative Eigenschaften 	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Wirkungen der wasserlöslichen Polyphenolpolymere <ul style="list-style-type: none"> ○ Antioxidativ ○ Stimulierung der Insulinaktivität ○ Positive Effekte auf Glucoseintoleranz
Verspohl et al. 2005	INS-1 Zellen	Wässriger Extrakt aus <i>Cortex C. cassiae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulierung der Insulinsekretion 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinotrope Effekte
Roffey et al. 2006	3T3-L1 Adipozyten	Wässriger Extrakt aus <i>Cortex C. ceylanici</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängige Steigerung der Glucoseaufnahme • Senkung der zimt-stimulierten Glucoseaufnahme durch Wortmannin • Hemmung der Adiponektinsekretion 	<ul style="list-style-type: none"> • pro- und antidiabetische Effekte von Zimtextrakt

Tabelle 42-A: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Zimt auf den Glucosestoffwechsel

	Versuchstiere	Zimtzubereitung	Ergebnis	Fazit/ Hypothesen
Onderoglu et al. 1999	Streptozotocin (STZ) behandelte und unbehandelte Ratten	Wässriger Extrakt aus <i>Cortex C. ceylanici</i> ; Dauer der Verabreichung: 12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • STZ-Gruppe (mit Zimtgabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg der Glucosespiegel ○ Gewichtsverlust ○ Abnahme der Werte für AST, Harnstoff, Cholesterol und Thrombozyten ○ Verbesserung der durch STZ induzierten Gewebeschädigungen • Kontrollgruppe (ohne STZ, mit Zimtgabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Verbesserung der Glucosespiegel ○ Gewichtszunahme (aber signifikant geringer als in Kontrollgruppe ohne Zimtgabe) ○ Keine signifikanten Veränderungen für AST, Harnstoff, Cholesterol und Thrombozyten ○ Normale histologische Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche protektive Effekte bei diabetischen Komplikationen
Qin et al. 2003	Ratten	300 mg Zimtextrakt/kg KG und Tag; Dauer der Verabreichung: 3 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gewicht, FFS-Spiegel, Nüchtern-glucose und Insulinsekretion ○ Konzentrationen von IR-β, IRS-1 und PI-3-Kinase • Erhöhung der Glucose-infusionsrate (GIR) • Verstärkung der: <ul style="list-style-type: none"> ○ insulinstimulierten Phosphorylierung von IR-β, IRS-1 ○ Assoziation zwischen IRS-1 und PI-3-Kinase 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der peripheren Glucose-utilisation und Insulinempfindlichkeit des Muskelgewebes • Stimulierung der Insulinsignaltransduktionskaskade im Skelettmuskel • Erhöhte Aktivität der PI-3-Kinase

	Versuchstiere	Zimtzubereitung	Ergebnis	Fazit/ Hypothesen
Qin et al. 2004	Ratten (fructose-angereicherte oder normale Nahrung)	300 mg Zimtextrakt/kg KG und Tag; Dauer der Verabreichung: 3 Wochen	Einfluss von Zimtextrakt auf die mit Fructose gefütterten Ratten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gewicht, FFS-Spiegel, Nüchtern-glucose und Insulinsekretion ○ Konzentrationen von IR-β, IRS-1 und PI-3-Kinase • Verbesserung der GIR • Verschlechterung der GIR durch N-Monomethyl-L-Arginin • Verstärkung der: <ul style="list-style-type: none"> ○ insulinstimulierten Phosphorylierung von IR-β, IRS-1 ○ Assoziation zwischen IRS-1 und PI-3-Kinase 	Verbesserung der Insulinresistenz durch: <ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung der Insulinsignaltransduktionskaskade • Möglicher Anstieg der NO-Synthese
Verspohl et al. 2005	Ratten	<ul style="list-style-type: none"> • Wässrige Extrakte (<i>Cortex C. cassiae</i> und <i>C. ceylanici</i>) • Pulver (<i>C. Cassia</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Gabe der Zimtzubereitungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg der Insulin-spiegel bei Extrakt aus <i>C. cassia</i> am größten ○ Kein Einfluss auf Glucosewerte • GTT mit Extrakt aus <i>Cortex C. cassiae</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glucosesenkender Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinotrope Effekte • Keine hypoglykämischen Effekte bei Ratten beobachtet • <i>C. cassia</i> in diesen Untersuchungen stärkere insulin-ähnliche Effekte als <i>C. ceylanicum</i> • Antidiabetisches Potential
Kim et al. 2006	db/db Mäuse (C57BL/Ksj)	Wässriger Extrakt (<i>Cortex C. cassiae</i>); Dauer der Verabreichung: 6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung des Gewichtes • Dosisabhängige Senkung der Glucosespiegel (nüchtern u. postprandial) • Anstieg der Insulinspiegel und HDL-Cholesterol • Senkung von Gesamtcholesterol, Triglyceriden, und intestinaler α-Glucosidase Aktivität 	Regulierender Einfluss auf Blutglucosespiegel und Lipide durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung der Insulinsensitivität ○ Erhöhung der Insulinsekretion ○ Verzögerung der Resorption von Kohlenhydraten aus dem Darm

	Versuchstiere	Zimtzubereitung	Ergebnis	Fazit/ Hypothesen
Kwon et al. 2006	STZ behandelte und unbehandelte Mäuse	Wässriger Extrakt aus <i>Cortex C. cassiae</i> ; Dauer der Verabreichung: 7 Tage	Einfluss von Zimtextrakt auf STZ-Mäuse: <ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängige Senkung der Glucosespiegel • Dosisabhängiger Anstieg der Insulinspiegel Einfluss von Zimtextrakt auf unbehandelte Mäuse: <ul style="list-style-type: none"> • keine Senkung der Glucosespiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • Zimtextrakt protektiv gegenüber STZ induzierten β-Zellschädigungen
Kannappan et al. 2006	Ratten (fructoseangereicherte oder normale Nahrung)	Wässriger Extrakt aus <i>Cortex C. ceylanici</i> ; Dauer der Verabreichung: 45 Tage	Einfluss von Zimtextrakt auf mit Fructose gefütterte Ratten: <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Werte für Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, glykiertes Hämoglobin, HOMA-Index und Glucosetoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung von Glucosetoleranz und Insulinsensitivität

Tabelle 43-A: Placebokontrollierte, doppelblinde Interventionsstudien zur Wirkung von Zimt bei Diabetes mellitus

	Zahl der Probanden	Prüfpräparat	Dauer Interventionsphase	Zielvariablen	Ergebnisse
Khan et al. 2003	60	1 g, 3 g oder 6 g Zimtpulver*; (500 mg Zimtpulver*/Kapsel)	40 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-glucose • Gesamt-cholesterol • LDL-Cholesterol • HDL-Cholesterol • Triglyceride 	<ul style="list-style-type: none"> • Senkung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchtern-glucose (18-29 %), ○ Triglyceride (23-30 %) ○ Gesamtcholesterol (12-26 %) ○ LDL-Cholesterol in 3 g- und 6 g-Gruppe (7-27 %) ○ HDL-Cholesterol in 3 g-Gruppe
Vanschoonbeek et al. 2006	25	1,5 g Zimtpulver*; (500 mg Zimtpulver*/Kapsel)	6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-glucose • Nüchterninsulin • HbA_{1c} • Insulinresistenz (HOMA-IR, ISComp, OGIS) • Gesamt-cholesterol • LDL-Cholesterol • HDL-Cholesterol • Triglyceride 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikante Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchtern-glucose ○ Nüchterninsulin ○ Insulinresistenz • Leichte Zunahme des HbA_{1c}-Wertes • Keine signifikanten Veränderungen der Lipidwerte
Mang et al. 2006	65	336 mg wässriger Zimtextrakt* entspr. 3 g Zimtpulver*; (112 mg Zimtextrakt*/Kapsel)	4 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} • Nüchtern-glucose • Nüchterninsulin • HOMA-IR • Gesamt-cholesterol • LDL-Cholesterol • HDL-Cholesterol • Triglyceride • Adiponektin • Resistin • Gerinnungsparameter • Leberwerte 	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Senkung der Nüchtern-glucose (10,3 ± 13,2 %) • Keine signifikanten Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA_{1c} ○ Nüchterninsulin ○ HOMA-IR ○ Lipidwerte ○ Adiponektin ○ Resistin ○ Gerinnungsparameter ○ Leberwerte

* Es handelte sich hierbei um Zubereitungen aus *Cinnamomum cassia*.

A.4 FALLZAHLSCHÄTZUNG

Da zum Zeitpunkt der Fallzahlschätzung⁶¹ lediglich Ergebnisse aus einer Humanstudie zum Einfluss von Zimt auf den Nüchternglucosespiegel bei Typ-2-Diabetikern [Khan et al. 2003], aber keinerlei Daten zur Wirkung von Zimt auf den HbA_{1c}-Wert vorlagen, wurde als entsprechender Ersatzparameter für die Fallzahlberechnung der Nüchternglucosewert herangezogen. Da zwischen der Konzentration des HbA_{1c}-Wertes und dem mittleren Blutglucosespiegel der letzten 8-12 Wochen ein linearer Zusammenhang besteht [Rohlfing et al. 2002], erschien die Wahl dieses Ersatzparameters als vertretbar. Bei der o.g. Humanstudie handelte es sich um eine Interventionsstudie aus Pakistan, in der der Effekt von Zimtpulver auf die Nüchternglucosespiegel bei Typ-2-Diabetikern untersucht wurde [Khan et al. 2003]. In dieser Untersuchung sanken in der Verumgruppe die Nüchternglucosespiegel während der vierzigtägigen Einnahme einer vergleichbaren Zimtmenge (3 g Zimtpulver/Tag) im Mittel von $11,4 \pm 1,2$ mmol/l auf $9,4 \pm 1,1$ mmol/l ab, was einer Abnahme von 18 % entsprach. In der Placebogruppe war ein Anstieg der durchschnittlichen Nüchternglucosewerte von $12,4 \pm 1,0$ mmol/l auf $12,7 \pm 1,0$ mmol/l zu verzeichnen [Khan et al. 2003].

Zur Fallzahlberechnung wurde davon ausgegangen, dass ein Unterschied von 2,3 mmol/l ($\Delta=2,3$ mmol/l) zwischen Verum und Placebo bezüglich der Veränderungen des Glucosespiegels im Verlauf der Interventionsphase als klinisch relevant anzusehen ist. Der Unterschied von 2,3 mmol/l berechnete sich aus den Differenzen, die Khan et al. [2003] während der Interventionsphase jeweils in der Verum- und Placebogruppe ermittelten (Verum: $11,4$ mmol/l – $9,4$ mmol/l = $2,0$ mmol/l; Placebo: $12,4$ mmol/l – $12,7$ mmol/l = $-0,3$ mmol/l). Zur Abschätzung der Standardabweichung der Differenzen wurde angenommen, dass die Korrelation zwischen erster und zweiter Messung mindestens 0,5 beträgt, so dass die Standardabweichung mit etwa 1,2 angegeben werden kann. Die resultierende Effektgröße betrug $\delta=1,917$. Für die vorliegende Studie wurde allerdings davon ausgegangen, dass bereits eine Effektgröße von $\delta=1$ mit einer Power von 90 % nachgewiesen werden soll, da die Probanden in der zitierten Studie von Khan et al. [2003] sehr hohe Glucosespiegel aufwiesen und daher in der durchzuführenden Untersuchung ein geringerer Effekt zu erwarten ist. Danach ergab sich eine Mindestzahl von 23 Probanden pro Gruppe. Um unvorhersehbare Unwägbarkeiten (z.B. nachträgliches Eintreten eines Ausschlusskriteriums, Rücknahme der Probandeneinwilligung, Krankenhausaufenthalt) ausgleichen zu können, wurde eine Drop-out-Rate von 20 % berücksichtigt. Da im Vergleich zu den Nüchternglucosespiegeln für die Veränderungen der HbA_{1c}-Werte ein geringerer Unterschied Δ und damit eine geringere Effektgröße δ zwischen Verum und Placebo zu erwarten war, wurde die errechnete Gruppengröße zusätzlich aufgestockt.

⁶¹ Die Fallzahlschätzung soll sicherstellen, dass ein bestimmter (relevanter) Effekt $\delta = \Delta/\sigma$ mit einer Power von $1-\beta$ (z.B. 90 %) und mit einem Signifikanzniveau α (z.B. 0,05) mit den festgelegten Stichprobenumfängen statistisch abgesichert werden kann [Lehmacher 2005, S. 13, elektron. Pub.].

