

**Untersuchung und Vergleich des glykämischen Effekts  
einer nativen Lindenblütenhonig-Lösung mit  
einer Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
*Dipl. Oec. troph.* Sheybani, Babak  
aus Teheran

Gießen 2009

Aus der Zusammenarbeit der

Frauenklinik

Direktor: Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hans-Rudolf Tinneberg

und

Medizinischen Klinik und Poliklinik III

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,

Standort: Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Karsten Münstedt

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel

Tag der Disputation: 09.03.2010

*Meiner geliebten Ehefrau Juliane  
und unserer kleinen Tochter Shiva  
gewidmet*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
1.1	Regulation der Nahrungsaufnahme .....	7
1.2	Evidenz basierte Ernährungsempfehlungen .....	9
1.2.1	Empfehlungen für Kohlenhydrate im Allgemeinen .....	10
1.2.2	Glykämischer Index (GI) .....	11
1.2.3	Empfehlungen für Saccharose und andere freie Zucker .....	12
1.3	Wissenschaftliche Erkenntnisse über die positiven Eigenschaften des Honigs .....	13
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>19</b>
3.1	Materialien .....	19
3.2	Methoden .....	19
3.2.1	Design der Studie .....	19
3.2.1.1	Einverständniserklärung .....	22
3.2.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	22
3.2.1.3	Screening-Visite .....	22
3.2.1.4	Standardisierter Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) .....	23
3.2.1.5	Liste der analysierten Parameter in der Screening-Visite .....	24
3.2.1.6	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Lindenblütenhonig-Lösung .....	25
3.2.1.7	Liste der analysierten Parameter in dem oGTT mit der Lindenblütenhonig-Lösung .....	28
3.2.1.8	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Lindenblütenhonig-äquivalenter Zuckerlösung .....	29
3.2.1.9	Liste der analysierten Parameter in dem oGTT mit standardisierter Zuckerlösung .....	29
3.3	Methode der Serum-Glukosekonzentrationsbestimmung .....	29
3.4	Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) .....	30
3.5	Body Mass Index (BMI) .....	31
3.6	Ernährungsprotokoll .....	31
3.7	Statistik .....	32
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
4.1	Änderung des Serum-Glukosespiegels (Dextro <sup>®</sup> O.G-T-Lösung) .....	33
4.2	Änderung des Serum-Glukosespiegels (Lindenblütenhonig-Lösung) .....	34
4.3	Änderung des Serumglukosespiegels (Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung) .....	35
4.4	Analyse und Vergleich der oGTT - Untersuchungen .....	35
4.5	Änderung des Plasma-Insulinspiegels .....	39
4.6	Änderung des C-Peptidspiegels .....	40

---

4.7	Änderung des Cortisolspiegels .....	42
4.8	Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA).....	43
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>44</b>
5.1	Wirkung des Fructoseanteils des Honigs .....	45
5.2	Wirkung von Mineralstoffen, Antioxidantien, phytochemischen Stoffen, Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid (NO) .....	47
5.3	Isomaltose (Palatinose) und Trehalose .....	48
5.4	Fazit .....	48
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>61</b>
9.1	Anhang 1: Einverständniserklärung zur Studie.....	61
9.2	Anhang 2: Ernährungsprotokoll .....	65
9.3	Anhang 3: Evidenzklassen und Evedinzhärtegraden nach SIGN .....	69
9.4	Anhang 4: Abkürzungsverzeichnis .....	70
9.5	Anhang 5: Abbildungsverzeichnis.....	72
9.6	Anhang 6: Tabellenverzeichnis.....	73
<b>10</b>	<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>75</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>76</b>

# 1 Einleitung

Zu den verschiedenen Bestandteilen der Nahrung, die für den Ablauf der Lebensvorgänge als Energielieferanten dienen, gehören u. a. Kohlenhydrate, Fette und Proteine. Diese Stoffklassen werden in der Ernährungsphysiologie als Grund- bzw. Makronährstoffe zusammengefasst [1].

Die Kohlenhydrate gehören zu den wichtigsten Bestandteilen der Ernährung des Menschen. Ihre wichtige Stellung wird vor allem in Bezug auf den Brennwert bzw. den Energiegehalt bei der Ernährung des Menschen begründet. Die breite Verfügbarkeit der verschiedenen Kohlenhydrate und deren niedrige Produktionskosten, sowie die vergleichsweise einfacheren Lagerungsmöglichkeiten bedingen zudem den hohen Stellenwert der Kohlenhydrate. Diese werden in ihrer Grundform ( $C_nH_{2n}O_n$ ) aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff zusammengesetzt. Die Stoffklasse der Kohlenhydrate wird nach ihrer chemischen Struktur gegliedert, wodurch sich die Gruppen der Mono- und Disaccharide, Oligosaccharide, Polysaccharide und Heteropolysaccharide bilden. Das Monosaccharid Glukose (Dextrose, Traubenzucker, Maiszucker) wird als Hauptbaustein der Polysaccharide Stärke, Glykogen und Cellulose gezählt. Weiterhin kommt Glukose in den Disacchariden entweder allein oder verbunden mit anderen Hexosen vor. Die Glukose kommt im Blut als Einzige bis heute bekannte Hexose in freier Form vor und fungiert als Baustein vieler wichtiger Verbindungen. Organe bzw. Gewebe, wie das Gehirn, Nierenmark oder die Erythrozyten verwenden ausschließlich Glukose als Energiequelle. Die Kohlenhydrate werden im Hungerzustand als erstes verbraucht (300-400 g). Danach erfolgt die Verwertung von Fett durch Lipolyse. Hierbei entstandene Ketonkörper werden u. a. zur Versorgung des Energiebedarfs der Muskulatur und des Herzens gebraucht. Der Glukosebedarf des Gehirns wird im Hungerzustand durch die Verwertung der glucoplastischen Aminosäuren, im Rahmen einer Adaptionszeit von mehreren Hungertagen, abgedeckt. Danach erfolgt die Versorgung des Gehirns durch die Verwertung der Ketonkörper, die dazu führen, dass der Glukosebedarf des Gehirns auf 40-50 g/d vermindert wird. Das Monosaccharid Fructose (Lävulose, Fruchtzucker) ist der süßeste Zucker und kommt in vielen Früchten und im Honig vor und stellt neben den

anderen Kohlenhydraten den Hauptzuckerbestandteil des Honigs dar. Die Saccharose (1 $\alpha$ -Glycosyl-2 $\beta$ -Fructose, Rohrzucker, Rübenzucker) gehört zu den im Haushalt am meisten verwendeten Zuckersorten. Der tägliche Verbrauch an Saccharose in Westeuropa zeigte einen Anstieg auf mehr als 100 g/d. Ergebnisse weiterer Untersuchungen zeigen dagegen eine Stagnation auf diesem hohen Niveau in den letzten Jahren. Der tägliche Verbrauch von Saccharose in Deutschland beträgt etwa 80 g pro Person. Dies führt zu einer ca. 14% Ausnutzung der Nahrungsenergie aus Zucker. Im europäischen Vergleich gibt es jedoch Länder, welche noch höhere Zuckierzufuhren aufweisen. (s. Tab. 1.1) [2].

**Tab. 1.1:** Durchschnittliche tägliche Zuckeraufnahme in Ländern der Europäischen Union (mod. nach Gibney et al. 1995) [3].

Land	g/Tag	% Energie
Niederlande	131	21,2
Groß-Britannien	100	18,4
Belgien	96	15,2
Irland	90	14,6
Österreich	86	11
Deutschland	80	13,9
Spanien	51	8

## 1.1 REGULATION DER NAHRUNGS-AUFNAHME

In diesem Kapitel wird unter besonderer Berücksichtigung der Glukoseverwertung die Regulation der Nahrungsaufnahme zusammengefasst dargestellt. Des Weiteren wird die Korrelation des übermäßigen Verzehrs von Zucker und der ansteigenden Inzidenz der Erkrankung Diabetes mellitus erläutert und die Evidenz basierten Empfehlungen in Bezug auf die Ernährung thematisiert.

Die Nahrungsaufnahme beim Menschen erfolgt nicht kontinuierlich. Zur Aufrechthaltung grundsätzlicher zellulärer Leistungen wird aber fortdauernd Energie verbraucht und benötigt. Daher müssen Stoffe, die energetisch verwertbar sind, zur späteren Verstoffwechslung gespeichert werden. Die Bereitstellung von ATP als ein Energielieferant wird permanent durch autonome Mechanismen reguliert, die mittels Verstoffwechslung der energieliefernden Stoffe dieser Aufgabe nachkommen. Das Glykogen als Kohlenhydrathauptspeicher kommt hauptsächlich in der Leber und in

der Muskulatur vor. Proteine sind, wie bereits erläutert, nicht als Energielieferant vorgesehen und werden nur in Ausnahmebedingungen (z. B. im Hungerzustand) zur Energiegewinnung herangezogen. Das Fettgewebe dient zur Speicherung von Fett, in dem die Triglyceride hauptsächlich als Depotfett gespeichert werden. Vergleicht man die Speicherung der Fette mit denen der Kohlenhydrate, so fällt auf, dass diese unbegrenzt als Energiespeicher angelegt werden können [1].

In der präresorptiven Aufnahme der Nahrung werden verschiedene Hormone ausgeschüttet. Die Resorption der Nährstoffe im Gastrointestinaltrakt wird ebenfalls durch Hormone reguliert und begleitet. Diese haben in vielen Fällen eine Gegenregulationsfunktion in Bezug auf die Sekretion anderer beteiligter Hormone. Hierbei kann das Beispiel von der Interaktion von Glukose, Insulin und Leptin genannt werden. Nach der Aufnahme der Glukose im Dünndarm und dem Übertritt in das Portalvenenblut, wird eine sofortige Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas ausgelöst. Das sezernierte Insulin bewirkt die Aufnahme der Glukose vor allem in die Zellen der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes, so dass durch den Abfall des Glukosespiegels im Blut eine weitere Insulinsekretion eingestellt wird. Somit werden sowohl Glukose, als auch Insulin als Regulatoren der Nahrungsaufnahme angesehen. Hierbei wird dem Insulin eine regulierende Funktion zugesprochen, welches neben dem Blutglukosespiegel auch die Konzentration der freien Fettsäuren, der Ketonkörper und der Aminosäuren im Blutplasma erniedrigt. Dies führt zur Annahme, dass nicht nur der Blutglukosespiegel die Nahrungsaufnahme reguliert, sondern die Intensität der Metabolisierung von Glukose durch die Nervenzellen ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Weiterhin hat die Glukoseverfügbarkeit in der Leber und die Weiterleitung dieser Information durch den *Nervus vagus* an das Gehirn eine regulierende Funktion [1].