A.5 CHARAKTERISIERUNG DES ZIMTEXTRAKTES „TC 112“

Beschreibung des wässrigen Zimtextraktes „TC 112“

Bei dem in den Zimtkapseln verwendeten Extrakt handelte es sich um einen *Trockenextrakt aus Zimtrinde*. Als Ausgangsdroge wurde *Cortex Cinnamomi cassiae* verwendet. Das Auszugsmittel war Trinkwasser. Die fertige Extraktzubereitung enthielt als technischen Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose im Verhältnis 1:1. Das durchschnittliche *native Droge-Extrakt-Verhältnis* (DEV nativ) betrug 20:1, das Verhältnis Droge zu Extraktzubereitung damit 10:1. Bei dem Trockenextrakt aus Zimtrinde handelte es sich um ein hellbraunes bis rötlich-braunes Pulver.

Nomenklatur

Stammpflanze:	<i>Cinnamomum cassia</i> BLUME
Verwendete Drogenteile:	Rinde
Bezeichnung der Droge:	Cinnamomi Cortex
Bezeichnung der Zubereitung:	Trockenextrakt aus Zimtrinde (DEV nativ = 20:1)
Auszugsmittel:	Trinkwasser

Ausgangsdroge Zimtrinde (Cinnamomi Cortex)

Als Ausgangsmaterial wurde für die Herstellung des *Trockenextraktes aus Zimtrinde* die geschnittene Rinde der Zimart *Cinnamomum cassia* verwendet. Die eingesetzte Zimtrinde wurde in der Region Südchina kultiviert (kontrollierter Anbau). Es handelte sich nicht um die übliche Handelsware variierender Herkunft.

Vor ihrer Verwendung für die Herstellung des Zimtextraktes wurde die Qualität der Ausgangsdroge gemäß einer hauseigenen Spezifikation des Extraktherstellers geprüft und aufgrund der Erfüllung der geforderten Qualitätskriterien für die Produktion freigegeben. Zu den relevanten Freigabekriterien zählten folgende Prüfungen:

- Makroskopische Prüfung
- Prüfung auf besondere Verunreinigungen (Schwermetalle, Aflatoxine, Pestizide). Geprüft wurde auf solche Verunreinigungen, die anhand von Literatur und Erfahrungen in Teedrogen zu erwarten sind. Gefordert war die Einhaltung der Grenzwerte der jeweils gültigen Verordnung.
- Identitätsprüfung
- Gehaltsprüfung. Gefordert wurde ein Extraktivstoffgehalt in Heißwasser von 4 %.

Herstellung der Extraktzubereitung

Die Herstellung des Zimtextraktes erfolgte nach einem standardisierten und validierten Verfahren unter GMP-Bedingungen.

Die Zimtrinde wurde auf eine Schnittgröße von 8 – 10 mm zerkleinert. Für die Extraktion wurde 1 Teil Droge mit durchschnittlich 16 Teilen Wasser versetzt. Es erfolgte eine mehrstufige, erschöpfende

Perkolation mit Heißwasser bei 80°C. Nach Filtration über Filtersiebe wurde das Perkolat über einen Dünnschicht-/ -Dünnschichtverdampfer bei 55°C und im Vakuum bei 150 mbar schonend zu einem Spissumextrakt (Dickextrakt) eingeeengt. Der so erhaltene Spissumextrakt wurde anschließend homogenisiert und einer speziellen Nachbehandlung mit Wasser und Wasserdampf, wodurch unerwünschte Substanzen wie ätherische Ölverbindungen, Zimtaldehyde oder Coumarine nahezu vollständig entfernt wurden und zugleich eine keimreduzierende Behandlung des Spissumextraktes erfolgte. Anschließend wurde in den Spissumextrakt als Trockenhilfsstoff mikrokristalline Cellulose in einem definierten Verhältnis eingerührt. Der homogene Trocknungsansatz wurde auf einem Vakuumbandrockner bei 45-55°C getrocknet. Es resultierte ein Trockenextrakt mit einer maximalen Restfeuchte von 5 %. Im Anschluss wurde die Extraktzubereitung entsprechend der vorgegebenen Korngrößenspezifikation (95 % < 0,315 mm) gemahlen und gesiebt. Für die Herstellung von 112 mg wässrigen Zimtextrakt wurden 1000 mg *Cortex Cinnamomi cassiae* eingesetzt.

Im Rahmen der Qualitätskontrolle wurden während des Herstellungsprozesses verschiedene Inprozesskontrollen (u.a. Temperatur, Extraktivstoffgehalt, chemisch-analytische Prüfung des Spissumextraktes) durchgeführt, die vom Extraktersteller nicht näher beschrieben wurden.

Die abschließende Qualitätsprüfung und Freigabe des wässrigen Zimtextraktes erfolgte gemäß der Spezifikation des Zimt-Spezialextraktes „TC 112“ durch den Extraktersteller. Folgende relevanten Qualitätskriterien wurden getestet:

- Eigenschaften: hellbraunes bis rötlich-braunes Pulver
- Korngröße des Pulvers: mind. 95 % < 0,315 mm
- Trocknungsverlust [%] nach Ph.Eur. (Monographie Extrakte): max. 5 %
- Identitätsprüfungen (auf 2 verschiedene Stoffgruppen): die Ergebnisse der beiden Methoden mussten den jeweils vorgegebenen charakteristischen Chromatogrammen entsprechen
 1. DC-Fingerprintchromatogramm auf polare Inhaltsstoffe nach einer Methode des Extrakterstellers
 2. HPLC-Fingerprintchromatogramm von Zimt-Inhaltsstoffen nach der Methode von Ehlers et al. 1995
- Gehaltsbestimmung Zimtsäure: ca. 0,4 %
- Reinheitsprüfungen:
 - Gehalt an Coumarinen mittels HPLC-Methode nach Ehlers et al. 1995: max. 0,1 %
 - Gehalt an Zimtaldehyd mittels HPLC-Methode nach Ehlers et al. 1995: max. 0,1 %
 - Gehalt an ätherischen Ölen [V/m] nach Ph.Eur.: max. 0,1 %
- Mikrobiologische Untersuchung nach Ph.Eur. (2.6.12/ 2.6.13): gefordert war die Einhaltung der Grenzwerte der jeweils gültigen Version.

Schematische Darstellung des Herstellungsverfahrens

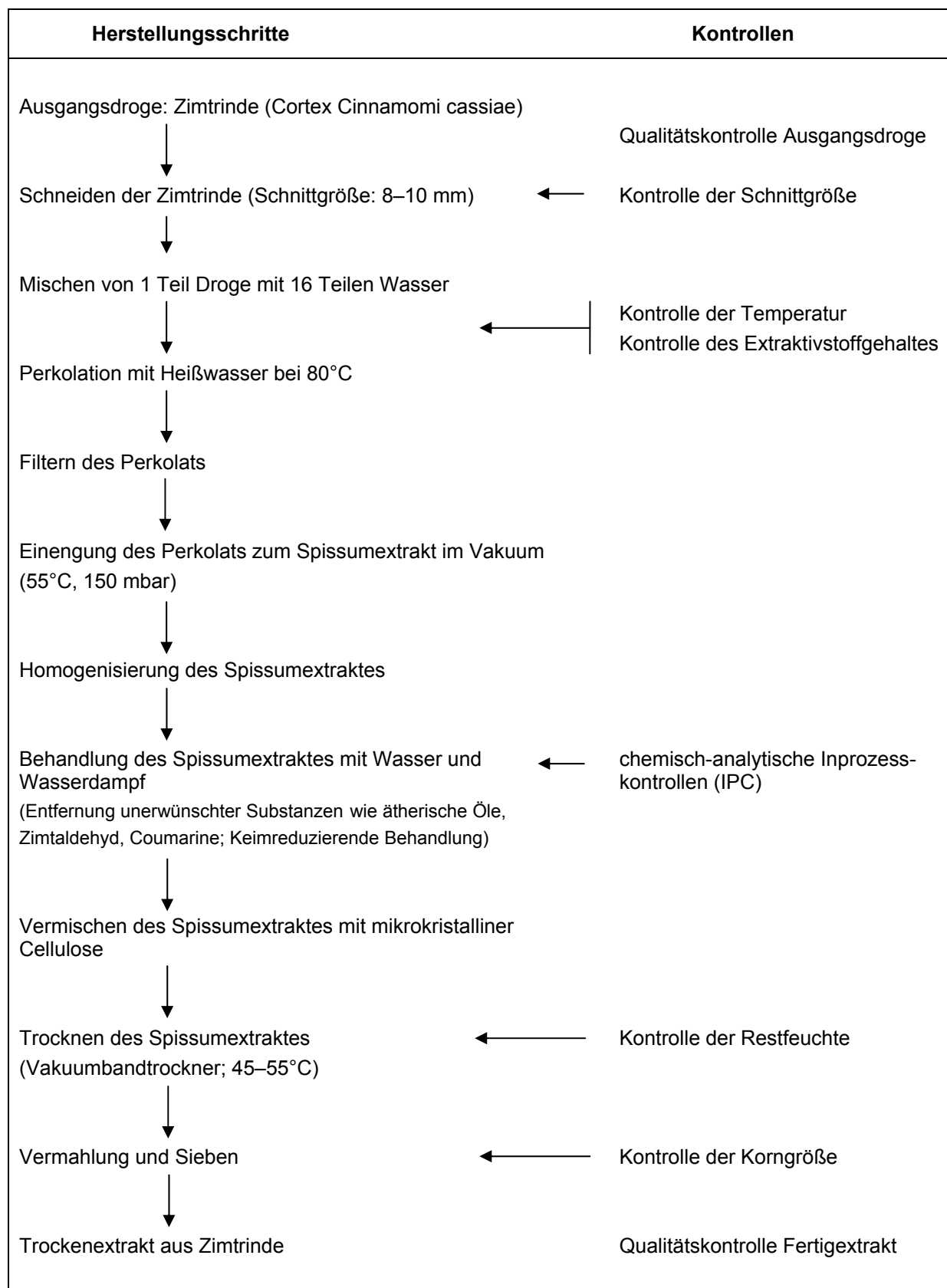


Abbildung 18-A: Schematische Darstellung des Herstellungsverfahrens

A.6 TESTPRINZIPE DER ANALYSENMETHODEN

A.6.1 GLYKIERTES HÄMOGLOBIN (HbA_{1c}-WERT)

Bei der Methode zur Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes handelte es sich um einen turbidimetrischen immunologischen Inhibierungsassay (TINIA) für hämolysiertes Vollblut, die mit den IFCC-Standards und Referenzmethoden übereinstimmt. Mit dieser Methode werden alle am N-Terminus der β-Kette glykierten Hämoglobinvarianten, deren vom Antikörper erkannte Region identisch zum HbA_{1c} ist, erfasst. Somit ist die Bestimmung der Stoffwechsellage von Diabetespatienten mit Hämoglobinopathien und Urämie möglich.

Das HbA_{1c} aus der Probe bildet mit dem zugegebenen HbA_{1c}-Antikörper⁶² einen löslichen Antigen-Antikörper-Komplex. Die für den HbA_{1c}-Antikörper spezifische Bindungsstelle ist am HbA_{1c}-Molekül nur einfach vorhanden, weshalb sich keine komplexeren Strukturen ausbilden. Im Anschluss an die Antigen-Antikörper-Reaktion erfolgt die Zugabe von Polyhaptenen, die mit den überschüssigen HbA_{1c}-Antikörpern einen **unlöslichen Antikörper-Polyhaptent-Komplex** bilden. Dieser Komplex wird turbidimetrisch gemessen.

Zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration wurde das aus der hämolysierten Probe freigesetzte Hämoglobin in ein Derivat mit einem charakteristischen Spektrum überführt und anschließend bichromatisch gemessen.

Die Werte wurden nach der IFCC standardisierten Methode ermittelt. Die Transformation dieser Werte in die den Standards der DCCT/NGSP entsprechenden Werte erfolgte mit folgender Formel:

$$\% \text{ HbA}_{1c} = 87,6 \times \frac{\text{HbA}_{1c} \text{ [g/dl]}}{\text{Hb [g/dl]}} + 2,27$$

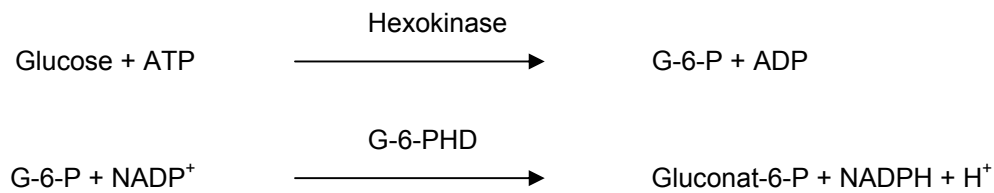
A.6.2 NÜCHTERNGLUCOSE

Die Bestimmung von Glucose im Plasma erfolgte mit Hilfe der Hexokinase-Methode (enzymatischer Farbtest) [Schmidt 1961]. Diese Methode findet auch als Referenzmethode Verwendung.

Hexokinase (HK) katalysiert die Phosphorylierung von Glucose durch ATP, wobei Glucose-6-Phosphat (G-6-P) und ADP entstehen. Glucose-6-Phosphat wird in Anwesenheit von NADP⁺ durch das Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) zu Gluconat-6-Phosphat oxidiert. NADP⁺ wird dabei zu NADPH + H⁺ reduziert. Die Konzentration des gebildeten NADPH ist direkt proportional

⁶² Der in diesem Testverfahren verwendete HbA_{1c}-Antikörper wird vom Hersteller in der Gebrauchsanweisung mit dem speziellen Begriff „Anti-HbA_{1c}-Antikörper“ bezeichnet.

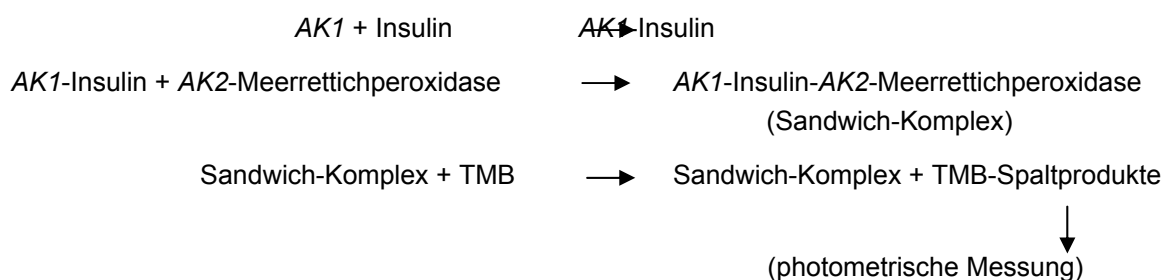
zur Glucosekonzentration und wird photometrisch durch Messung der Extinktionszunahme bei 340 nm bestimmt.



A.6.3 INSULIN

Insulin wurde im Serum mittels „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) bestimmt, der auf einem enzymatisch verstärkten „one-step“-Assay nach der Sandwich-Methode⁶³ basiert.

Das in der Probe enthaltene Insulin reagiert mit den Insulin-Antikörpern⁶⁴ (AK1), die auf einem Träger fixiert sind, zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Anschließend wird die Probe mit einem zweiten Insulin-Antikörper (AK2), der an das Enzym Meerrettichperoxidase gekoppelt ist, inkubiert. Dieser zweite Insulin-Antikörper bindet ebenfalls an Insulin, wodurch es zur Bildung eines Sandwich-Komplexes mit der Trägermembran kommt. Nach dem Abspülen des überschüssigen zweiten Insulin-Antikörpers wird dem Sandwich-Komplex ein geeignetes Substrat (Tetramethylbenzidin [TMB]) zugesetzt, das dann von dem an den Sandwich-Komplex gebundenen Enzym umgesetzt wird. Der Grad der enzymatischen Umsetzung des Substrates wird nach Zusatz einer Stopp-Lösung (Schwefelsäure) photometrisch durch Zweiwellenlängen-Absorptionsmessung bei 450 und 620 nm ermittelt. Die gemessene Absorption ist direkt proportional zur Konzentration des vorhandenen Insulins. Mit Hilfe einer Reihe von Insulin-Standards wird eine Standardkurve erstellt, wobei die Absorptionen gegen die Insulin-Konzentrationen aufgetragen werden, so dass sich daraus die Insulin-Konzentrationen der Proben errechnen lassen.



⁶³ Arbeitet ein Test mit 2 verschiedenen Antikörpern, spricht man von Sandwich-Methode. Der zweite Antikörper kann sich entweder gegen das Antigen oder gegen den ersten Antikörper richten. [Dörner 2003, S.56]

⁶⁴ Der in diesem Testverfahren verwendete Insulin-Antikörper wird vom Hersteller in der Gebrauchsanweisung mit dem speziellen Begriff „Anti-Insulin-Antikörper“ bezeichnet.

A.6.4 INSULINRESISTENZ (HOMA-Index HOMA-IR)

Für die quantitative Erfassung der Insulinresistenz wurde der HOMA-Index nach folgender Formel [Matthews et al. 1985] berechnet:

$$\text{HOMA-Insulinresistenz (HOMA-IR)} = \frac{\text{Nüchternnglucose [mmol/l]} \times \text{Nüchterninsulin [\mu U/ml]}}{22,5}$$

Die Beurteilung für das Vorliegen einer Insulinresistenz anhand des HOMA-Indexes basierte in unserer Studie auf dem von Stern et al. [2005] entwickelten Entscheidungsmodell (Sensitivität⁶⁵: 77,0%, Spezifität⁶⁶: 88,4 %). Demnach galten alle Personen, bei denen eines der folgenden Kriterien zutraf, als insulinresistent:

1. HOMA-IR > 4,65 oder
2. HOMA-IR > 3,60 und BMI > 27,5 kg/m²

A.6.5 BESTIMMUNG DER ADIPOZYTOKINE ADIPONEKTIN UND RESISTIN

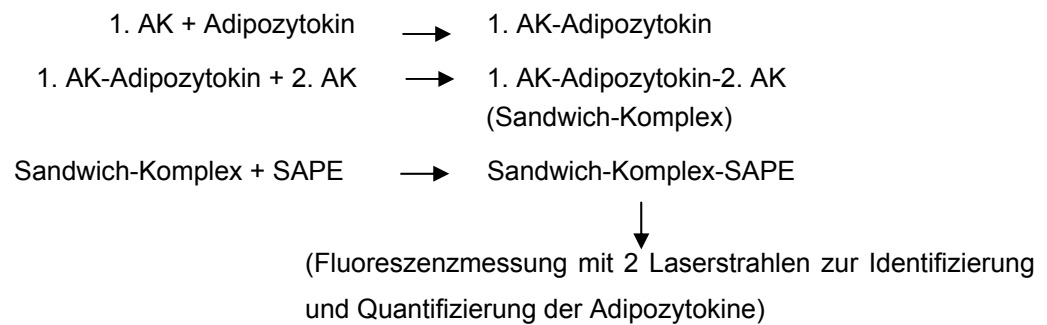
Die analytische Bestimmung der beiden Adipozytokine Adiponektin und Resistin erfolgte mit einem gemeinsamen Testkit. Bei dem Testverfahren handelt es sich um einen Fluoreszenzimmunoassay nach der Sandwich-Methode.

Im ersten Schritt reagieren die in der Probe enthaltenen Adipozytokine Adiponektin und Resistin mit den auf Mikrokügelchen fixierten Antikörpern (1. AK) zu den entsprechenden Antigen-Antikörper-Komplexen. Dabei ist jedes Mikrokügelchen mit einem entsprechenden Antikörper, der entweder spezifisch gegen Adiponektin oder gegen Resistin gerichtet ist, kovalent konjugiert. Die Mikrokügelchen (5,6 µm) bestehen aus Polystyrol und sind je nach zu bestimmenden Analyten individuell mit zwei verschiedenen fluoreszierenden Stoffen in jeweils unterschiedlichen Mischungsverhältnissen eingefärbt. Nach einer Auswaschphase zur Entfernung von nichtgebundenem Protein wird die Probe mit weiteren Antikörpern (2. AK) inkubiert, die sich jeweils spezifisch gegen ein weiteres Epitop des entsprechenden Adipozytokins richten und zusätzlich eine Bindungsstelle für das Detektionssubstrat besitzen. Durch die Bindung dieses zweiten Antikörpers an das jeweilige spezifische Adipozytokin entsteht ein sog. Sandwich-Komplex. Nach einer weiteren Auswaschphase wird das fluoreszierende Detektionsmittel Streptavidin-Phycoerythrin (SAPE) zugegeben, das seinerseits an den zweiten Antikörper des Sandwich-Komplexes binden kann. Die Identifizierung der einzelnen Adipozytokine erfolgt mithilfe der unterschiedlich gefärbten Mikrokügelchen. Die Gehaltsbestimmung basiert auf der Fluoreszenzmessung des an den Sandwich-Komplex gebundenen Detektionsmittels SAPE und erfolgt mittels Kalibration.

⁶⁵ Unter Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass eine exponierte bzw. erkrankte Person als exponiert bzw. erkrankt erkannt wird [Harms 1998, S. 65, Schneider 1997, S. 317].

⁶⁶ Unter Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht exponierte Person als nicht exponiert erkannt wird [Schneider 1997, S. 317].

Um gleichzeitig verschiedene Adipozytokine in einer Probe analysieren zu können, wurde folgende Technologie entwickelt. Die Mikrokügelchen besitzen für jeden zu bestimmenden Analyten eine eigene Farbe mit unterschiedlicher Fluoreszenzintensität (Farbcode). Zusätzlich wird jeder Sandwich-Komplex mit einem fluoreszierenden Detektionsmittel markiert. Die Mikrokügelchen strömen so durch das Analysegerät, dass jedes Kügelchen einzeln von zwei Laserstrahlen erfasst wird. Dabei identifiziert ein Laserstrahl anhand der verschiedenen Fluoreszenzintensitäten die Farbe des Mikrokügelchens und ermöglicht somit die Klassifizierung des entsprechenden Adipozytokins. Der zweite Laserstrahl erfasst das Detektionsmittel, wodurch die Menge des zu bestimmenden Adipozytokins quantifiziert werden kann.



A.7 STUDIENKOLLEKTIV

A.7.1 STUDIENAUSSCHLUSS

Tabelle 44-A: Art der Umstellung der antihyperglykämischen Therapie während der Interventionsphase

Anzahl Probanden	Gruppenzugehörigkeit	Art der Umstellung der Therapie mit Antidiabetika
5 1	Verum Placebo	Erhöhung der Dosierung
2	Verum	Erniedrigung der Dosierung
1 1	Verum Placebo	Umstellung auf andere Arzneistoffgruppe (Sulfonylharnstoff auf Sulfonylharnstoffanalogon)
1	Verum	Therapieumstellung auf Insulin
1	Placebo	Absetzen der oralen Antidiabetika direkt nach Beginn der Interventionsphase (ohne Rücksprache mit dem Arzt)
1 3	Verum Placebo	unterschiedliche Einnahme der Antidiabetika am Morgen vor der Blutabnahme zu t0 und t4

A.7.2 GENETISCHE DISPOSITION DES TYP-2-DIABETES

Die Frage nach einer positiven Familienanamnese (Verwandtschaft ersten Grades) wurde von 46,8 % (29) der Probanden bejaht. Davon waren bei 37,1 % (23) der Probanden die Eltern ebenfalls an Typ-2-Diabetes erkrankt, wobei in der Mehrzahl der Fälle die Mütter von der Diabeteserkrankung betroffen waren (Tabelle 45-A). Verum- und Placebogruppe unterschieden sich in Bezug auf die Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Verwandten ersten Grades nicht statistisch signifikant ($p=1,000$, exakter Test nach Fisher, 2-seitig).

Tabelle 45-A: Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Eltern und Geschwistern nach Familienanamnese im Studienkollektiv, in der Verum- und Placebogruppe zu t0

bei Verwandten ersten Grades	Gesamtkollektiv (n = 62)		Verum (n = 31)		Placebo (n = 31)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Kein bekannter Typ-2-Diabetes	33	53,2	16	51,6	17	54,8
bekannter Typ-2-Diabetes gesamt	29	46,8	15	48,4	14	45,2
Eltern	23	37,1	12	38,7	11	35,5*
Vater	5	8,1	4	12,9	1	3,2*
Mutter	17	27,4	8	25,8	9	29,0*
Beide Elternteile	1	1,6	---	---	1	3,2*
Eltern und Geschwister	5	8,1	3	9,7	2	6,5*
Vater und Geschwister	1	1,6	---	---	1	3,2*
Mutter und Geschwister	4	6,5	3	9,7	1	3,2*
Geschwister	1	1,6	---	---	1	3,2

* Aufgrund von Rundungsfehlern weicht die Summe der einzelnen Prozentsätze vom Gesamtwert 100,0 % ab.