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen bestätigen einen Zusammenhang zwischen einem hohen Konsum von Zucker und Übergewicht, mit daraus folgenden Erkrankungen wie Arteriosklerose, Herzinfarkt und Diabetes mellitus [2]. Die Zahl der weltweit an Diabetes mellitus erkrankten Patienten betrug nach Angaben der World Health Organisation (WHO) im Jahr 2000 ca. 171 Millionen. Zudem veröffentlichte die WHO eine Vorhersage, welche einen Anstieg dieser Zahl auf ca. 366 Millionen bis zum Jahr 2030 vorhergesagt [4]. Der 150%-ige Anstieg in den Entwicklungsländern ist in dieser Berechnung eingeschlossen [5]. Die weltweit hohe Inzidenz dieser chronischen Erkrankung, vor allem in den westlichen Ländern, trägt



dazu bei, dass sich die Wissenschaft in jüngster Zeit sehr intensiv mit dieser Problematik befasst. Hierzu gehören sowohl die Entwicklung neuer Methoden zur Primärprävention als auch die Entwicklung neuer Medikamente, Behandlungsmethoden und Ernährungsempfehlungen.

Eine Reihe aktueller Statements zu Ernährungsempfehlungen wurde von der Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) herausgegeben [6-8]. Alle diese Empfehlungen basieren auf der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur und der klinischen Erfahrung der Experten in den jeweiligen Studiengruppen. Solche Empfehlung werden aufgrund relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse bzw. Studien in die verschiedenen Evidenzhärtegrade A, B und C eingeteilt. Diese können mittels weiterer Klassifizierungen näher definiert werden (Evidenzklassen Ia, Ib, IIa, IIb, III und IV) (s. Anhang 3).

Den Evidenz basierten Studien gehen immer Vorstudien voraus, in denen bestimmte wissenschaftlich relevante Aspekte durch *in-vitro* oder *in-vivo* Experimente erforscht werden. Hierbei werden die gestellten Hypothesen durch Studien mit einer niedrigen Fallzahl untersucht und eventuell anschließend in einem weiteren Schritt zu einer größeren Studie ausgeweitet.

## **1.2 EVIDENZ BASIERTE ERNÄHRUNGSEMPFEHLUNGEN**

Im Rahmen dieses Kapitels werden die aktuellen Ernährungsempfehlungen für Personen mit gestörter Glukosetoleranz und Diabetiker zusammengefasst dargestellt. Weiterhin wird, unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen, auf die Grundbedürfnisse der Patienten im Zusammenhang mit der Einhaltung der jeweiligen Diäten und der damit verbundenen Änderung ihrer Lebensqualität eingegangen. Hierbei gibt eine große Zahl von Diabetikern auf Anfrage an, dass es ihnen schwer fällt, Süßigkeiten zu meiden [9].

Wie in der Einleitung erläutert, gibt es in Anlehnung an die Evidenz basierten Studien, Ernährungsempfehlungen für Diabetiker. Wenn solche Daten nicht vorhanden sind, beziehen sich die Empfehlungen auf vereinbarte Surrogat- (Ersatz) Marker (s. Tab. 1.2).

**Tab. 1.2:** Surrogat- (Ersatz-) Marker in Ernährungsstudien bei Diabetikern [19].

<b>Glykämie</b>	Nüchtern-Blutglukose Post-prandiale Blutglukose Glykolysiertes Hämoglobin (HbA1c)
<b>Körpermasse</b>	Adipositas Körpergewicht Body-Mass-Index (BMI) Taillenumfang
<b>Lipoprotein</b>	Gesamt-Cholesterin LDL-Cholesterin HDL-Cholesterin Triglyzeride
<b>Blutdruck</b>	-
<b>Insulin-Empfindlichkeit</b>	Nüchtern-Insulin Postprandiales Insulin Insulin-Sensitivitäts-Index Glukose-Gesamt-Verfügbarkeit
<b>Nierenfunktion</b>	Mikroalbuminurie Proteinurie Glomeruläre Filtrationsrate

### 1.2.1 EMPFEHLUNGEN FÜR KOHLENHYDRATE IM ALLGEMEINEN

Die anhaltende Hyperglykämie wird als Risikofaktor für mikro- und makrovaskuläre (kardiovaskuläre) Komplikationen bei den Typ II – Diabetes mellitus Patienten betrachtet. Die negativen Wirkungen der Hyperglykämie wurden bisher in mehreren Studien untersucht [10-12]. Des Weiteren wird eine post-prandiale Hyperglykämie ebenfalls als Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen berücksichtigt [13-18]. Anhand verschiedener experimentellen und epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte post-prandiale Plasmaglukose (PG) im Vergleich zu einer Fasten-Hyperglykämie, entweder gleiche oder sogar noch schädlichere Wirkung aufweist [13-15, 18]. Im Gegensatz dazu führt die Reduktion der post-prandialen Plasmaglukose zu einer späteren Entstehung der kardiovaskulären Komplikationen [16-17].

Hierbei wird eine Kohlenhydrataufnahme zwischen 45 und 60% der täglichen Gesamtenergie empfohlen (Evidenzhärtegrad C, s. Anhang 3). Es ist darauf zu achten, die Kohlenhydrataufnahme anhand der metabolischen Charakteristika der Typ 1- und Typ 2- Diabetiker auszurichten (Evidenzhärtegrad A, s Anhang 3). Weiterhin gibt es keine Begründung zur Empfehlung der Kostformen mit geringem Kohlenhydratanteil (Evidenzhärtegrad B, s Anhang 3). Dabei sollten Gemüse, Hülsenfrüchte, Obst und Getreideprodukte aus vollem Korn Bestandteil der Kost der Typ 1- und Typ 2-Diabetiker sein (Evidenzhärtegrad A, s Anhang 3) [19].

Für einen langfristigen Nutzen durch Diäten mit niedrigem oder sehr niedrigem Gehalt an Kohlenhydraten gibt es keine Evidenz. Solche Kostformen sind durch einen hohen Anteil an Fett gekennzeichnet und führen zur Erhöhung des Körpergewichtes und der Verminderung der Insulinsensitivität [20, 21, 22]. Eine langfristige Gewichtsabnahme konnte bei Diäten mit wenig Kohlenhydraten nicht nachgewiesen werden [23, 24].

Unter Einhaltung des Ziels der Sicherstellung einer ausgewogenen Nährstoffzufuhr bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern, ist zu erwähnen, dass eine angemessene Menge, Verteilung und Auswahl kohlenhydrathaltiger Nahrungsmittel, die Einhaltung einer normnahen metabolischen Stoffwechsellage erleichtern kann [25, 26]. Außerdem soll bei dieser Auswahl auf die Insulinempfindlichkeit, die Serumlipide und die Energiebilanz geachtet werden [27].

### **1.2.2 GLYKÄMISCHER INDEX (GI)**

Die Fläche unter der post-prandialen Serum-Glukosespiegelkurve (AUC), die nach der Aufnahme von 25 bis 50 g verfügbaren Kohlenhydrat zu Stande kommt, wird als Glykämischer Index (GI) bezeichnet. Der Glykämische Index wird als Prozent der Fläche, die der Aufnahme eines Referenznahrungsmittels (Glukose/Traubenzucker oder Weißbrot) entspricht, ausgedrückt und gehört zu den etablierten Größen, die zur Einteilung und Klassifizierung der Lebensmittel hinsichtlich ihrer Potenzial bei der Erhöhung des post-prandialen Blutglukosespiegels verwendet wird [28].

Dabei steht der Glykämische Index unter Einfluss der Art und Menge der Nahrung [29, 30]. Gleichzeitig ist es von Bedeutung, ob die Nahrung noch eine intakte zelluläre Struktur besitzt, so dass die tatsächliche Kohlenhydratbelastung, von Nahrungsmittel zu Nahrungsmittel, variiert [31]. Um einen besseren Vergleich zwischen den einzelnen Nahrungsmittel hinsichtlich ihrer Blutglukoseantwort zu erzielen, wurde das Konzept der Glykämischen Last (GL) eingeführt, die sich aus der Multiplikation der Menge der Kohlenhydrate in einer Portion und dem jeweiligen Glykämischen Index errechnet [32]. Allerdings besteht eine große Variabilität der einzelnen Nahrungsmittel im Bezug auf ihrer Glykämischen Last und die Blutglukoseantwort zwischen den Probanden an verschiedenen Tagen [33, 34].

In Anlehnung an die Ergebnisse der Studien mit einem Evidenzhärtegrad A konnte die Empfehlung ausgesprochen werden, dass die kohlenhydratreichen

Nahrungsmittel mit einem niedrigen Glykämischen Index als geeignet eingestuft werden können, wenn die anderen Inhaltsstoffe der Nahrungsmittel angemessen sind [19]. Die Empfehlungen gelten mit besonderem Nachdruck für Übergewichtige und Personen mit Diabetesrisiko oder bereits bestehender Insulinresistenz [30, 45, 36]. Diese Empfehlung basiert auf einer nachgewiesenen Korrelation der Risikofaktoren wie dem Hyperinsulinismus und einer erhöhten viszeralen Fettmasse und der postprandialen Blutzuckerantwort [36]. Das GI-Konzept soll nur zur Eingruppierung der kohlenhydratreichen Nahrungsmittel verwendet werden und hat nur eine Bedeutung, wenn Nahrungsmittel aus ähnlichen Gruppen miteinander verglichen werden, und darf nicht isoliert betrachtet werden, sondern nur unter Berücksichtigung anderer Nahrungsmittelcharakteristika [37, 38].

### **1.2.3 EMPFEHLUNGEN FÜR SACCHAROSE UND ANDERE FREIE ZUCKER**

Alle Mono- und Disaccharide, die durch Hersteller, Koch oder Verbraucher den Lebensmitteln zugesetzt werden, sowie die Zucker, die natürlicherweise in Honig und Fruchtsäften vorhanden sind, werden definitionsgemäß als „Freie Zucker“ bezeichnet [19].

Die in den 80er Jahren durchgeführten randomisierten Studien haben gezeigt, dass die tägliche Aufnahme von ca. 50 g Saccharose im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit praktisch zuckerfreien Diäten bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern keinen schädlichen Einfluss auf die metabolische Kontrolle der Patienten hat [39-41]. Die Ergebnisse dieser Studien haben dazu geführt, dass eine vollständige Restriktion von Saccharose nicht mehr angeraten wird.

Weiterhin hat die Arbeitsgruppe Bantel *et al.* in einer Studie gezeigt, dass eine hohe Fruktosezufuhr bei Gesunden zu einer Hypertriglyzeridämie führt [42]. Jedoch die Ergebnisse einer anderen Studie zeigten, dass eine moderate Fruktoseaufnahme (ca. 30 g/Tag) keinen negativen Effekt auf Plasmainsulin und Lipide hat, wenn die Typ-2 Diabetiker im Rahmen ihrer Diät diese Menge zu sich nehmen [43].