A.7.3 ANTIHYPERGLYKÄMISCHE THERAPIEFORMEN

Tabelle 46-A: Anteil der einzelnen Therapieformen an der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes im Studienkollektiv, in der Verum- und Placebogruppe

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)**	n	(%)**
Basistherapie (Ernährung/ Bewegung)	15	23,1	8	24,2	7	21,9
Biguanide/ Metformin*	18	27,7	11	33,3	7	21,9
Sulfonylharnstoffe*	8	12,3	3	9,1	5	15,6
Sulfonylharnstoff-Analoga* (Glinidine)	3	4,6	1	3,0	2	6,3
Thiazolidindione* (Glitazone)	1	1,5	1	3,0	---	---
Kombinationstherapie 1 (Metformin mit Sulfonyl- harnstoff oder -Analoga)	16	24,6	7	21,2	9	28,1
Kombinationstherapie 2 (Kombination von anderen, nicht unter Kombinations- therapie 1 genannten oralen Antidiabetika)	4	6,2	2	6,1	2	6,3

* Die hier vorgenommenen Einteilung in die verschiedenen Arzneistoffgruppen erfolgte gemäß der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Code)⁶⁷ der WHO.

** Aufgrund von Rundungsfehlern weicht die Summe der einzelnen Prozentsätze vom Gesamtwert 100,0 % ab.

A.7.4 NICHTMEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN ZUR BEHANDLUNG DES TYP-2-DIABETES

Tabelle 47-A zeigt die Anzahl der Probanden, die im Rahmen ihrer Diabetesbehandlung nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Ernährungs- und Bewegungstherapie, Schulungen sowie Lebensstilveränderungen anwendeten bzw. lediglich oralen Antidiabetika einnahmen.

Tabelle 47-A: Anwendung nichtmedikamentöser Maßnahmen im Studienkollektiv, in der Verum- und Placebogruppe zu t0

Maßnahmen	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nichtmedikamentös	48	73,8	23	69,7	25	78,1
Nur orale Antidiabetika	17	26,2	10	30,3	7	21,9

⁶⁷ Bei der ATC-Klassifizierung handelt es sich um eine internationale Klassifikation von Wirkstoffen durch die WHO. In der ATC-Klassifikation werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Mit Hilfe des ATC-Codes lässt sich u.a. die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen hinsichtlich ihres Wirkprinzips feststellen.

Wie aus Tabelle 48-A ersichtlich, führte die Mehrheit der Studienteilnehmer (60,4 %) eine Bewegungstherapie durch, gefolgt von Schulungen und der Verwendung von Diätprodukten mit jeweils 39,9 %. Zwischen den beiden Subgruppen ergaben sich bezüglich der einzelnen Maßnahmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 48-A: Anwendung der verschiedenen nichtmedikamentösen Maßnahmen vor Studienbeginn im Studienkollektiv, in der Verum- und Placebogruppe

	Gesamtkollektiv (n = 48)		Verum (n = 23)		Placebo (n = 25)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gewichtsreduktion						
Ja	16	33,3	7	30,4	9	36,0
Nein	32	66,7	16	69,6	16	64,0
Diabetesgerechte Ernährung ⁶⁸						
Ja	18	37,5	10	43,5	8	32,0
Nein	30	62,5	13	56,5	17	68,0
Verwendung von Diätprodukten						
Ja	19	39,6	7	30,4	12	48,0
Nein	29	60,4	16	69,6	13	52,0
Bewegungstherapie						
Ja	29	60,4	16	69,6	13	52,0
Nein	19	39,6	7	30,4	12	48,0
Schulungen						
Ja	19	39,6	8	34,8	11	44,0
Nein	29	60,4	15	65,2	14	56,0

Während die Mehrheit der Frauen (57,1 %) an Schulungen teilnahm (Männer 32,4 %), stand bei Männern die Bewegungstherapie (67,6 %) im Vordergrund. Die Bewegungstherapie stellte bei Frauen (42,9 %) die zweithäufigste Maßnahme dar gefolgt von diabetesgerechter Ernährung (41,2 %). Bei Männern bildeten die Gewichtsreduktion und die Verwendung von Diätprodukten mit jeweils 41,2 % die nächst häufigsten Maßnahmen (Tabelle 49-A). Insgesamt lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der einzelnen nichtmedikamentösen Maßnahmen zwischen den geschlechtsspezifischen Subkollektiven vor.

⁶⁸ Der Begriff „diabetesgerechte Ernährung“ steht hier für die Grundprinzipien der Ernährung für Diabetiker, die grundsätzlich auch für die Allgemeinbevölkerung im Rahmen einer gesunden Ernährung gelten. Die Kost des Diabetikers sollte ausgewogen und vollwertig sein. Dies umfasst u.a. eine bedarfsgerechte Energiezufuhr, einen Kohlenhydratanteil von 45–60 Energieprozent, die Begrenzung der Fettaufnahme auf ca. 30 Energieprozent, eine Reduzierung der gesättigten Fettsäuren, eine Proteinaufnahme zwischen 10-20 Energieprozent, den Verzehr ballaststoffreicher Lebensmittel und Lebensmittel mit niedrigem glykämischen Index sowie die Einschränkung des Alkoholgenusses [Hahn et al. 2005, S. 354-355].

Tabelle 49-A: Anwendung der verschiedenen nichtmedikamentösen Maßnahmen vor Studienbeginn im Studienkollektiv, bei den Männern und Frauen

	Gesamtkollektiv (n = 48)		Männer (n = 34)		Frauen (n = 14)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gewichtsreduktion						
Ja	16	33,3	14	41,2	2	14,3
Nein	32	66,7	20	58,8	12	85,7
Diabetesgerechte Ernährung						
Ja	18	37,5	12	35,3	6	41,2
Nein	30	62,5	22	64,7	8	48,8
Verwendung von Diätprodukten						
Ja	19	39,6	14	41,2	5	35,7
Nein	29	60,4	20	58,8	9	64,3
Bewegungstherapie						
Ja	29	60,4	23	67,6	6	42,9
Nein	19	39,6	11	32,4	8	57,1
Schulungen						
Ja	19	39,6	11	32,4	8	57,1
Nein	29	60,4	23	67,6	6	42,9

A.7.5 HYPERTONIE

Die **Prävalenz** der Hypertonie in unserem Studienkollektiv ist in Tabelle 50-A dargestellt.

Tabelle 50-A: Prävalenz der Hypertonie im Studienkollektiv, der Verum- und Placebogruppe zu t0

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*
Nicht-Hypertoniker	9	13,8	3	9,1	6	18,8
Hypertoniker gesamt	56	86,1	30	90,9	26	81,3
Erhöhte Blutdruckwerte, keine Einnahme von Antihypertonika	24	36,9	2	6,1	3	9,4
Erhöhte Blutdruckwerte und Einnahme von Antihypertonika	27	41,5	16	48,5	8	25,0
normale Blutdruckwerte und Einnahme von Antihypertonika	5	7,7	12	36,4	15	46,9

* Aufgrund von Rundungsfehlern weicht die Summe der einzelnen Prozentsätze vom Gesamtwert 100,0 % ab.

Die **Anzahl** an Probanden, die mit Antihypertonika behandelt wurden, ist in Tabelle 51-A aufgelistet.

Tabelle 51-A: Anteil an Studienteilnehmern, die Antihypertonika einnahmen

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Behandlung mit Antihypertonika	32	49,2	14	42,4	18	56,2
Keine Behandlung mit Antihypertonika	33	50,8	19	57,6	14	43,8

Bezüglich der medikamentösen antihypertensiven Behandlung waren im Studienkollektiv verschiedene Therapieformen vorzufinden. Die häufigste Behandlungsform stellte in der Verumgruppe die Monotherapie mit ACE-Hemmern (35,7 %) dar, gefolgt von der Monotherapie mit β -Rezeptorenblockern (14,3 %) und der Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid (14,3 %). In der Placebogruppe bildete die Monotherapie mit ACE-Hemmern (27,8 %) die größte Therapiegruppe vor der Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid (16,7 %).

A.7.6 DYSLIPIDÄMIE

Wie in Tabelle 52-A dargestellt, waren 96,9 % aller Studienteilnehmer (Verumgruppe 97,0 %, Placebogruppe 96,9 %) der Kategorie „Probanden mit Dyslipidämie“ zuzuordnen. In der Verumgruppe stellten die Probanden, bei denen lediglich die LDL-Cholesterolspiegel erhöht waren, mit 51,5 % die größte Gruppe dar, gefolgt von der Gruppe der Probanden, bei denen verschiedene Lipidwerte erhöht waren. In der Placebogruppe bildeten die Probanden, die gleichzeitig erhöhte Werte für verschiedene Lipidparameter aufwiesen, den größten Anteil (46,9 %), gefolgt von der Subgruppe mit erhöhten LDL-Cholesterolverwerten (43,8 %). Für die beiden Subgruppen Verum und Placebo ergaben sich bezüglich des Anteils an Probanden mit verschiedenen Dyslipidämieformen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,655$, U-Test nach Mann-Whitney).

Tabelle 52-A: Prävalenz der Dyslipidämie im Studienkollektiv, der Verum- und Placebogruppe zu t0

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)*	n	(%)*	n	(%)
Probanden ohne Dyslipidämie	2	3,1	1	3,0	1	3,1
Probanden mit Dyslipidämie	63	96,9	32	97,0	31	96,9
Verschiedene Lipidwerte erhöht	29	44,6	14	42,4	15	46,9
HDL-Cholesterol erniedrigt	1	1,5	1	3,0	---	---
Triglyceride erhöht	1	1,5	---	---	1	3,1
LDL-Cholesterol erhöht	31	47,7	17	51,5	14	43,8
normale Lipidwerte und Einnahme von Lipidsenkern	1	1,5	---	---	1	3,1

* Aufgrund von Rundungsfehlern weicht die Summe der einzelnen Prozentsätze vom Gesamtwert 100,0 % ab.

Tabelle 53-A zeigt die **Anzahl** an Probanden, die Serumlipidsenker einnahmen.

Tabelle 53-A: Anteil an Studienteilnehmern, die Serumlipidsenker einnahmen

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Behandlung mit Serumlipidsenkern	13	20,0	4	12,1	9	28,1
Keine Behandlung mit Serumlipidsenkern	52	80,0	29	87,9	23	71,9

A.7.7 METABOLISCHES SYNDROM

Zur Beurteilung der Prävalenz des metabolischen Syndroms im Studienkollektiv wurden die Diagnosekriterien der IDF [IDF 2005a, Grundy et al. 2005] herangezogen, da diese aufgrund der starken Gewichtung der Adipositas, die vermutlich eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung einer Insulinresistenz spielt [Eckel et al. 2005], für die Einstufung von Diabetikern am besten geeignet scheint. Zudem werden bei der IDF-Definition auch diejenigen Personen berücksichtigt, bei denen eine Dyslipidämie bzw. Hypertonie vorliegt, die aber aufgrund der durch die Einnahme von Arzneimitteln bedingten Normalwerte nicht erkannt werden.

In Tabelle 54-A sind die Diagnosekriterien der IDF von 2005 und des NCEP/ATP III von 2001 gegenübergestellt.

Tabelle 54-A: Kriterien zur klinischen Diagnose des metabolischen Syndroms nach IDF [IDF 2005a, Grundy et al. 2005] und NCEP/ATP III [NCEP 2002, Grundy et al. 2005]

Risikofaktoren	IDF (2005)	NCEP/ATP III (2001)
	<i>zusätzlich zur abdominalen Adipositas müssen zwei weitere der folgenden vier Kriterien zutreffen</i>	<i>mindestens drei der folgenden fünf Kriterien müssen zutreffen</i>
Abdominelle Adipositas Taillenumfang	Frauen* ≥ 80 cm Männer* ≥ 94 cm	Frauen ≥ 88 cm Männer ≥ 102 cm
Triglyceride	$\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) <u>oder</u> Behandlung mit triglyceridsenkenden Arzneimitteln	$\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)
HDL-Cholesterol	Männer: $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) Frauen: $< 1,29$ mmol/l (50 mg/dl) <u>oder</u> Behandlung mit Arzneimitteln, die die HDL-Cholesterolspiegel erhöhen	Männer: $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) Frauen: $< 1,29$ mmol/l (50 mg/dl)
Systolischer Blutdruck Diastolischer Blutdruck	≥ 130 mmHg <u>oder</u> ≥ 85 mmHg <u>oder</u> Behandlung mit Antihypertonika	$\geq 130 / 85$ mmHg
Nüchternplasmaglucose	$\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) <u>oder</u> diagnostizierter Typ-2-Diabetes	$\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl)** (einschließlich Diabetes)

* Da die Kriterien für abdominelle Adipositas nach Geschlecht und ethnischen Gruppen spezifiziert wurden, gelten o.g. Grenzwerte für den Taillenumfang nur für Europäer [IDF 2005a, Grundy et al. 2005]

** In 2004 wurden die Grenzwerte auf $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) in Anlehnung an die neue Definition der ADA für gestörte Nüchternplasmaglucose nach unten korrigiert [Grundy et al. 2005]

In Tabelle 55-A und Tabelle 56-A sind die Prävalenzraten des metabolischen Syndroms für das Gesamtkollektiv und die beiden Interventionsgruppen Verum und Placebo nach den Diagnosekriterien der IDF und der NCEP/ATP III aufgeführt.