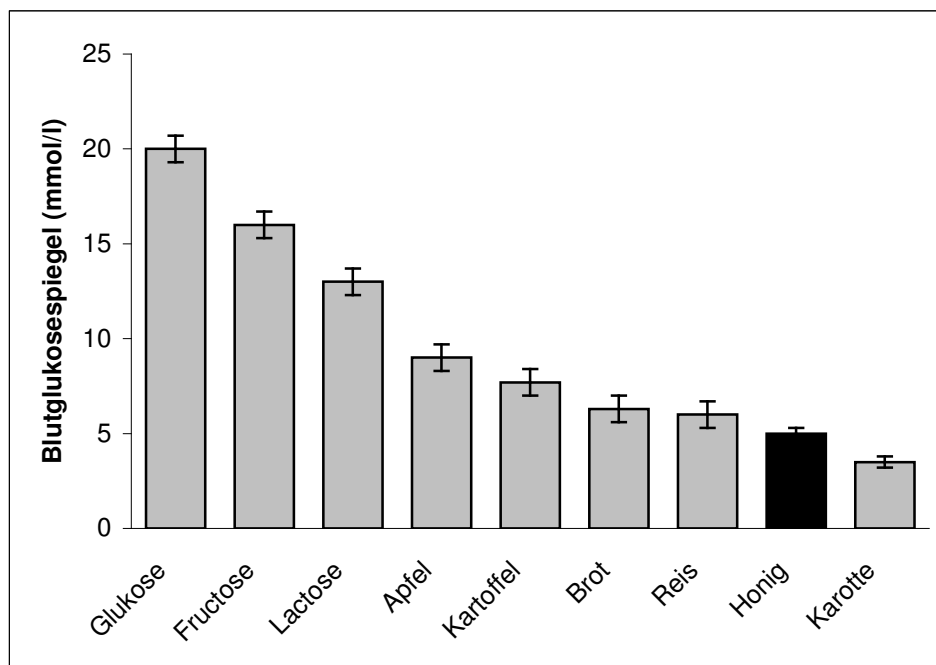
### **1.3 WISSENSCHAFTLICHE ERKENNTNISSE ÜBER DIE POSITIVEN EIGENSCHAFTEN DES HONIGS**

Es wurde bisher in mehreren Studien über den positiven Einfluss des Honigs auf den Blutglukosespiegel und andere Blutparameter berichtet. Eine kurze Zusammenfassung über die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der verschiedenen Eigenschaften des Honigs wird im Rahmen dieses Kapitels dargestellt und somit die Zielsetzung dieser Studie näher definiert.

Der Honig besteht im Wesentlichen aus den Monosacchariden Glukose und Fructose (ca. 50-75 g Glukose/Fructose auf 100 g Honig). Hinzu kommen in kleinen Mengen das Disaccharid Saccharose und in sehr kleinen Mengen andere Monosacchariden, z.B. Isomaltose, Trehalose und Turanose. Weiterhin beinhaltet der Honig verschiedene Pollensorten und das aus den Hypopharyngealdrüsen der Biene stammende Enzyme, wie z. B. Amylase, Diastase und weitere noch nicht bekannte Proteine sowie kleine Menge an Mineralstoffen. Der GI des Honigs variiert abhängig von dessen Gehalt an Glukose und Fruktose [44]. Diabetologen betrachten den Honig als eine konzentrierte Zuckerlösung, welche aufgrund der schnellen Aufnahme der Kohlenhydratbestandteile in die Blutbahn zum schnellen, erhöhten und somit nachteiligen Blutglukosespiegel führt. Daher wird in verschiedenen Ernährungsempfehlungen die Aufnahme von komplexen Kohlenhydraten mit der Nahrung empfohlen (s. Kap. 1.2.1). Es besteht die Vorstellung, dass die langkettigen Kohlenhydrate vor ihrer Resorption im Darm zunächst durch Enzyme des Gastrointestinaltrakts in Einfachzucker bzw. Monosacharide aufgespaltet werden müssen und es somit zu einem flacheren Anstieg der Blutglukosekurve kommt, was insbesondere für Diabetiker von Vorteil ist. Trotz der Unterschiede des Glykämischen Indexes von verschiedenen Honigsorten [44] wird in den Ernährungsempfehlungen kein Unterschied zwischen diesen gemacht. Die bisherigen Empfehlungen der Diabetologen basieren lediglich auf der isolierten Betrachtungsweise des Glykämischen Indexes von Honig [37, 38]. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass gerade eine isolierte Bewertung der Lebensmittel von Ernährungswissenschaftlern und Diabetologen im Allgemeinen nicht befürwortet wird.

Um die Effekte des Honigs besser zu verstehen, haben sich viele Wissenschaftler mit dieser Thematik befasst und versucht, anhand verschiedener Studien, die positiven Eigenschaften des Honigs nachzuweisen. Die Arbeitsgruppe von Ionescu-Tirgoviste

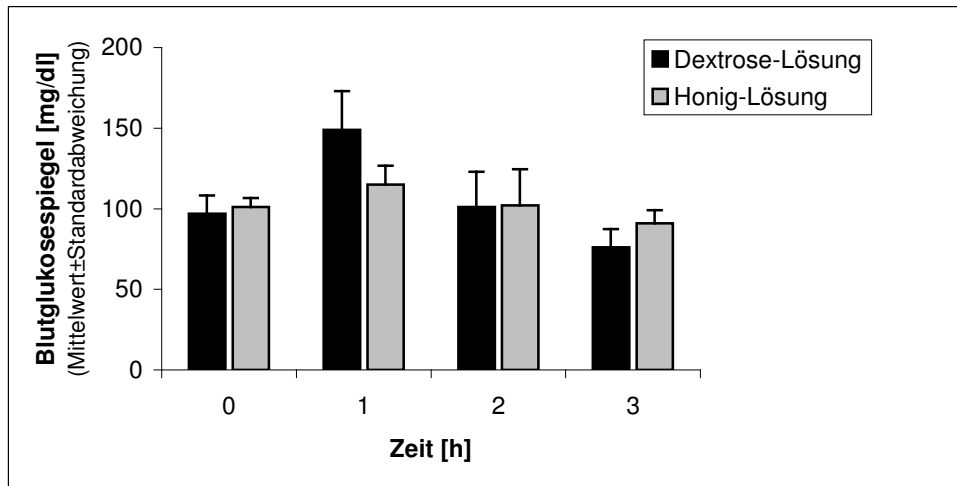
*et al.* hat im Jahr 1983 in einer Studie die Änderung des Blutglukosespiegels nach Aufnahme von Kohlenhydraten in unterschiedlichen Formen bei den nicht-insulinabhängigen Typ-2 Diabetikern untersucht. Hierbei wurden als Kohlenhydratquelle einfache Kohlenhydrate wie Glukose, Fructose, Lactose und komplexere Kohlenhydrate aus Lebensmitteln wie Apfel, Kartoffel, Brot, Reis, Karotten und Honig verwendet. Jede Probe enthielt 25 g Kohlenhydrate. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1.1 dargestellt. Sie zeigen, dass nach einer Honigmahlzeit der Blutzuckerspiegel weniger stark ansteigt, als nach dem Verzehr von Äpfeln, Brot oder Reis. Nur Karotten verursachten einen noch geringeren Anstieg des Blutzuckerspiegels [35].



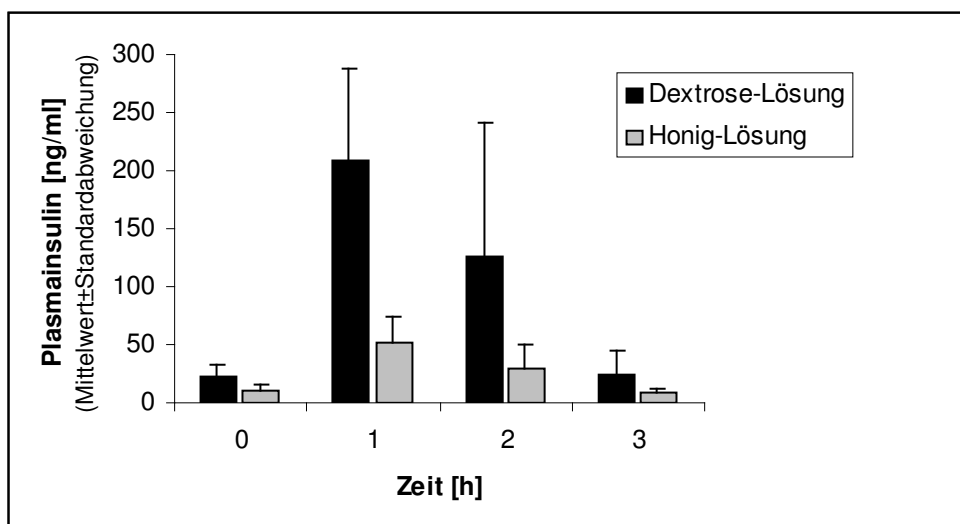
**Abbildung 1.1:** Summe der Blutglukosespiegelanstiege über einem Baseline-Glukosespiegel nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten bei der Einnahme von 25 g Kohlenhydrat aus verschiedenen Quellen von Typ-2 Diabetikern[35].

Weiterhin haben die Arbeitsgruppen Bornet *et al.* 1985 und Katsilambros *et al.* 1988 in zwei Studien die glykämischen Effekte von Saccharose, Brot und Honig bei den Typ-2 Diabetikern untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass die einfachen Kohlenhydrate keinen zusätzlichen hyperglykämischen Effekt im Vergleich zu Brot haben [40, 45]. Die Studienergebnisse der anderen Arbeitsgruppen bestätigen ebenfalls die obigen Ergebnisse. Samanta *et al.* haben 1985 die hyperglykämische Effekte der Kohlenhydrate Glukose (20 g), Saccharose (20 g) und

Honig (26 g), sowohl bei Gesunden als auch bei nicht-insulinabhängigen und insulinabhängigen Diabetikern untersucht [46]. Auch die von der Arbeitsgruppe Shambaugh *et al.* durchgeführte Studie über die hyperglykämischen Effekte von größeren Mengen (75 g) der Kohlenhydrate Saccharose, Fructose und Honig an gesunden Probanden hat gezeigt, dass Honig im Vergleich zu Glukose günstigere Effekte aufweist [47]. Die erwähnten jüngeren Studienergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse der Untersuchungen der Arbeitsgruppe Tobiasch *et al.* aus dem Jahr 1953, bei der nachgewiesen wurde, dass sich kleine Mengen Honig günstiger auf den Blutzuckerspiegel auswirken als normaler Zucker. Außerdem konnte festgestellt werden, dass es dabei Unterschiede zwischen den verschiedenen Honigsorten (Sommer- und Winterhonig) gibt [48]. Dieser Unterschied ist allerdings wenig aussagekräftig und weitere Untersuchungen zur Klärung der unterschiedlichen Effekte der verschiedenen Honigsorten sollten angestrebt werden. Eine im Jahr 1989 durchgeführte Studie von der Arbeitsgruppe Akhtar *et al.* konnte Hinweise auf die unterschiedlichen Effekte der verschiedenen Honigsorten (Zwerghonigbiene - *Apis florea*, Riesenhonig - *Apis dorsata*, Europäische Honigbiene - *Apis mellifera*) auf den Blutglukosespiegel geben. Bei dieser Studie zeigte ein kommerzieller Honig von *Apis mellifera* schlechtere hyperglykämische Effekte. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass der kommerzielle Honig möglicherweise mit Haushaltszuckersirup hergestellt wurde und die hochwertigeren Honige, aufgrund der nicht durchgeführten thermischen Behandlung, Inhaltsstoffe beinhalten, welche auf den Blutglukosespiegel einen günstigeren Effekt aufweisen. Im Rahmen dieser Studie wurde jedoch auf eine biochemische Analyse des Honigs verzichtet [49]. Die Arbeitsgruppe Al-Waili *et al.* befasst sich seit Jahren sehr intensiv mit den unterschiedlichen Wirkungen des Honigs. In einer aktuellen Studie von 2004 haben sie die Wirkung von Honig, Dextrose (D-Glukose) und Saccharose auf den Blutglukosespiegel, das Plasmainsulin und die Plasmakonzentration des C-Peptids bei gesunden Probanden und Typ-2 Diabetikern mittels verschiedener Testreihen untersucht. Hierbei nahmen die gesunden Probanden bei der ersten Untersuchungsreihe in zwei aufeinander folgenden Visiten 250 ml Dextrose-Lösung (250 ml Wasser mit einem Dextrose-Gehalt von 75 g) und 250 ml Honig-Lösung (250 ml Wasser mit einem Kohlenhydratgehalt von 75 g) ein. Die Analyse der postprandialen Blutparameter wies auf einen günstigen Effekt des Honigs hin (s. Abb. 1.2 und 1.3).



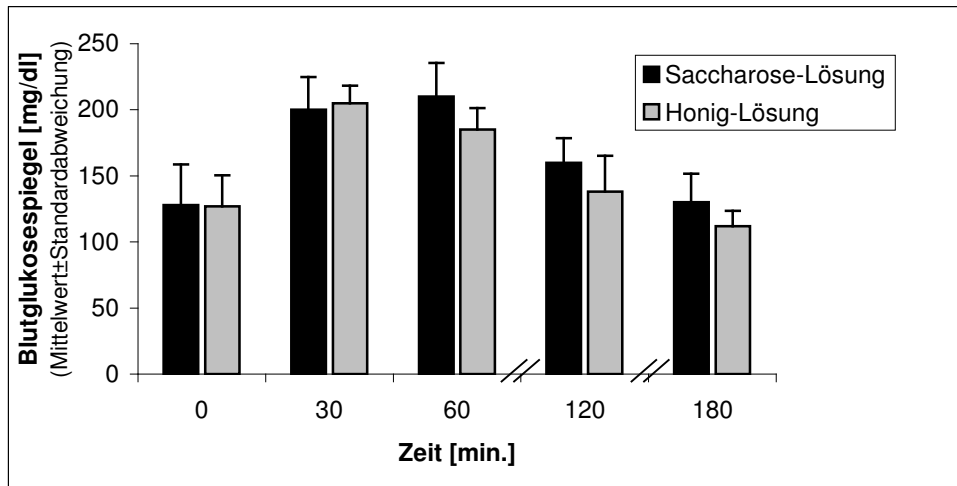
**Abbildung 1.2:** Die Abbildung demonstriert die post-prandiale Veränderung des Blutglukosespiegels bei den gesunden Probanden nach der Einnahme einer Dextrose-Lösung (75 g Dextrose gelöst in 250 ml Wasser) und einer Honig-Lösung (75 g Kohlenhydrat gelöst in 250 ml Wasser) ( $p > 0,05$ ) [50].



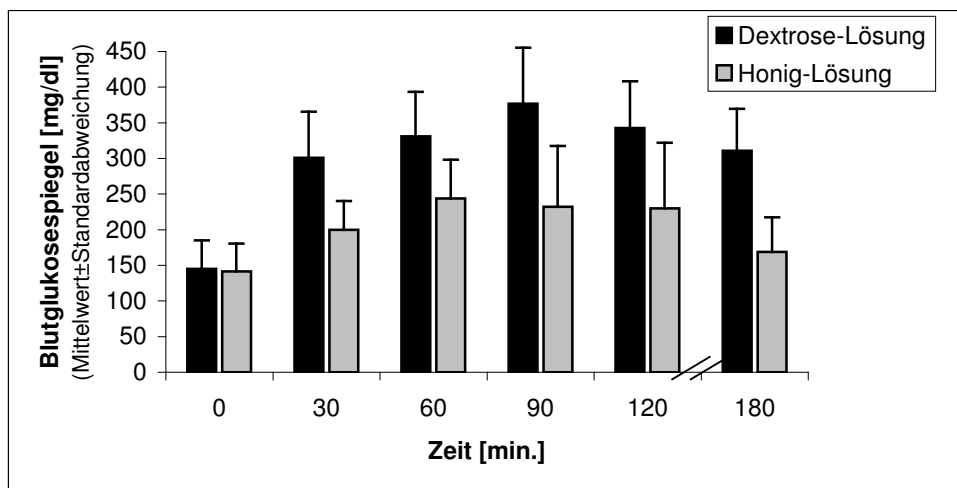
**Abbildung 1.3:** Die Abbildung demonstriert die post-prandiale Veränderung des Plasmainsulins bei den gesunden Probanden nach der Einnahme einer Dextrose-Lösung (75 g Dextrose gelöst in 250 ml Wasser) und einer Honig-Lösung (75 g Kohlenhydrat gelöst in 250 ml Wasser) ( $p > 0,05$ ) [50].

Weiterhin haben sie in zwei anderen Testreihen die glykämische Wirkung von einer Honig- und Saccharose-Lösung sowie einer Honig- und Dextrose-Lösung an Typ-2 Diabetikern miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Testreihen sind in Abb. 1.4 und 1.5 dargestellt.





**Abbildung 1.4:** Die Abbildung demonstriert die post-prandiale Veränderung des Blutglukosespiegels bei den Typ-2 Diabetikern nach der Einnahme einer Saccharose-Lösung (30 g Saccharose gelöst in 250 ml Wasser) und einer Honig-Lösung (30 g Honig gelöst in 250 ml Wasser) ( $p < 0,05$ ) [50]



**Abbildung 1.5:** Die Abbildung demonstriert die post-prandiale Veränderung des Blutglukosespiegels bei den Typ-2 Diabetikern nach der Einnahme einer Dextrose-Lösung (70 g Dextrose gelöst in 250 ml Wasser) und einer Honig-Lösung (90 g Honig gelöst in 250 ml Wasser) ( $p < 0,05$ ) [50]

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde zusätzlich festgestellt, dass ein 16-tägiger Konsum von Honig zu einem 8%igen Abfall des LDL-Cholesterins führte.

## 2 Fragestellung

Die Hypothese bei dieser Untersuchung geht davon aus, dass in einem nicht-thermisch behandelten Lindenblütenhonig, Stoffe vorhanden sind, die für einen günstigen Einfluss des Honigs auf den Blutglukosespiegel verantwortlich sind. Die primäre Fragestellung dieser Studie ist, ob ein nicht-thermisch behandelter Lindenblütenhonig (im Form einer Lösung) im Vergleich zu einer Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung einen günstigen Effekt auf den Serum-Glukosespiegel aufweist.

Im Rahmen dieser Studie wird weiterhin der Einfluss des nicht-thermisch behandelten Lindenblütenhonigs auf die für den Zuckerstoffwechsel relevanten Parameter, wie Serum-Insulin-, C-Peptid- und Cortisolspiegel untersucht.

Diese klinische Studie wurde als ein weiterer Schritt zur Erforschung bestimmter Effekte von Honig auf den Blutglukosespiegel sorgfältig geplant. Hierbei wurde die ernährungsphysiologische und gesundheitliche Sicht genauso wie ein möglicher Nutzen und Einsatz in der Ernährungsempfehlung für Diabetiker berücksichtigt. Diese Studie basiert auf den bisherigen Forschungsergebnissen über den glykämischen Effekt von Honig und wird aus medizinischen und ethischen Gründen zunächst durch die Untersuchung an gesunden Probanden durchgeführt. Weiterhin soll sie als eine experimentelle Vorstudie zur Überprüfung der gestellten Fragen dienen, und als eine Grundlage für die Planung einer größeren Studie (mit einer höheren Fallzahl) dienen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 MATERIALIEN

In der Tabelle 3.1 wurden alle in dieser Studie verwendeten Materialien aufgelistet:

**Tab. 3.1:** Liste der verwendeten Materialien in dieser Studie.

Name	Lieferant
Dextro <sup>®</sup> O.G-T.	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim
Fruchtzucker (Fruktose)	Philipp Born GmbH, Friedrichsdorf/Ts.
Lindenblütenhonig	Imkerei Münstedt, Farm Hildesheim
Vasofix <sup>®</sup> Braunüle <sup>®</sup> (rosa)	B. Braun AG, Melsungen
Mandrin (rosa)	B. Braun AG, Melsungen
Zentrifuge (Model Universal 32 R)	Andreas Hettich GmbH & Co AG
B.I.A 2000-1 (Body Impedance Analyzer)	Data Input GmbH, Darmstadt
ecoTwenty Glukoseanalyzer	CARE Diagnostica Laborreagenzien GmbH, Voerde
Computerprogramm „OptiDiet Version 2.8.0.58“	Albat + Wirsam Software-Vetriebs GmbH, Linden
Computerprogramm „Nutri-Plus“	Data-Input GmbH, Darmstadt

### 3.2 METHODEN

#### 3.2.1 DESIGN DER STUDIE

Diese Studie wurde zur Beantwortung der in Kap. 2 erläuterten Fragestellung geplant und zur Überprüfung und Genehmigung bei der Ethikkommission des Universitätsklinikums Giessen-Marburg (Standort: Giessen) eingereicht (Antrags-Nr.: 44/2006).