Tabelle 55-A: Prävalenz des „metabolischen Syndroms“ im Studienkollektiv, der Verum- und Placebogruppe zu t0 nach der Definition der IDF [IDF 2005a]

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Probanden ohne metabolisches Syndrom	11	16,9	4	12,1	7	21,9
Probanden mit metabolischem Syndrom	54	83,1	29	87,9	25	78,1

Tabelle 56-A: Prävalenz des „metabolischen Syndroms“ im Studienkollektiv, der Verum- und Placebogruppe zu t0 nach der Definition der NCEP/ATP III [NCEP 2002]

	Gesamtkollektiv (n = 65)		Verum (n = 33)		Placebo (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Probanden ohne metabolisches Syndrom	20	30,8	11	33,3	9	28,1
Probanden mit metabolischem Syndrom	45	69,2	22	66,7	23	71,9

A.8 ERGEBNISSE GLUCOSESTOFFWECHSEL

A.8.1 HbA_{1c}-WERTE

Veränderungen der HbA_{1c}-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“

Tabelle 57-A: Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ - HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA _{1c} zu t0 [%]	6,97 \pm 1,01 (n = 29)	6,76 \pm 0,72 (n = 30)	0,355
HbA _{1c} zu t4 [%]	6,89 \pm 0,84 (n = 28)	6,74 \pm 0,69 (n = 30)	0,439
p**	0,456	0,863	
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,06 \pm 0,45 (n = 28)	0,02 \pm 0,63 (n = 30)	0,761

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“

Tabelle 58-A: Subkollektive „antihyperglykämische Therapieformen“ - HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der HbA_{1c}-Werte der Verum- und Placebogruppe in % (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
Basistherapie			
HbA _{1c} zu t0 [%]	7,38 ± 1,26 (n = 8)	6,47 ± 0,57 (n = 7)	0,105
HbA _{1c} zu t4 [%]	7,21 ± 1,18 (n = 8)	6,43 ± 0,46 (n = 7)	0,123
p**	0,288	0,774	
Therapie mit Metformin			
HbA _{1c} zu t0 [%]	6,43 ± 0,78 (n = 11)	6,50 ± 0,58 (n = 7)	0,835
HbA _{1c} zu t4 [%]	6,39 ± 0,49 (n = 10)	6,80 ± 0,81 (n = 7)	0,211
p**	0,760	0,317	
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
HbA _{1c} zu t0 [%]	7,40 ± 1,19 (n = 4)	6,74 ± 0,77 (n = 7)	0,290
HbA _{1c} zu t4 [%]	7,32 ± 0,81 (n = 4)	6,77 ± 0,70 (n = 7)	0,262
p**	0,837	0,703	
Basistherapie			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,16 ± 0,40 (n = 8)	0,04 ± 0,38 (n = 7)	0,563
Therapie mit Metformin			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	-0,05 ± 0,50 (n = 10)	-0,30 ± 0,73 (n = 7)	0,413
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Absolute Differenz HbA _{1c} -Wert (t0-t4) [%]	0,08 ± 0,67 (n = 4)	-0,03 ± 0,19 (n = 7)	0,781

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

A.8.2 NÜCHTERNGLUCOSE

Veränderungen der Nüchternglucosewerte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“

Tabelle 59-A: Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ - Nüchternglucosewerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchternglucosewerte der Verum- und Placebogruppe in mmol/l (Mittelwert \pm SD)

	Verum (n = 29)	Placebo (n = 30)	p*
Nüchternglucose zu t0 [mmol/l]	9,60 \pm 2,21	8,81 \pm 1,38	0,107
Nüchternglucose zu t4 [mmol/l]	8,36 \pm 1,65	8,43 \pm 1,60	0,873
p**	<0,001	0,124	
Absolute Differenz Nüchternglucose (t0-t4) [mmol/l]	1,24 \pm 1,65	0,38 \pm 1,33	0,032

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

A.8.3 NÜCHTERNINSULIN

Veränderungen der Nüchterninsulinspiegel und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv „Höhe der HbA_{1c}-Werte“

Tabelle 60-A: Subkollektive „HbA_{1c}-Werte $< 6,5$ % bzw. $\geq 6,5$ %“ - Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu t0 $< 6,5$ %	(n = 14)	(n = 15)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	88,1 \pm 91,7	112 \pm 84,9	0,477
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	82,1 \pm 86,1	99,3 \pm 75,1	0,571
p**	0,285	0,083	
HbA_{1c} zu t0 $\geq 6,5$ %	(n = 18)	(n = 16)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	89,5 \pm 101	190 \pm 204	0,074
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	92,2 \pm 94,1	182 \pm 213	0,115
p**	0,732	0,419	
HbA_{1c}-Werte $< 6,5$ %	(n = 14)	(n = 15)	
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	6,03 \pm 20,2	12,5 \pm 25,8	0,464
HbA_{1c} zu t0 $\geq 6,5$ %	(n = 18)	(n = 16)	
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	-2,63 \pm 32,0	7,88 \pm 38,0	0,388

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“**Tabelle 61-A:** Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ - Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert \pm SD)

	Verum (n = 28)	Placebo (n = 29)	p*
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	97,4 \pm 99,0	160 \pm 163	0,084
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	97,2 \pm 91,8	149 \pm 168	0,155
p**	0,967	0,076	
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	0,23 \pm 29,0	11,3 \pm 33,0	0,185

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Insulinresistenz - Höhe des HOMA-Indexes“**Tabelle 62-A:** Subkollektive „HOMA-IR $\leq 4,65$ bzw. $> 4,65$ “ - Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
HOMA-IR $\leq 4,65$			
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	32,0 \pm 21,2 (n = 17)	37,8 \pm 24,5 (n = 9)	0,532
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	33,4 \pm 22,0 (n = 17)	36,2 \pm 26,4 (n = 9)	0,772
p**	0,753	0,868	
HOMA-IR $> 4,65$			
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	153 \pm 106 (n = 15)	199 \pm 169 (n = 22)	0,366
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	149 \pm 97,4 (n = 15)	185 \pm 178 (n = 22)	0,485
p**	0,666	0,074	
HOMA-IR $\leq 4,65$			
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	-1,40 \pm 18,1 (n = 17)	1,60 \pm 27,9 (n = 9)	0,741
HOMA-IR $> 4,65$			
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	4,06 \pm 35,7 (n = 15)	13,6 \pm 33,8 (n = 22)	0,417

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Geschlecht“**Tabelle 63-A:** Subkollektiv „Geschlecht“ - Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p
Frauen	(n = 11)	(n = 9)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	77,1 ± 101	197 ± 120	0,026*
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	73,3 ± 94,6	188 ± 140	0,043*
p**	0,640	0,434	
Männer	(n = 21)	(n = 22)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	95,1 ± 94,1	134 ± 174	0,375*
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	95,3 ± 87,9	123 ± 173	0,513*
p**	0,971	0,145	
Frauen	(n = 11)	(n = 9)	
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	3,81 ± 26,2	9,33 ± 34,0	0,686* 0,580***
Männer	(n = 21)	(n = 22)	
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	-0,23 ± 28,6	10,4 ± 32,3	0,260*

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** Kovarianzanalyse: Kovariate Nüchterninsulinspiegel zu t0 [pmol/l], Faktor Behandlungsgruppe

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“**Tabelle 64-A:** Subkollektive „antihyperglykämische Therapieformen“ - Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Nüchterninsulinspiegel der Verum- und Placebogruppe in pmol/l (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
Basistherapie	(n = 8)	(n = 7)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	101 ± 127	126 ± 107	0,688
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	87,9 ± 121	122 ± 80,9	0,538
p**	0,164	0,774	
Therapie mit Metformin	(n = 10)	(n = 7)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	79,4 ± 44,5	169 ± 147	0,086
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	89,7 ± 58,6	147 ± 171	0,342
p**	0,301	0,107	
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga	(n = 4)	(n = 6)	
Nüchterninsulin zu t0 [pmol/l]	11,7 ± 3,17	218 ± 309	0,228
Nüchterninsulin zu t4 [pmol/l]	19,8 ± 10,9	199 ± 319	0,304
p**	0,306	0,199	

	Verum	Placebo	p*
Basistherapie			
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	13,0 ± 23,6 (n = 8)	3,99 ± 35,1 (n = 7)	0,566
Therapie mit Metformin			
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	-10,3 ± 29,6 (n = 10)	22,7 ± 31,7 (n = 7)	0,044
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloge			
Absolute Differenz Nüchterninsulin (t0-t4) [pmol/l]	-8,09 ± 13,1 (n = 4)	18,9 ± 31,3 (n = 6)	0,101

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

A.8.4 INSULINRESISTENZ (HOMA-INDEX HOMA-IR)

Veränderungen des HOMA-Indexes und der absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv „Höhe der HbA_{1c}-Werte“

Tabelle 65-A: Subkollektive „HbA_{1c}-Werte < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“ - HOMA-Index der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) des HOMA-Indexes der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %	(n = 14)	(n = 15)	
HOMA-IR zu t0	5,30 ± 6,15	6,54 ± 4,77	0,549
HOMA-IR zu t4	4,89 ± 6,16	5,62 ± 4,01	0,706
p**	0,222	0,107	
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %	(n = 18)	(n = 16)	
HOMA-IR zu t0	7,04 ± 7,70	13,3 ± 14,3	0,117
HOMA-IR zu t4	6,17 ± 6,41	12,4 ± 14,7	0,111
p**	0,243	0,450	
HbA_{1c}-Werte < 6,5 %	(n = 14)	(n = 15)	
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	0,41 ± 1,21	0,92 ± 2,06	0,426
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %	(n = 18)	(n = 16)	
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	0,86 ± 3,04	0,87 ± 4,49	0,998

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“**Tabelle 66-A:** Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ - HOMA-Index der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) des HOMA-Indexes der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Verum (n = 28)	Placebo (n = 29)	p
HOMA-IR zu t0	6,97 \pm 7,24	10,6 \pm 11,3	0,154*
HOMA-IR zu t4	6,26 \pm 6,41	9,63 \pm 11,5	0,178*
p**	0,155	0,151	
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	0,71 \pm 2,55	0,98 \pm 3,58	0,741***

* U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Subkollektiv „Insulinresistenz - Höhe des HOMA-Indexes“**Tabelle 67-A:** Subkollektive „HOMA-IR $\leq 4,65$ bzw. $> 4,65$ “ – HOMA-Index der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) des HOMA-Indexes der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
HOMA-IR $\leq 4,65$			
HOMA-IR zu t0	1,88 \pm 1,20 (n = 17)	2,18 \pm 1,46 (n = 9)	0,576
HOMA-IR zu t4	1,88 \pm 1,43 (n = 17)	2,14 \pm 1,85 (n = 9)	0,694
p**	0,998	0,952	
HOMA-IR $> 4,65$			
HOMA-IR zu t0	11,3 \pm 7,55 (n = 15)	13,2 \pm 11,8 (n = 22)	0,575
HOMA-IR zu t4	9,84 \pm 6,91 (n = 15)	12,0 \pm 12,3 (n = 22)	0,544
p**	0,106	0,150	
HOMA-IR $\leq 4,65$			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	0,00 \pm 1,08 (n = 17)	0,04 \pm 2,05 (n = 9)	0,946
HOMA-IR $> 4,65$			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	1,42 \pm 3,19 (n = 15)	1,24 \pm 3,89 (n = 22)	0,881