Es wurden 12 männliche gesunde Probanden mit einem mittleren Alter von 27,7 ±2,6 Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 23,2 ±1,5 kg/m<sup>2</sup> unter

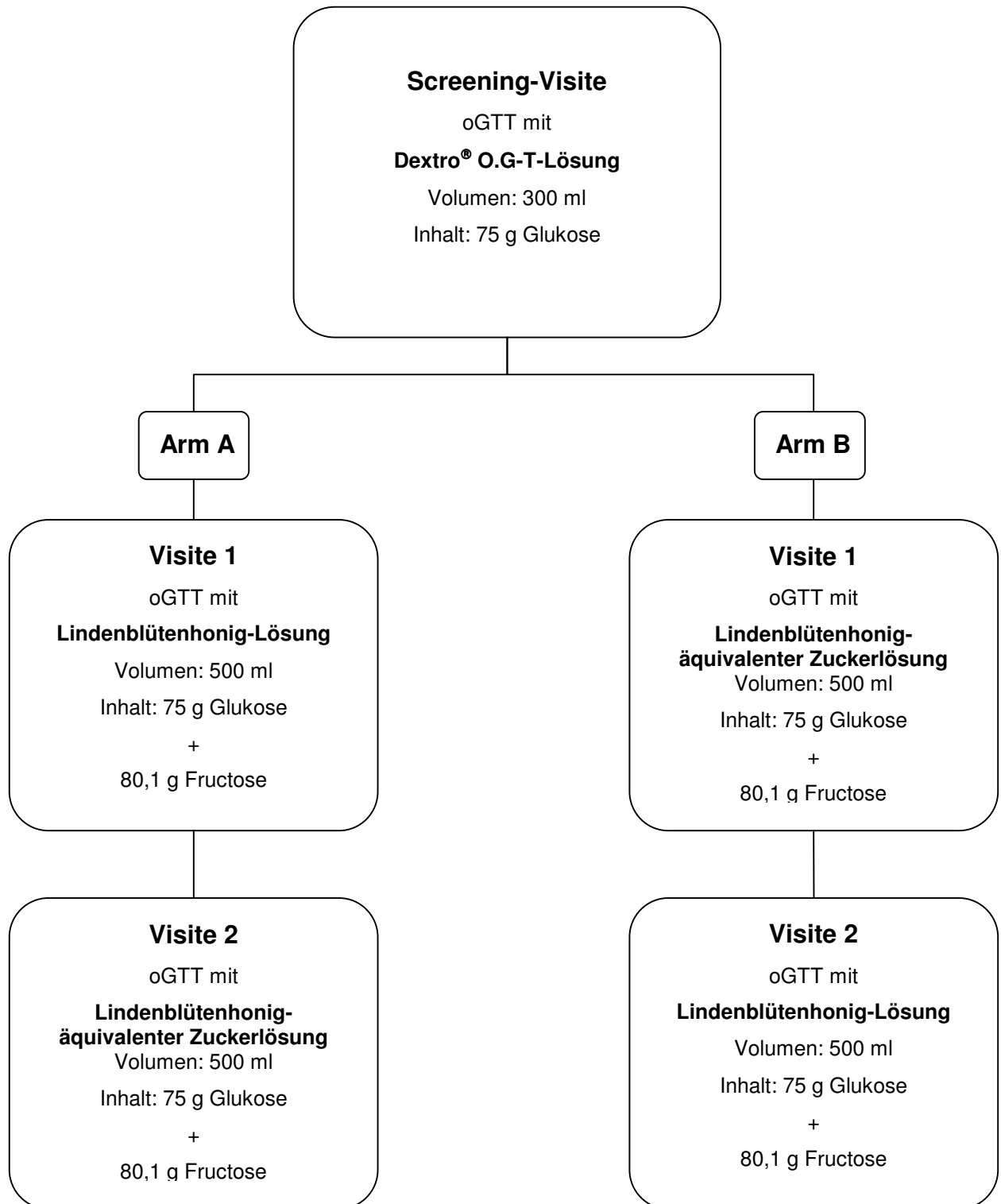
der Berücksichtigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.2.1.2) rekrutiert. Nachdem die Probanden ihr Einverständnis (s. Anhang 1) über die Teilnahme an dieser Studie schriftlich erklärt hatten, wurden sie registriert und erhielten eine Screening-Nummer.

Alle Probanden durchliefen einen standardisierten oralen Glukosetoleranztest (s. Kap. 3.2.1.4). Mittels dieses Screening-Tests wurde eine gestörte Glukosetoleranz oder Erkrankung an Diabetes mellitus bei den Probanden ausgeschlossen. Nach einer erfolgreichen Screening-Visite erhielten sie eine Probandennummer.

Im Verlauf der Studie wurden die Probanden insgesamt zu drei Visiten (Screening-Visite, Visite 1 und 2) mit einem zeitlichen Abstand von 7 Tagen einbestellt (s. Abb. 3.1). Die Probanden durchliefen in den Visiten 1 und 2 einen oralen Glukosetoleranztest. Diese Visiten unterschieden sich jedoch von der Screening-Visite durch den Einsatz einer Lindenblütenhonig-Lösung und einer Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung, an Stelle der Standardlösung Dextro<sup>®</sup> O.G-T. Die Herstellung der Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung wird in Kapiteln 3.2.1.6 und 3.2.1.8 ausführlich beschrieben. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass als Referenz des Kohlenhydratgehalts in der Lindenblütenhonig-Lösung und der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung die in der Standardlösung Dextro<sup>®</sup> O.G-T enthaltene Glukosemenge von 75 g berücksichtigt wurde.

Die Hälfte der Probanden begannen die Testreihen mit der Lindenblütenhonig-Lösung (Visite 1), gefolgt von der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung (Visite 2). Die andere Hälfte durchlief die Testreihe in umgekehrter Reihenfolge, beginnend mit der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung (Visite 1), gefolgt von der Lindenblütenhonig-Lösung (Visite 2) (s. Abb. 3.1).

In der folgenden Abbildung wird der Ablauf der Studie schematisch dargestellt:



**Abbildung 3.1:** Flow-Chart der Studie.

### 3.2.1.1 Einverständniserklärung

Alle Probanden wurden vor Beginn der Studie vom Studienarzt ausführlich über den Ablauf und die Ziele der Studie sowie die Risiken der Untersuchungen informiert und gaben ihr Einverständnis (s. Anhang 1).

### 3.2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

#### **Einschlusskriterien:**

- Männlicher Proband
- Alter zwischen 18 – 50
- Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20 – 25 kg/m<sup>2</sup>
- Zustimmungsfähigkeit des Probanden

#### **Ausschlusskriterien:**

- Einnahme von Medikamenten (β-Blocker, L-Thyroxin, Kortikoide, Lipidsenker)
- Stoffwechselerkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Mukoviszidose, Glukoseintoleranz)
- Allergie gegen Honig bzw. die Pflanzen, aus denen der Honig stammt
- Erkrankung an akutem fieberhaften Infekt bzw. einer Harnwegsinfektion

### 3.2.1.3 Screening-Visite

Im Rahmen der Screening-Visite wurden die Probanden vor Beginn der Untersuchung spezifisch nach folgenden Erkrankungen gefragt:

- Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes
- Störung der Motorik des Gastrointestinaltraktes und/oder Resorptionsstörungen
- Lebererkrankungen
- Erkrankung an Diabetes mellitus der Familienmitglieder unter Berücksichtigung des Verwandtschaftsgrads.

Weiterhin wurden Daten über ihr Rauchverhalten, Alkoholkonsum, ihre sportlichen Aktivitäten sowie ihr Medikamenten- bzw. Nahrungsergänzungsmittelkonsum dokumentiert.

Somit wurde versucht, ein möglichst standardisiertes und homogenes Kollektiv zur Durchführung der Studie zu rekrutieren.

#### **3.2.1.4 Standardisierter Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)**

Zum Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz oder Erkrankung an Diabetes mellitus der in dieser Studie beteiligten Probanden wurde ein standardisierter oraler Glukosetoleranztest (oGTT) als Screening-Test bei allen Probanden durchgeführt. Dieser Test wird von der American Diabetes Association (Standards of Medical Care in Diabetes–2006) zur Diagnose eines Diabetes mellitus empfohlen [51].

Etwa 30 Minuten vor der ersten Blutentnahme haben alle Probanden (nüchtern) einen venösen Zugang (Vasofix<sup>®</sup> Braunüle<sup>®</sup> - rosa) in die Ellenbeuge erhalten. Alle Testreihen wurden unter Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion im Körper und deren Einfluss auf den Blutglukosespiegel zwischen 08:00 und 08:30 Uhr morgens begonnen [52]. Außerdem wurden alle Probanden darauf hingewiesen, sich in den letzten zwei Tagen vor der Untersuchung kohlenhydratreich zu ernähren und ihre Ernährung in den ausgehändigten Ernährungsprotokollen (s. Anhang 2) zu dokumentieren. Alle Ernährungsprotokolle wurden mittels des Computerprogramms „OptiDiet“ (s. Tab 3.1) ausgewertet. Hierbei wurde eine Mindesteinnahme von 150 g Kohlenhydraten pro Tag kontrolliert. Des Weiteren wurde der Körperfettanteil aller Probanden durch eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) mittels B.I.A 2000-1 (Body Impedance Analyzer) (s. Tab. 3.1) gemessen und mit dem Computerprogramm „Nutriplus“ ausgewertet.

Nach Entnahme des Blutes wurden die Probanden angewiesen, eine Standardlösung Dextro<sup>®</sup> O.G-T. innerhalb von 1 bis 2 Minuten zu trinken. Diese Standardlösung enthält ein Mono- und Oligosaccharid-Gemisch (Glukose-Sirup), welches nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75 g wasserfreier Glukose (6,2 BE) entspricht.

Weiterhin wurde in 10 Minuten Intervallen (für die Gesamtdauer von 120 Minuten) jeweils 1 ml Blut entnommen, das zur Bestimmung des Serum-Glukosespiegels verwendet wurde (s. Kap. 3.3). Mit Hilfe der gewonnenen Daten konnte eine kontinuierliche Verfolgung des Serum-Glukosespiegels ermöglicht werden. Darüber hinaus wurden diese Daten zur späteren Bestimmung der Fläche unter der Kurve

des post-prandialen Serum-Glukosespiegels (AUC) für die Dauer der Untersuchung ( $t_0$  bis  $t_{120}$ ) verwendet.

### 3.2.1.5 Liste der analysierten Parameter in der Screening-Visite

Die vor Einnahme der Standardlösung gewonnenen Proben wurden zusätzlich zur Bestimmung der folgenden Parameter neben des Serum-Glukosespiegels verwendet:

**Tab. 3.2:** Liste der analysierten Parameter bei  $t_0$  (Screening-Untersuchung).

Parameter	Einheit
Plasmainsulin	$\mu\text{U/ml}$
C-Peptid	$\text{ng/ml}$
HbA1c	%
CRP	$\text{mg/l}$
Homocystein	$\mu\text{mol/l}$
Cortisol	$\mu\text{g/dl}$
TSH	$\text{mU/l}$

Zur Beantwortung der sekundären Fragestellungen dieser Studie (s. Kap. 2) wurden zusätzlich folgende Parameter bei Minute 60 und 120 bestimmt. Hierfür wurden jeweils weitere 5 ml Blut entnommen.