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Geschlecht“

Zu Beginn der Interventionsphase war der Homa-Index in der Verumgruppe der Männer höher als in der Verumgruppe der Frauen ($p=0,387$, t-Test für unabhängige Stichproben) (Tabelle 68-A). Im Zeitverlauf sank der HOMA-Index bei den Männern stärker ab als bei den Frauen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,484$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 68-A: Subkollektiv „Geschlecht“ - HOMA-Index der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) des HOMA-Indexes der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p
Frauen			
HOMA-IR zu t0	4,77 \pm 6,94 (n = 11)	13,6 \pm 9,21 (n = 9)	0,025*
HOMA-IR zu t4	4,44 \pm 6,90 (n = 11)	13,2 \pm 12,5 (n = 9)	0,063*
p**	0,409	0,796	
Männer			
HOMA-IR zu t0	7,07 \pm 7,08 (n = 21)	8,57 \pm 11,8 (n = 22)	0,618*
HOMA-IR zu t4	6,23 \pm 5,94 (n = 21)	7,47 \pm 10,6 (n = 22)	0,639*
p**	0,186	0,111	
Frauen			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	0,33 \pm 1,27 (n = 11)	0,40 \pm 4,44 (n = 9)	0,963* 0,303***
Männer			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	0,84 \pm 2,82 (n = 21)	1,10 \pm 3,09 (n = 22)	0,782*

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** Kovarianzanalyse: Kovariate HOMA-IR zu t0, Faktor Behandlungsgruppe

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“

Tabelle 69-A: Subkollektive „antihyperglykämische Therapieformen“ – HOMA-Index der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) des HOMA-Indexes der Verum- und Placebogruppe (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
Basistherapie			
HOMA-IR zu t0	7,56 \pm 9,19 (n = 8)	7,34 \pm 6,28 (n = 7)	0,958
HOMA-IR zu t4	5,79 \pm 8,08 (n = 8)	6,61 \pm 4,09 (n = 7)	0,812
p**	0,073	0,561	
Therapie mit Metformin			
HOMA-IR zu t0	5,06 \pm 3,47 (n = 10)	11,3 \pm 11,4 (n = 7)	0,123
HOMA-IR zu t4	5,23 \pm 3,73 (n = 10)	10,5 \pm 15,3 (n = 7)	0,306
p**	0,824	0,656	
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
HOMA-IR zu t0	0,83 \pm 0,15 (n = 4)	14,4 \pm 21,2 (n = 6)	0,246
HOMA-IR zu t4	1,12 \pm 0,49 (n = 4)	11,9 \pm 19,1 (n = 6)	0,301
p**	0,393	0,114	
Basistherapie			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	1,77 \pm 2,37 (n = 8)	0,73 \pm 3,13 (n = 7)	0,476
Therapie mit Metformin			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	-0,17 \pm 2,31 (n = 10)	0,76 \pm 4,30 (n = 7)	0,571
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Absolute Differenz HOMA-IR (t0-t4)	-0,29 \pm 0,58 (n = 4)	2,47 \pm 3,16 (n = 6)	0,086

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

A.8.5 KORRELATIONEN PARAMETER DES GLUCOSESTOFFWECHSELS

Korrelationen zwischen den Statusparametern des Glucosestoffwechsels

Tabelle 70-A: Korrelationskoeffizienten und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den Parametern des Glucosestoffwechsels im Gesamtkollektiv zu t0

		Nüchtern-glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchterninsulin [pmol/l]
HbA _{1c} -Wert [%]	r	0,693		
	p	<0,001		
	N	65		
Nüchterninsulin [pmol/l]	r _s	0,258	0,120	
	p	0,039	0,344	
	N	64	64	
HOMA-Index	r _s	0,425	0,238	0,973
	p	<0,001	0,058	<0,001
	N	64	64	64

r = Korrelationskoeffizienten nach Pearson, r_s = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Korrelationen zwischen den Statusparametern des Glucosestoffwechsels und weiteren ausgewählten Parametern

Tabelle 71-A: Korrelationskoeffizienten und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den Parametern des Glucosestoffwechsels und weiteren Parametern im Gesamtkollektiv zu t0

		Nüchtern-glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchtern-insulin [pmol/l]	HOMA-Index
Adiponektin [µg/ml]	r/ r _s	-0,320	-0,234	-0,244*	-0,291*
	p	0,011	0,064	0,054	0,021
	N	63	63	63	63
Resistin [ng/ml]	r/ r _s	0,006	-0,085	0,088*	0,076*
	p	0,961	0,507	0,493	0,554
	N	63	63	63	63
Alter [Jahre]	r/ r _s	-0,062	-0,028	-0,124*	-0,125*
	p	0,624	0,822	0,330	0,323
	N	65	65	64	64
Geschlecht	r _s	-0,124	-0,142	0,102	0,077
	p	0,326	0,258	0,424	0,548
	N	65	65	64	64
Diabetesdauer [Jahre]	r/ r _s	0,299	0,131	-0,006*	0,044*
	p	0,015	0,297	0,965	0,729
	N	65	65	64	64
BMI [kg/m ²]	r/ r _s	0,153	0,113	0,463*	0,465*
	p	0,223	0,369	<0,001	<0,001
	N	65	65	64	64
Taillenumfang [cm]	r/ r _s	0,272	0,240	0,367*	0,389*
	p	0,028	0,054	0,003	0,001
	N	65	65	64	64
Gewicht [kg]	r/ r _s	0,261	0,219	0,339*	0,348*
	p	0,035	0,079	0,006	0,005
	N	65	65	64	64

		Nüchtern- glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchtern- insulin [pmol/l]	HOMA-Index
Blutdruck [mmHg] systolisch	r/ r _s	0,131	0,169	0,078*	0,126*
	p	0,300	0,179	0,541	0,322
	N	65	65	64	64
diastolisch	r/ r _s	0,182	0,360	-0,042*	-0,022*
	p	0,146	0,003	0,741	0,860
	N	65	65	64	64

* Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s), bei nicht weiter gekennzeichneten Korrelationskoeffizienten handelt es sich um Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r).

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Parameter des Glucosestoffwechsels während der Interventionsphase und den Ausgangswerten weiterer Parameter (Status zu t0)

Tabelle 72-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) und den Ausgangswerten verschiedener Parameter in der Verumgruppe

Differenz t0-t4 Status zu t0		Nüchtern- glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchtern- insulin [pmol/l]	HOMA- Index
Nüchtern- glucose [mmol/l]	r	0,685	0,407	0,176	0,436
	p	<0,001	0,021	0,334	0,013
	N	33	32	32	32
HbA _{1c} -Wert [%]	r	0,636	0,583	0,014	0,291
	p	<0,001	<0,001	0,940	0,107
	N	33	32	32	32
Nüchtern- insulin [pmol/l]	r	-0,096	0,161	0,356	0,370
	p	0,595	0,379	0,045	0,037
	N	33	32	32	32
HOMA-Index	R	0,035	0,257	0,403	0,476
	p	0,846	0,156	0,022	0,006
	N	33	32	32	32
Adiponektin [µg/ml]	r	-0,328	-0,138	0,135	-0,075
	p	0,067	0,452	0,462	0,684
	N	32	32	32	32
Resistin [ng/ml]	r	0,145	0,053	0,100	0,083
	p	0,428	0,772	0,587	0,652
	N	32	32	32	32
BMI [kg/m ²]	r	0,022	0,143	0,118	0,168
	p	0,901	0,434	0,521	0,359
	N	33	32	32	32
Taillenumfang [cm]	r	0,172	0,227	0,098	0,214
	p	0,340	0,212	0,595	0,240
	N	33	32	32	32
Gewicht [kg]	r	0,163	0,280	0,110	0,233
	p	0,366	0,120	0,549	0,199
	N	33	32	32	32
Blutdruck [mmHg] systolisch	r	0,111	0,137	0,454	0,415
	p	0,583	0,453	0,009	0,018
	N	33	32	32	32
diastolisch	r	0,029	-0,020	0,292	0,269
	p	0,874	0,915	0,105	0,137
	N	33	32	32	32

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Tabelle 73-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) und den Ausgangswerten verschiedener Parameter in der Placebo-gruppe

Differenz t0-t4 Status zu t0		Nüchtern- glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchtern- insulin [pmol/l]	HOMA-Index
Nüchtern-glucose [mmol/l]	r	0,319	0,040	-0,002	0,035
	p	0,075	0,827	0,993	0,853
	N	32	32	31	31
HbA _{1c} -Wert [%]	r	0,247	0,469	-0,051	0,061
	p	0,174	0,007	0,783	0,744
	N	32	32	31	31
Nüchterninsulin [pmol/l]	r	0,000	-0,021	-0,028	0,166
	p	0,998	0,909	0,880	0,373
	N	31	31	31	31
HOMA-Index	R	0,018	-0,026	-0,067	0,127
	p	0,925	0,890	0,721	0,496
	N	31	31	31	31
Adiponektin [µg/ml]	r	-0,073	0,081	-0,074	-0,020
	p	0,697	0,666	0,691	0,915
	N	31	31	31	31
Resistin [ng/ml]	r	0,214	0,124	-0,026	0,033
	p	0,249	0,508	0,888	0,859
	N	31	31	31	31
BMI [kg/m ²]	r	0,080	0,102	0,065	0,123
	p	0,662	0,578	0,730	0,509
	N	32	32	31	31
Taillenumfang [cm]	r	0,134	0,138	0,038	0,157
	p	0,463	0,452	0,840	0,400
	N	32	32	31	31
Gewicht [kg]	r	0,034	0,047	-0,011	0,067
	p	0,854	0,797	0,952	0,721
	N	32	32	31	31
Blutdruck [mmHg] systolisch	r	0,129	0,201	-0,038	0,091
	p	0,483	0,269	0,838	0,626
	N	32	32	31	31
diastolisch	r	-0,171	0,067	-0,142	-0,077
	p	0,350	0,714	0,445	0,682
	N	32	32	31	31

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Parameter des Glucosestoffwechsels und den Veränderungen weiterer Parameter während der Interventionsphase

Tabelle 74-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) verschiedener Parameter in der Verumgruppe

Differenz t0-t4		Nüchtern-glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchtern-insulin [pmol/l]	HOMA-Index
HbA _{1c} -Wert [%]	r	0,506			
	p	0,003			
	N	32			
Nüchterninsulin [pmol/l]	r	0,159	-0,017		
	p	0,384	0,928		
	N	32	32		
HOMA-Index	R	0,486	0,253	0,872	
	p	0,005	0,162	<0,001	
	N	32	32	32	
Adiponektin [µg/ml]	r	0,103	0,053	-0,164	-0,108
	p	0,575	0,774	0,370	0,556
	N	32	32	32	32
Resistin [ng/ml]	r	0,398	0,156	0,034	0,141
	p	0,024	0,393	0,852	0,441
	N	32	32	32	32
BMI [kg/m ²]	r	0,059	-0,069	0,137	0,112
	p	0,746	0,708	0,454	0,542
	N	33	32	32	32
Tailenumfang [cm]	r	0,097	0,030	0,341	0,336
	p	0,591	0,871	0,056	0,060
	N	33	32	32	32
Gewicht [kg]	r	0,175	0,115	0,192	0,177
	p	0,330	0,532	0,293	0,333
	N	33	32	32	32
Blutdruck [mmHg]	r	-0,143	-0,182	-0,038	-0,087
	p	0,429	0,319	0,837	0,637
	N	33	32	32	32
diastolisch	r	-0,325	-0,209	-0,092	-0,311
	p	0,065	0,252	0,617	0,083
	N	33	32	32	32

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Tabelle 75-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) verschiedener Parameter in der Placebogruppe

Differenz t0-t4		Nüchtern-glucose [mmol/l]	HbA _{1c} -Wert [%]	Nüchtern-insulin [pmol/l]	HOMA-Index
Differenz t0-t4					
HbA _{1c} -Wert [%]	r	0,459			
	p	0,008			
	N	32			
Nüchterninsulin [pmol/l]	r	0,593	-0,016		
	p	<0,001	0,934		
	N	31	31		
HOMA-Index	R	0,708	0,136	0,859	
	p	<0,001	0,466	<0,001	
	N	31	31	31	
Adiponektin [µg/ml]	r	0,104	-0,206	0,197	0,157
	p	0,579	0,266	0,288	0,399
	N	31	31	31	31
Resistin [ng/ml]	r	0,244	0,206	0,202	0,401
	p	0,186	0,266	0,277	0,025
	N	31	31	31	31
BMI [kg/m ²]	r	0,363	0,157	0,171	0,216
	p	0,041	0,391	0,359	0,242
	N	32	32	31	31
Taillenumfang [cm]	r	0,316	0,300	0,090	0,167
	p	0,078	0,095	0,632	0,370
	N	32	32	31	31
Gewicht [kg]	r	0,371	0,137	0,176	0,212
	p	0,037	0,454	0,343	0,252
	N	32	32	31	31
Blutdruck [mmHg]	r	0,162	0,202	0,073	0,193
	p	0,374	0,268	0,696	0,297
	N	32	32	31	31
diastolisch	r	-0,082	-0,012	-0,073	-0,021
	p	0,654	0,949	0,696	0,910
	N	32	32	31	31