**Tab. 3.3:** Liste der analysierten Parameter bei  $t_{60}$  und  $t_{120}$  (Screening-Untersuchung).

Parameter	Einheit
Plasmainsulin	$\mu\text{U/ml}$
C-Peptid	$\text{ng/ml}$
Cortisol	$\mu\text{g/dl}$



Der Ablauf der gesamten Screening-Visite in Bezug auf die Untersuchung der Blutparameter wird in Tabelle 3.4 dargestellt:

**Tab. 3.4:** Liste aller analysierten Parameter bei der Screening-Untersuchung.

Parameter	Einheit	t <sub>0</sub>	t <sub>10'</sub>	t <sub>20'</sub>	t <sub>30'</sub>	t <sub>40'</sub>	t <sub>50'</sub>	t <sub>60'</sub>	t <sub>70'</sub>	t <sub>80'</sub>	t <sub>90'</sub>	t <sub>100'</sub>	t <sub>110'</sub>	t <sub>120'</sub>
Glukose	mg/dl	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Plasmainsulin	μU/ml	✓						✓						✓
C-Peptid	ng/ml	✓						✓						✓
Cortisol	μg/dl	✓						✓						✓
HbA1c	%	✓												
CRP	mg/l	✓												
Homocystein	μmol/l	✓												
TSH	mU/l	✓												

### 3.2.1.6 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Lindenblütenhonig-Lösung

Dieser Test wurde, in Anlehnung an den standardisierten oralen Glukosetoleranztest (s. Kap. 3.2.1.4), unter den gleichen bzw. identischen Bedingungen durchgeführt. Hierbei wurde jedoch als Kohlenhydrat- bzw. Glukosequelle eine Lindenblütenhonig-Lösung verwendet. Zur kontinuierlichen Verfolgung des Serum-Glukosespiegels wurde in 10 Minuten Intervallen (für die Gesamtdauer von 120 Minuten) jeweils 1 ml Blut entnommen und zur Bestimmung des Serum-Glukosespiegels verwendet.

Bei diesem Test wurde die Menge von 75 g Glukose der Standardlösung Dextro<sup>®</sup> O.G-T. als Referenzmenge gewählt. Nach der Analyse des Lindenblütenhonigs (s. Tab. 3.5) wurden die Zuckerbestandteile der Honig-Probe definiert. Um eine Lindenblütenhonig-Lösung mit einem Gehalt von 75 g Glukose bereitzustellen, wurden 221,3 g des analysierten Honigs quantitativ abgewogen. Somit bestand die Lindenblütenhonig-Lösung aus 75 g Glukose und 80,1 g Fructose sowie weiteren prozentuell niedrigen Zuckerbestandteilen. Die Herstellung dieser Lösung erfolgte durch die Mischung der abgewogenen Honig-Probe mit Wasser (bei Raumtemperatur) bis zu einem Gesamtvolumen von 500 ml.

Vor Beginn der Studie wurde die Lindenblütenhonig-Probe von dem Institut für Honig-Analytik - Quality Services International GmbH in Bremen bezüglich ihrer Zuckerbestandteile, Wasseranteil, Gehalt an Hydroxymethylfurfural (HMF) und

Diastase (Amylase), Säuregrad und pH-Wert sowie ihres Pollengehalts (s. Anlage 4) analysiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse der o.g. Analysen dargestellt.

**Tab. 3.5:** Liste der chemisch und physikalisch analysierten Zuckerbestandteile der Lindenblütenhonig-Probe (Zuckerspektrum, HPLC).

Bestandteile	Methode	Einheit	Ergebnis
Fructose*	DIN-10758	g/100g	36,2
Glukose*	DIN-10758	g/100g	33,9
Saccharose	DIN-10758	g/100g	n.n.
Turanose*	DIN-10758	g/100g	1,9
Maltose*	DIN-10758	g/100g	n.n.
Trehalose	DIN-10758	g/100g	0,6
Isomaltose*	DIN-10758	g/100g	1
Erlöse	DIN-10758	g/100g	n.n.
Melizitose	DIN-10758	g/100g	n.n.
Maltotriose*	DIN-10758	g/100g	n.n.
Fructose/Glukose-Verhältnis	-	-	1,07

n.n. = unterhalb der Bemessungsgrenze; \* Reduzierende Zucker

Im Rahmen der durchgeführten Analyse entsprachen die gemessenen Werte den Vorschriften der Richtlinie 2001/110/EG vom 20.12.2001 für Speisehonig (s. Tab. 3.6).

**Tab. 3.6:** Liste der chemisch und physikalisch analysierten Bestandteile Wasser, Hydroxymethylfurfural (HMF), Diastase (Amylase), pH-Wert und Säuregrad der Lindenblütenhonig-Probe.

Bestandteile	Methode	Einheit	Ergebnis
Wasser	DIN-10752	%	36,2
HMF	DIN-1071, Teil 1	mg/kg	33,9
Diastase (Amylase)	DIN-10750	-	n.n.
pH-Wert	DIN-10756	-	1,9
Säuregrad*	DIN-10756	mequ/kg	n.n.
Klassifizierung nach EG-Honigrichtlinie	-	-	Speisehonig

\* falls der Säuregrad < 17 (bzw. < 10 bei bestimmten Honigsorten) ist, wird automatisch Prolin gemessen.

**Tab. 3.7:** Liste der chemisch, physikalisch, mikroskopisch und sensorischen Pollenanalyse der Lindenblütenhonig-Probe.

Bestandteile, Parameter	Methode	Einheit	Ergebnis
Elektrische Leitfähigkeit	DIN-10753	mS/cm	0,55
Leitpollen 1	-	ca. %	keine
Leitpollen 2	-	ca. %	keine
Begleitpollen 1	-	ca. %	25 Brassicaceae (Kreuzblüter)
Begleitpollen 2	-	ca. %	37 Phacelia (Büschelschön)
Begleitpollen 3	-	ca. %	18 Tilia (Linde) u.r.
Einzeipollen 1	-	ca. %	keine
Einzeipollen 2	-	ca. %	keine
Einzeipollen 3	-	ca. %	keine
Identifizierte Pollentypen	-	ca. %	Brassica napus (Raps); Sinapis (Senf) – Type: Trifolium/Melilotus (Kleearten); Trifolium repens (Weißklee); Poaceae (Süßgräser); Castanea sativa (Edelkastanie) ü.r.; Papaveraceae (Mohngewächse); Pirus/Prunus (Obst); Robinia pseudoacacia (Falsche Akazie) u.r.; unidentifizierte Pollen; Restpollen
HT-Bestandteile, Pilzsporen*	-	-	wenige
HT-Bestandteile, Wachswolle*	-	-	keine
HT-Bestandteile, Wachsfäden*	-	-	keine
Hefegehalt, geschätzt	-	-	gering
Stärkekörner**	-	-	einige
Andere feste Bestandteile	-	-	honigtypisch
Honigart, HVO, § 1, Anl.1, II	-	-	Blüte/HAT
Botanische Herkunft, HVO, § 3, (3) 1.	-	-	Blütenhonig mit Anteil an Linden
Geogr. Herkunft, HVO, § 3, (3) 2.	-	-	Südosteuropa
Geruch	-	-	Trachttypisch
Geschmack	-	-	Trachttypisch
Farbe	-	-	Trachttypisch
Konsistenz	-	-	flüssig

u.r. = unterrepräsentiert, ü.r. = überrepräsentiert

HAT = Honigtau, \*\* Stärkekörner in % je 300 gezählten Pollen- u. Stärkekörnern

Gemäß der Analyseergebnisse der Lindenblütenhonig-Probe wurde festgestellt, dass es sich bei dieser Honigprobe nach der deutschen Honigverordnung (HVO), § 1, Anl. 1, (II) um einen Blüte-Honigtau-Honig handelt. Nach der durchgeführten Untersuchung der Zusammensetzung ist eine Bezeichnung als Blütenhonig gemäß §



### **3.2.1.8 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Lindenblütenhonig-äquivalenter Zuckerlösung**

Dieser Test wurde, in Anlehnung an den standardisierten oralen Glukosetoleranztest (s. Kap. 3.2.1.4), unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Um eine Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung herzustellen, wurden der Standardlösung Dextro<sup>®</sup> O.G-T. 80,1 g Fructose hinzugefügt und anschließend mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Aufgrund des niedrigen Anteils der anderen Zuckerbestandteile des Lindenblütenhonigs (Turanose, Trehalose und Isomaltose), die zusammen eine Gesamtmenge von 3,5g/100g entsprachen, wurde auf die Beimischung dieser Zuckerbestandteile bei der Herstellung der standardisierten Zuckerlösung verzichtet.

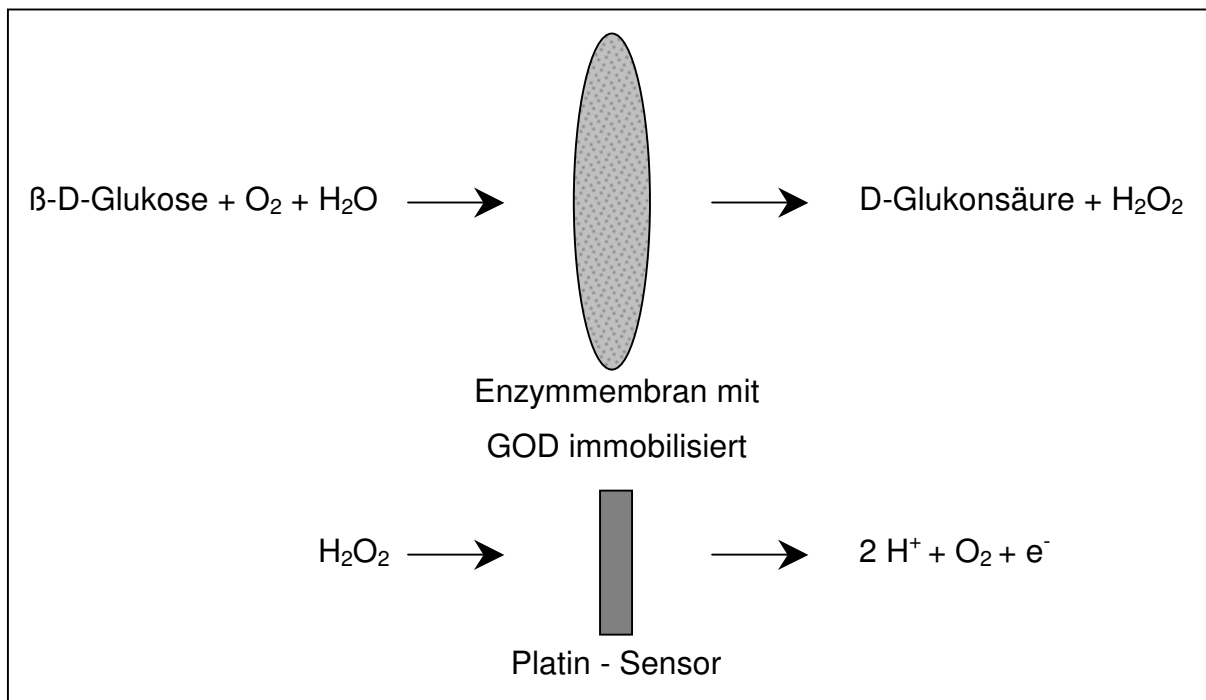
### **3.2.1.9 Liste der analysierten Parameter in dem oGTT mit standardisierter Zuckerlösung**

Im Rahmen dieses Tests wurden, analog zum oGTT mit der Lindenblütenhonig-Lösung, alle in Kapitel 3.2.1.7 erwähnten Parameter bestimmt.

## **3.3 METHODE DER SERUM-GLUKOSEKONZENTRATIONSBESTIMMUNG**

Der Serum-Glukosespiegel wurde durch eine enzymatisch/amperometrische Messmethode mittels „ecoTwenty – Glukoseanalyser“ der Firma CARE Diagnostica (s. Tab. 3.1) bestimmt. Die entnommenen Blutproben wurden 3 Minuten lang mit 3000 rpm (relative Zentrifugalbeschleunigung „RCF“ = 1439) bei 25 °C zentrifugiert. Danach wurden 20 µl Serum mittels einer Eppendorfpipette von der zentrifugierten Blutprobe entnommen und zur Bestimmung des Serum-Glukosespiegels verwendet. Die Probe wurde automatisch vom Gerät eingezogen und dem Biosensor-System zugeführt. Hier wurde dann die in der Probe enthaltene β-D Glukose enzymatisch mit Hilfe des immobilisierten Enzyms Glukoseoxidase (GOD) umgesetzt. Das entstandene Folgeprodukt Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) wurde an einer Sensorelektrode quantitativ erfasst. Die entstandene Menge an H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ist proportional zu Glukosekonzentration in der Probe (s. Abb. 3.2). Nach durchgeführter Messung

wird das Sensorsystem automatisch gespült und für die nächste Messung vorbereitet [53].



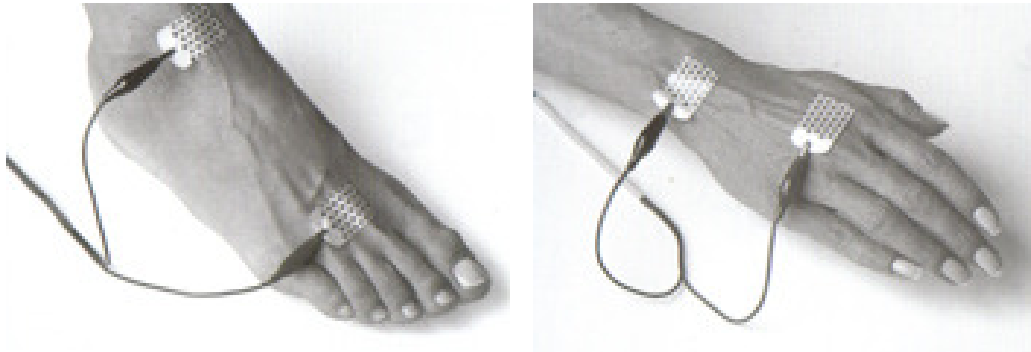
**Abbildung 3.2:** Funktionsprinzip des Biosensor-Systems [53].

### 3.4 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE (BIA)

Die Messungen wurden mit einem Multifrequenz-Body-Composition-Analyser B.I.A 2000-1 (Body Impedance Analyzer) der Firma Data-Input (Darmstadt) durchgeführt. Mit Hilfe der Bioelektrischen Impedanz wird der elektrische Widerstand der einzelnen Gewebe des menschlichen Körpers gemessen. Nach Anlegen einer Spannung wird der elektrische Strom durch die im Körperwasser gelösten Elektrolyte geleitet. Die Fettmasse setzt diesen Strom, in Verhältnis zur Magermasse, einen hohen Widerstand entgegen. Der niedrigere Widerstand der Magermasse beruht auf dem hohen Anteil an Wasser und dessen besserer Leitfähigkeit [54].

Die Probanden wurden bei der Messung in eine entspannte horizontale Lage gebracht. Auf dem rechten Hand- und Fußrücken (bei Linkshändern der linke Hand- und Fußrücken) der Probanden wurden jeweils zwei selbstklebende Hautelektroden angebracht. Hierbei waren Hand und Fuß unbekleidet und sauber waren. Die Messelektroden wurden, wie in der Abbildung 3.3 dargestellt, auf der Haut platziert.

Die gemessene Werte wurden mit dem Computerprogramm „Nutri Plus“ (s. Tab 3.1) ausgewertet.



**Abbildung 3.3:** Platzierung der Elektrode auf dem rechten Hand- und Fußrücken.

### 3.5 BODY MASS INDEX (BMI)

Der Body Mass Index wird zum Vergleich von dem Gewicht einer Person mit dem Körpergewicht einer Referenzpopulation durch die Berechnung eines Körpergewicht-Größen-Index verwendet. Er wird aus dem Quotienten vom Körpergewicht zu der Körpergröße im Quadrat berechnet:  $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$ . Eine generelle Gewichtsklassifizierung mittels BMI existiert bisher nicht. Nach Heymsfield *et al.* liegen die Normwerte für Männer und Frauen zwischen 18,5 und 25  $\text{kg/m}^2$  [55].

Dieser Index liefert allerdings nur grobe Hinweise auf den Fettgehalt und die fettfreie Masse des menschlichen Körpers. In dieser Studie wurde der BMI der Probanden als ein Einschlusskriterium verwendet. Während der Studie wurde bei jeder Visite der Fettgehalt und die fettfreie Masse der Probanden mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse bestimmt.

### 3.6 ERNÄHRUNGSPROTOKOLL

Alle Probanden wurden darüber informiert, dass sie sich in den letzten zwei Tagen vor jeder Studienvisite kohlenhydratreich ernähren sollen. Darüber hinaus haben sie

ihre Ernährung in den ausgehändigten Ernährungsprotokollen (s. Anhang 2) dokumentiert, die später mittels Computerprogramm "Opti-Diet" ausgewertet wurden.

### 3.7 STATISTIK

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Microsoft<sup>®</sup>-Software Excel (Version 2000 für Windows) durchgeführt. Die P-Werte für den Vergleich von Mittelwerten und der Fläche unter der Kurve des post-prandialen Serum-Glukosespiegels wurden mit dem zweiseitigen gepaarten *t*-Test berechnet. Ein zweiseitiger Wahrscheinlichkeitswert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

Die Effektstärke der ermittelten Werte wurde nach „Cohen's d“ beschrieben. Nach Cohen indiziert  $d = 0,2$  einen kleinen Effekt,  $d = 0,5$  einen mittleren und  $d = 0,8$  einen starken Effekt [56].

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{(s_1^2 + s_2^2)/2}}$$

$\bar{x}_i$ : der jeweilige Mittelwert aus den beiden Stichproben.

$s_i^2$ : die geschätzte Varianz aus den beiden Stichproben nach der Gleichung.



## 4 Ergebnisse

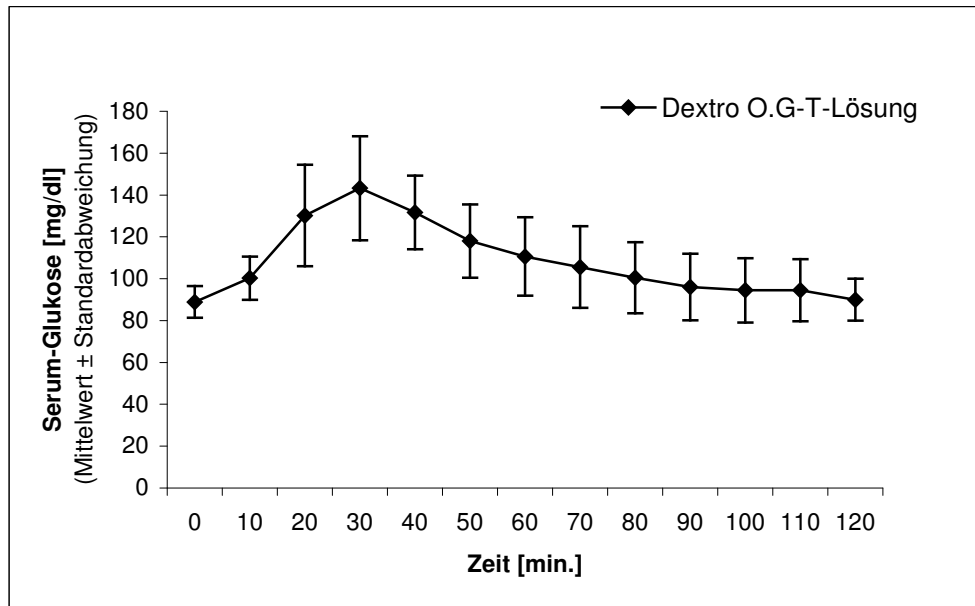
Im Rahmen dieser Studie wurde mittels eines standardisierten oralen Glukose Toleranztests (oGTT) die Änderung des Serum-Glukose-, Insulin-, C-Peptid und Cortisolspiegels nach dem Verzehr einer standardisierten Zuckerlösung (Dextro<sup>®</sup> O.G-T.), einer Lindenblütenhonig-Lösung und einer Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung untersucht.

Die Daten von insgesamt 10 von 12 Probanden wurden zur Auswertung verwendet. Einer der Probanden hat nach der Screening-Visite seine weitere Teilnahme in der Studie verweigert. Ein weiterer Proband wurde aufgrund des Verdachts auf eine gestörte Glukosetoleranz aus der Studie heraus genommen.