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

A.9 ERGEBNISSE ADIPOZYTOKINE

A.9.1 ADIPONEKTIN

Veränderungen der Adiponektinwerte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv „Höhe der HbA_{1c}-Werte“

Tabelle 76-A: Subkollektive „HbA_{1c}-Werte < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“ - Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in µg/ml (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	24,2 ± 11,8 (n = 14)	18,0 ± 9,59 (n = 15)	0,387
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	26,1 ± 14,0 (n = 14)	18,7 ± 8,08 (n = 15)	0,130
p**	0,112	0,434	
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	17,8 ± 10,9 (n = 18)	17,2 ± 9,03 (n = 16)	0,252
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	19,0 ± 11,2 (n = 18)	16,9 ± 9,15 (n = 16)	0,876
p**	0,144	0,782	
HbA_{1c}-Werte < 6,5 %			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-1,88 ± 4,13 (n = 14)	-0,67 ± 3,24 (n = 15)	0,090
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-1,23 ± 3,39 (n = 18)	0,30 ± 4,21 (n = 16)	0,563

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“

Tabelle 77-A: Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l“ - Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in $\mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
Adiponektin zu t0 [$\mu\text{g/ml}$]	19,4 \pm 11,3 (n = 29)	16,9 \pm 8,20 (n = 29)	0,280
Adiponektin zu t4 [$\mu\text{g/ml}$]	20,7 \pm 12,3 (n = 28)	17,2 \pm 7,93 (n = 29)	0,357
p**	0,054	0,717	
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [$\mu\text{g/ml}$]	-1,30 \pm 3,43 (n = 28)	-0,26 \pm 3,78 (n = 29)	0,215

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Insulinresistenz - Höhe des HOMA-Indexes“

Tabelle 78-A: Subkollektive „HOMA-IR $\leq 4,65$ bzw. $> 4,65$ “ - Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in $\mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p
HOMA-IR $\leq 4,65$			
Adiponektin zu t0 [$\mu\text{g/ml}$]	28,2 \pm 10,1 (n = 17)	17,7 \pm 11,3 (n = 9)	0,024*
Adiponektin zu t4 [$\mu\text{g/ml}$]	30,9 \pm 11,0 (n = 17)	19,8 \pm 11,3 (n = 9)	0,020*
p**	0,018	0,272	
HOMA-IR $> 4,65$			
Adiponektin zu t0 [$\mu\text{g/ml}$]	12,0 \pm 5,39 (n = 15)	17,6 \pm 8,44 (n = 22)	0,019*
Adiponektin zu t4 [$\mu\text{g/ml}$]	12,2 \pm 6,18 (n = 15)	17,0 \pm 7,29 (n = 22)	0,045*
p**	0,755	0,336	
HOMA-IR $\leq 4,65$			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [$\mu\text{g/ml}$]	-2,65 \pm 4,15 (n = 17)	-2,03 \pm 5,16 (n = 9)	0,740* 0,538***
HOMA-IR $> 4,65$			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [$\mu\text{g/ml}$]	-0,22 \pm 2,66 (n = 15)	0,59 \pm 2,79 (n = 22)	0,386* 0,953***

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** Kovarianzanalyse: Kovariate Adiponektin zu t0 [$\mu\text{g/ml}$], Faktor Behandlungsgruppe

Subkollektiv „Geschlecht“**Tabelle 79-A:** Subkollektiv „Geschlecht“ - Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in µg/ml (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
Frauen			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	27,1 ± 12,6 (n = 11)	21,8 ± 9,06 (n = 9)	0,305
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	28,9 ± 13,6 (n = 11)	20,6 ± 7,93 (n = 9)	0,124
p**	0,213	0,264	
Männer			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	17,2 ± 9,65 (n = 21)	15,9 ± 8,83 (n = 22)	0,647
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	18,5 ± 11,0 (n = 21)	16,6 ± 8,69 (n = 22)	0,531
p**	0,070	0,406	
Frauen			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-1,86 ± 4,65 (n = 11)	1,16 ± 2,90 (n = 9)	0,107
Männer			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-1,33 ± 3,18 (n = 21)	-0,72 ± 3,97 (n = 22)	0,582

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Die Adiponektinspiegel lagen zu Interventionsbeginn bei den Frauen (n = 20) mit 24,7 ± 11,2 ng/ml signifikant höher als bei den Männern (n = 43) mit 16,5 ± 9,15 ng/ml (p=0,003, t-Test für unabhängige Stichproben).

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“

Tabelle 80-A: Subkollektive „antihyperglykämische Therapieformen“ - Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Adiponektinwerte der Verum- und Placebogruppe in µg/ml (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p
Basistherapie			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	17,7 ± 14,2 (n = 8)	19,1 ± 10,2 (n = 7)	0,825*
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	18,9 ± 14,5 (n = 8)	20,3 ± 10,6 (n = 7)	0,838*
p**	0,192	0,406	
Therapie mit Metformin			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	19,6 ± 9,89 (n = 10)	15,7 ± 7,81 (n = 7)	0,404*
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	20,6 ± 13,2 (n = 10)	16,0 ± 6,48 (n = 7)	0,406*
p**	0,503	0,833	
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Adiponektin zu t0 [µg/ml]	28,8 ± 10,9 (n = 4)	17,3 ± 5,09 (n = 6)	0,052*
Adiponektin zu t4 [µg/ml]	31,1 ± 11,1 (n = 4)	17,3 ± 4,41 (n = 6)	0,023*
p**	0,478	0,987	
Basistherapie			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-1,26 ± 2,47 (n = 8)	-1,19 ± 3,53 (n = 7)	0,965*
Therapie mit Metformin			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-1,02 ± 4,61 (n = 10)	-0,24 ± 2,83 (n = 7)	0,697*
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Absolute Differenz Adiponektin (t0-t4) [µg/ml]	-2,34 ± 5,78 (n = 4)	0,03 ± 4,21 (n = 6)	0,472* 0,275***

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** Kovarianzanalyse: Kovariate Adiponektin zu t0 [µg/ml], Faktor Behandlungsgruppe

A.9.2 RESISTIN

Veränderungen der Resistinwerte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv „Höhe der HbA_{1c}-Werte“

Tabelle 81-A: Subkollektive „HbA_{1c}-Werte < 6,5 % bzw. ≥ 6,5 %“ - Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p*
HbA_{1c} zu t0 < 6,5 %	(n = 14)	(n = 15)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	23,3 ± 13,2	25,4 ± 7,26	0,602
Resistin zu t4 [ng/ml]	24,3 ± 11,9	23,8 ± 6,53	0,881
p**	0,284	0,152	
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %	(n = 18)	(n = 16)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	22,3 ± 7,13	26,3 ± 13,5	0,286
Resistin zu t4 [ng/ml]	21,3 ± 6,58	27,2 ± 13,0	0,101
p**	0,179	0,597	
HbA_{1c}-Werte < 6,5 %	(n = 14)	(n = 15)	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	-1,01 ± 3,37	1,59 ± 4,06	0,073
HbA_{1c} zu t0 ≥ 6,5 %	(n = 18)	(n = 16)	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	0,99 ± 2,98	-0,92 ± 6,82	0,290

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Subkollektiv „Höhe der Nüchternglucosespiegel“

Tabelle 82-A: Subkollektiv „Nüchternglucosespiegel ≥ 7,0 mmol/l“ - Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert ± SD)

	Verum	Placebo	p
	(n = 28)	(n = 29)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	22,3 ± 10,2	26,1 ± 11,0	0,179*
Resistin zu t4 [ng/ml]	22,3 ± 9,68	26,0 ± 10,5	0,169*
p**	0,982	0,924	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	0,01 ± 3,01	0,10 ± 5,75	0,626***

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Subkollektiv „Insulinresistenz - Höhe des HOMA-Indexes“

Tabelle 83-A: Subkollektive „HOMA-IR \leq 4,65 bzw. $>$ 4,65“ - Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p
HOMA-IR \leq 4,65	(n = 17)	(n = 9)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	24,1 \pm 11,3	21,2 \pm 5,42	0,471*
Resistin zu t4 [ng/ml]	23,7 \pm 10,8	19,2 \pm 2,98	0,237*
p**	0,620	0,211	
HOMA-IR $>$ 4,65	(n = 15)	(n = 22)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	21,2 \pm 8,50	27,7 \pm 11,9	0,074*
Resistin zu t4 [ng/ml]	21,4 \pm 7,27	28,1 \pm 11,2	0,049*
p**	0,801	0,771	
HOMA-IR \leq 4,65	(n = 17)	(n = 9)	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	0,41 \pm 3,32	1,96 \pm 4,33	0,560**
HOMA-IR $>$ 4,65	(n = 15)	(n = 22)	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	-0,22 \pm 3,28	-0,39 \pm 6,15	0,924*

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

*** U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Subkollektiv „Geschlecht“

Tabelle 84-A: Subkollektiv „Geschlecht“ - Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
Frauen	(n = 11)	(n = 9)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	21,0 \pm 7,81	26,0 \pm 7,56	0,165
Resistin zu t4 [ng/ml]	22,0 \pm 5,77	27,4 \pm 13,0	0,225
p**	0,431	0,613	
Männer	(n = 21)	(n = 22)	
Resistin zu t0 [ng/ml]	23,7 \pm 11,1	25,8 \pm 12,0	0,555
Resistin zu t4 [ng/ml]	23,0 \pm 10,8	24,8 \pm 9,32	0,564
p**	0,307	0,330	
Frauen	(n = 11)	(n = 9)	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	-0,94 \pm 3,78	-1,38 \pm 7,87	0,870
Männer	(n = 21)	(n = 22)	
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	0,66 \pm 2,90	0,98 \pm 4,61	0,790

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

Die Resistinspiegel lagen zu Interventionsbeginn bei den Männern (n = 43) mit $24,7 \pm 11,5$ ng/ml höher als bei den Frauen (n = 20) mit $23,3 \pm 7,92$ ng/ml. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,613$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Subkollektiv „antihyperglykämische Therapieformen“

Tabelle 85-A: Subkollektive „antihyperglykämische Therapieformen“ - Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe zu t0 und t4 und absolute Differenzen (t0-t4) der Resistinwerte der Verum- und Placebogruppe in ng/ml (Mittelwert \pm SD)

	Verum	Placebo	p*
Basistherapie			
Resistin zu t0 [ng/ml]	23,1 \pm 9,46 (n = 8)	34,8 \pm 17,4 (n = 7)	0,124
Resistin zu t4 [ng/ml]	23,2 \pm 6,39 (n = 8)	30,3 \pm 13,0 (n = 7)	0,193
p**	0,938	0,118	
Therapie mit Metformin			
Resistin zu t0 [ng/ml]	21,7 \pm 9,31 (n = 11)	23,2 \pm 8,67 (n = 7)	0,729
Resistin zu t4 [ng/ml]	21,7 \pm 7,55 (n = 10)	26,1 \pm 15,9 (n = 7)	0,461
p**	0,968	0,391	
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Resistin zu t0 [ng/ml]	24,0 \pm 5,34 (n = 4)	27,5 \pm 6,23 (n = 6)	0,384
Resistin zu t4 [ng/ml]	22,0 \pm 7,42 (n = 4)	25,2 \pm 7,43 (n = 6)	0,514
p**	0,199	0,153	
Basistherapie			
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	-0,12 \pm 4,33 (n = 8)	4,46 \pm 6,46 (n = 7)	0,126
Therapie mit Metformin			
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	-0,05 \pm 3,88 (n = 10)	-2,82 \pm 8,07 (n = 7)	0,358
Therapie mit Sulfonylharnstoff und Sulfonylharnstoffanaloga			
Absolute Differenz Resistin (t0-t4) [ng/ml]	2,04 \pm 2,49 (n = 4)	2,29 \pm 3,33 (n = 6)	0,904

* t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

** t-Test für gepaarte Stichproben (Verumgruppe t0 mit t4 bzw. Placebogruppe t0 mit t4)

A.9.3 KORRELATIONEN ADIPOZYTOKINE

Korrelationen zwischen den Adipozytokinen zu t0

Tabelle 86-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den Adipozytokinen im Gesamtkollektiv zu t0

		Adiponektin [$\mu\text{g/ml}$]
Resistin [ng/ml]	r	0,073
	p	0,571
	N	63

Korrelationen zwischen den Adipozytokinen und weiteren ausgewählten Parametern

Die Korrelationskoeffizienten sowie die zugehörigen Signifikanzniveaus zwischen den Adipozytokinen und den Parametern des Glucosestoffwechsels sind im Kapitel 0 aufgeführt.

Tabelle 87-A: Korrelationskoeffizienten und zugehörige Signifikanzniveaus **zwischen den Adipozytokinen und weiteren Parametern im Gesamtkollektiv zu t0**

		Adiponektin [$\mu\text{g/ml}$]	Resistin [ng/ml]
Alter [Jahre]	r	0,019	0,116
	p	0,880	0,364
	N	63	63
Geschlecht	r_s	0,358	-0,033
	p	0,004	0,798
	N	63	63
Diabetesdauer [Jahre]	r	0,091	-0,063
	p	0,479	0,626
	N	63	63
BMI [kg/m^2]	r	-0,170	-0,090
	p	0,182	0,482
	N	63	63
Taillenumfang [cm]	r	-0,364	-0,046
	p	0,003	0,720
	N	63	63
Gewicht [kg]	r	-0,294	-0,065
	p	0,019	0,613
	N	63	63
Blutdruck [mmHg] systolisch	r	0,172	-0,054
	p	0,178	0,672
	N	63	63
diastolisch	r	0,100	-0,091
	p	0,434	0,479
	N	63	63

r = Korrelationskoeffizienten nach Pearson, r_s = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adipozytokine während der Interventionsphase und den Ausgangswerten weiterer Parameter (Status zu t0)

Tabelle 88-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) und den Ausgangswerten verschiedener Parameter in der Verumgruppe

Differenz t0-t4 Status zu t0		Adiponektin [µg/ml]	Resistin [ng/ml]
Adiponektin [µg/ml]	r	-0,196	-0,235
	p	0,283	0,195
	N	32	32
Resistin [ng/ml]	r	-0,091	0,395
	p	0,622	0,025
	N	32	32
Nüchtern-glucose [mmol/l]	r	-0,053	0,212
	p	0,773	0,243
	N	32	32
HbA _{1c} -Wert [%]	r	-0,039	0,046
	p	0,830	0,801
	N	32	32
Nüchterninsulin [pmol/l]	r	0,182	-0,208
	p	0,319	0,254
	N	32	32
HOMA-Index	r	0,146	-0,156
	p	0,424	0,393
	N	32	32
BMI [kg/m ²]	r	0,109	-0,172
	p	0,553	0,347
	N	32	32
Taillenumfang [cm]	r	0,084	0,043
	p	0,646	0,815
	N	32	32
Gewicht [kg]	r	0,076	-0,040
	p	0,681	0,830
	N	32	32
Blutdruck [mmHg]	r	-0,208	0,065
	p	0,254	0,726
	N	32	32
diastolisch	r	-0,097	0,081
	p	0,598	0,659
	N	32	32

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Tabelle 89-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) und den Ausgangswerten verschiedener Parameter in der Placebo-gruppe

Differenz t0-t4		Adiponektin [$\mu\text{g/ml}$]	Resistin [ng/ml]
Status zu t0			
Adiponektin [$\mu\text{g/ml}$]	r	0,361	-0,062
	p	0,046	0,742
	N	31	31
Resistin [ng/ml]	r	0,171	0,333
	p	0,358	0,067
	N	32	31
Nüchtern-glucose [mmol/l]	r	0,294	-0,236
	p	0,109	0,202
	N	31	31
HbA _{1c} -Wert [%]	r	0,017	-0,119
	p	0,927	0,523
	N	31	31
Nüchtern-insulin [$\mu\text{mol/l}$]	r	0,318	-0,288
	p	0,081	0,116
	N	31	31
HOMA-Index	r	0,356	-0,325
	p	0,049	0,075
	N	31	31
BMI [kg/m^2]	r	0,006	0,104
	p	0,973	0,578
	N	31	31
Taillenumfang [cm]	r	0,009	0,146
	p	0,963	0,435
	N	31	31
Gewicht [kg]	r	-0,083	0,070
	p	0,658	0,708
	N	31	31
Blutdruck [mmHg] systolisch	r	0,064	0,176
	p	0,733	0,343
	N	31	31
diastolisch	r	0,017	0,295
	p	0,927	0,108
	N	31	31

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adipozytokine und den Veränderungen weiterer Parameter während der Interventionsphase

Die Korrelationskoeffizienten sowie die zugehörigen Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) der Adipozytokine und den Parametern des Glucosestoffwechsels sind im Kapitel 0 aufgeführt.

Tabelle 90-A: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) verschiedener Parameter in der Verumgruppe

Differenz t0-t4		Adiponektin [$\mu\text{g/ml}$]	Resistin [ng/ml]
Differenz t0-t4			
Resistin [ng/ml]	r	-0,024	
	p	0,897	
	N	32	
BMI [kg/m ²]	r	-0,343	0,195
	p	0,055	0,285
	N	32	32
Taillenumfang [cm]	r	-0,092	0,092
	p	0,616	0,616
	N	32	32
Gewicht [kg]	r	-0,205	0,131
	p	0,891	0,474
	N	32	32
Blutdruck [mmHg] systolisch	r	-0,237	-0,066
	p	0,191	0,719
	N	32	32
diastolisch	r	-0,025	-0,175
	p	0,891	0,337
	N	32	32

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

Tabelle 91-A: Korrelationskoeffizienten und zugehörige Signifikanzniveaus zwischen den absoluten Differenzen (t0-t4) verschiedener Parameter in der Placebogruppe

Differenz t0-t4		Adiponektin [$\mu\text{g/ml}$]	Resistin [ng/ml]
Differenz t0-t4			
Resistin [ng/ml]	r_s	0,075*	
	p	0,687	
	N	31	
BMI [kg/m ²]	r/ r_s	0,137	-0,191*
	p	0,461	0,304
	N	31	31
Taillenumfang [cm]	r/ r_s	0,002	-0,070*
	p	0,632	0,708
	N	31	31
Gewicht [kg]	r/ r_s	0,133	-0,177*
	p	0,343	0,340
	N	31	31
Blutdruck [mmHg] systolisch	r/ r_s	0,071	0,112*
	p	0,704	0,548
	N	31	31
diastolisch	r/ r_s	0,340	0,270*
	p	0,061	0,142
	N	31	31

* Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s), bei nicht weiter gekennzeichneten Korrelationskoeffizienten handelt es sich um Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r).

(signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt)

DANKSAGUNG

Allen voran gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Andreas Hahn für die Überlassung des interessanten Themas, sein mir entgegen gebrachtes Vertrauen sowie seine wertvolle Unterstützung und Motivation bei der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dirk Stichtenoth danke ich herzlich für die bereitwillige Übernahme des Korreferates. Zusätzlich danke ich Herrn Prof. Dr. Stichtenoth für die Unterstützung als Kooperationspartner bei der Erstellung des Ethikantrages und die äußerst konstruktive Durchsicht des Manuskriptes der Publikation zur Zimtstudie.

Bei Frau Dr. Maike Wolters bedanke ich mich ganz herzlich für die Mithilfe bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie sowie für die hilfreichen Fachgespräche, die sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes und die moralische Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

Neben den Examenkandidatinnen und –kandidaten der Universität Hannover haben sich viele Helferinnen und Helfer an der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie intensiv beteiligt. Bei ihnen allen möchte ich mich ganz herzlich bedanken: Claudia Dehmel, Anna Goldmann, Andreas Klingebiel, Kerstin Kelb, Birgit Trunz, Gaby Kressel, Olaf Hülsmann, Doreen Stettin, Robert Peris, Julia Schiller, Marie Lewin, Wiebke Nüchter, Nicole Kutys, Patrizia Serrapiglio, Peter Kosko.

Heike Kohrs und Gudrun Gläser möchte ich für ihre Mitarbeit bei der Aufbereitung der Blutproben danken.

Ein Dankeschön auch an Herrn PD Dr. Achim Bub von der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Institut für Ernährungsphysiologie, Karlsruhe, für die hilfreichen Fachgespräche im Zusammenhang mit den verschiedenen Fragestellungen zu den Analysemethoden der untersuchten klinisch-chemischen Parameter.

Herrn Dr. Ludwig Hoy vom Zentrum Biometrie der medizinischen Hochschule Hannover danke ich für seine Unterstützung bei statistischen Fragestellungen und Problemen.

DANKSAGUNG

Allen weiteren Kooperationspartnern sei hiermit gedankt: Herrn Prof. Dr. Lichtinghagen der Abteilung für Klinische Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover, Herrn Prof. Dr. Hartmut Hecker vom Zentrum Biometrie der medizinischen Hochschule Hannover.

Ohne die Bereitschaft zur Teilnahme und die große Motivation der Probanden wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen. Ihnen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Institutes für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie danke ich für die Überlassung von Räumen sowie weitere im Zusammenhang mit der Studie bereitwillig in Kauf genommene Einschränkungen.

Ganz besonders danke ich meinem lieben Mann Steffen für die seelische und moralische Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit, für seine grenzenlose Geduld, das intensive Korrekturlesen und vieles mehr.

Auch meinen Eltern gilt mein ganz besonderer Dank für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihren moralischen Zuspruch in dieser oft nicht einfachen Zeit.

LEBENS LAUF

Vor- und Zuname:	Bärbel Mang (geb. Scharpf)
Geburtsdatum:	11. April 1966
Geburtsort:	Bad Tölz
Schul Ausbildung:	
1972 – 1985	Grundschule und Gymnasium in Bad Heilbrunn und Bad Tölz, “Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife“
Studium:	
1986 – 1989	Pharmaziestudium in Berlin und München
12.1989 - 05.1990	Pharmaziepraktikum in Bad Tölz, Apotheke
06.1990 - 12.1990	Pharmaziepraktikum bei CYANAMID GmbH, Wolfratshausen
12.12.1990	3. Staatsexamen
Berufserfahrung:	
01.04.91 - 30.09.92	Apothekerin in der Kurapotheke, Bad Tölz
01.10.92 - 31.12.93	Apothekerin in der Kreuzapotheke, Penzberg
01.01.94 - 31.03.95	geschäftsführende Apothekerin in der Marienapotheke, Ichenhausen
18.04.95 – 30.06.99	Sachbearbeiterin in der Abteilung Zulassung, Bristol-Myers Squibb GmbH, München
01.07.99 – 31.03.01	Leiterin Abteilung Zulassung und Arzneimittelsicherheit, Stufenplan- und Informationsbeauftragte Alsitan GmbH & Co. KG, Greifenberg/ Ammersee
01.04.01 – 15.05.02	Leiterin der Abteilung Zulassung, Lichtenstein Pharmazeutica GmbH & Co., Fürstenfeldbruck
15.06.02 – 31.12.03	Leiterin Abteilung Zulassung, medizinisch wissenschaftliche Abteilung und Arzneimittelsicherheit, Stufenplanbeauftragte, Alsitan GmbH & Co. KG, Greifenberg/ Ammersee;
01.01.04 – Sept. 2005	Freie Mitarbeit bei der Arbeits- und Forschungsgemeinschaft für Arzneimittel-Sicherheit GmbH, Köln
seit 01.01.04	beratende Tätigkeit für Pharmazeutische Unternehmen im Bereich Arzneimittelzulassung
seit 01.11.2004	wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover/ Institut für Lebensmittelwissenschaft im Rahmen der Doktorarbeit

PUBLIKATIONEN

Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A: Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. Eur J Clin Invest. 2006;36(5):340-4.

Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A: Einfluss eines wässrigen Zimtextraktes auf Parameter des Glucose- und Lipidstoffwechsels bei Diabetes mellitus Typ 2 – Ergebnisse einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Proc. Germ. Nutr. Soc. 2006;8:25-26.

Mang B, Hahn A: Diabetes mellitus – Was Zimt leisten kann. PharmZ 2006;151:2798-2803.

Hahn A, Mang B: Zimt und Diabetes mellitus – aktueller Stand der Diskussion. Dtsch Apoth Z. 2006;146(43):4552-4560.

ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

Hierdurch erkläre ich, dass die Dissertation

**WIRKUNGEN EINES EXTRAKTES VON CHINESISCHEM ZIMT
(*CINNAMOMUM CASSIA*) AUF DEN GLUCOSESTOFFWECHSEL
VON NICHT-INSULINPFLICHTIGEN TYP-2-DIABETIKERN**

selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie evtl. zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 23.03.2007

(Unterschrift)

Name: Bärbel Mang