Das mittlere Alter der Probanden betrug  $27,7 \pm 2,6$  Jahre mit einem Body-Mass-Index (BMI) von  $23,2 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup> und einem Taillenumfang von  $81,9 \pm 3,7$  cm. Analyse der Parameter HbA1c ( $4,9 \pm 0,3$  %), Cortisol ( $17,5 \pm 3,1$  µg/dl), TSH ( $1,8 \pm 0,9$  mU/l), CRP ( $< 0,5$  mg/l) und Homocystein ( $13,5 \pm 10,3$  µmol/l) wurde zur Überprüfung einer endokrinologischen Störung sowie einer Entzündung durchgeführt. Die Ergebnisse der obigen Untersuchungen zeigten keinen Anhalt für das Vorhandensein der o.g. Störungen. Die Ergebnisse der Untersuchungen der Parameter Serum-Glukose-, Insulin-, C-Peptid und Cortisolspiegel sind in den folgenden Kapiteln im Einzelnen dargestellt.

### 4.1 ÄNDERUNG DES SERUM-GLUKOSESPIEGELS (DEXTRO<sup>®</sup> O.G-T-LÖSUNG)

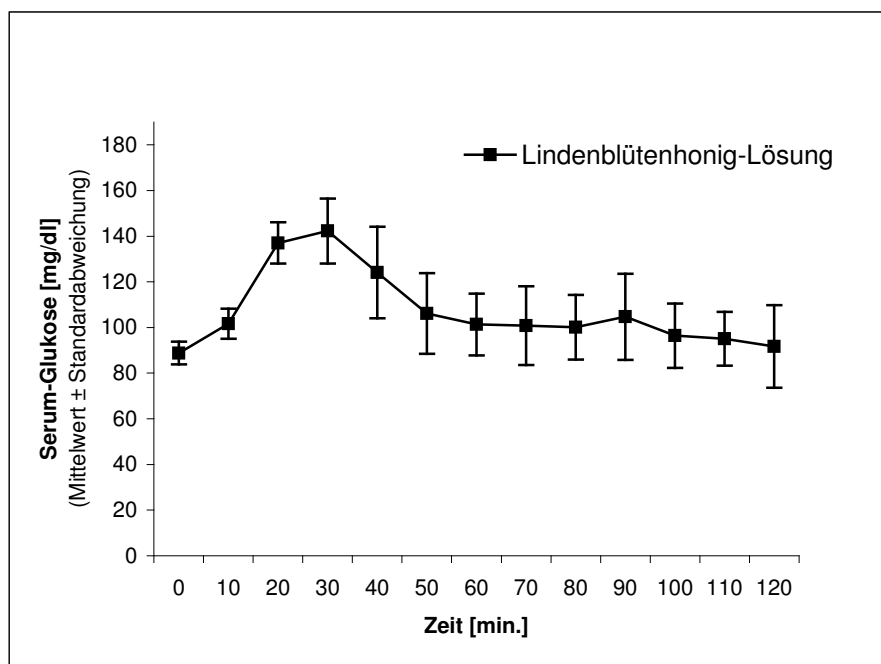
Der Verlauf des mittleren Serum-Glukosespiels wird in der Abb. 4.1 dargestellt. Die Messung des Serum-Glukosespiegels erfolgte zunächst vor dem Verzehr der standardisierten Zuckerlösung (Dextro<sup>®</sup> O.G-T) und danach alle 10 Minuten für die gesamte Dauer der Untersuchung (120 Minuten).



**Abb. 4.1:** Verlauf des Serum-Glukosespiegels (Mittelwert ± Standardabweichung) für die Dauer der Untersuchung (120 Min.) beim Verzehr der Dextro® O.G-T-Lösung (n=10).

## 4.2 ÄNDERUNG DES SERUM-GLUKOSESPIEGELS (LINDENBLÜTENHONIG-LÖSUNG)

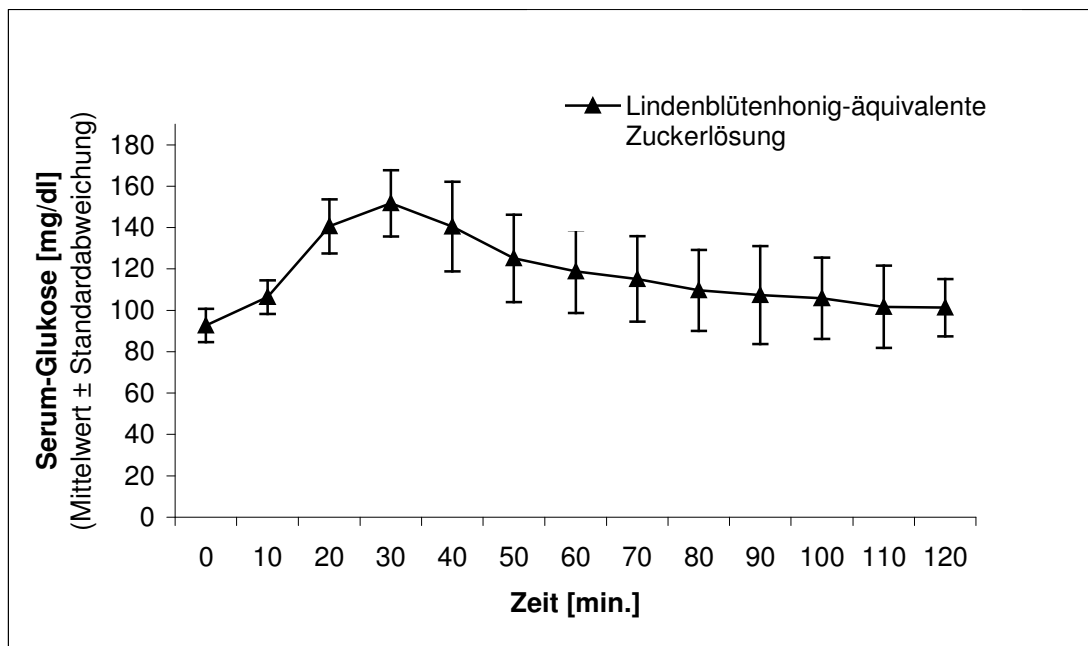
Der Verlauf des mittleren Serum-Glukosespiels beim Verzehr der Lindenblütenhonig-Lösung wird in der Abbildung 4.2 dargestellt. Die Messung des Serum-Glukosespiegels erfolgte alle 10 Minuten für die gesamte Dauer der Untersuchung.



**Abb. 4.2:** Verlauf des Serum-Glukosespiegels (Mittelwert ± Standardabweichung) für die Dauer der Untersuchung (120 Min.) beim Verzehr der Lindenblütenhonig-Lösung (n=10).

### 4.3 ÄNDERUNG DES SERUMGLUKOSESPIEGELS (LINDENBLÜTENHONIG-ÄQUIVALENTEN ZUCKERLÖSUNG)

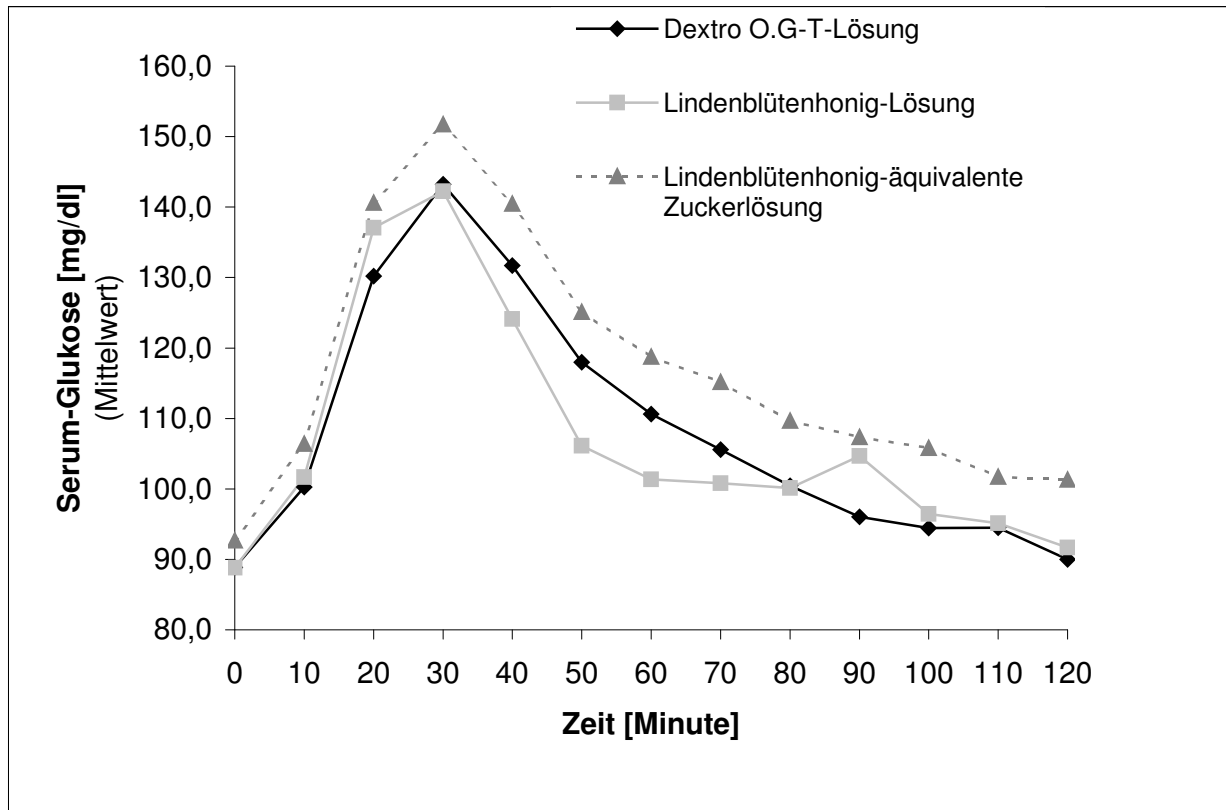
Der Verlauf des mittleren Serum-Glukosespiels beim Verzehr der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung wird in der Abbildung 4.3 dargestellt. Die Messung des Serum-Glukosespiegels erfolgte alle 10 Minuten für die gesamte Dauer der Untersuchung (120 Minuten).



**Abb. 4.3:** Verlauf des Serum-Glukosespiegels (Mittelwert ± Standardabweichung) für die Dauer der Untersuchung (120 Min.) beim Verzehr der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung (n=10).

### 4.4 ANALYSE UND VERGLEICH DER OGTT - UNTERSUCHUNGEN

Beim Vergleich der Verläufe der mittleren Serum-Glukosekonzentration nach dem Verzehr der 3 Testsubstanzen (Dextro<sup>®</sup> O.G-T-Lösung, Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung) wird zunächst ersichtlich, dass alle Probanden den annähernd gleichen mittleren nüchternen Serum-Glukosespiegel aufweisen (s. Abb. 4.4).



**Abb. 4.4:** Verlauf des mittleren Serum-Glukosespiegels der drei Testsubstanzen für die Dauer der Untersuchung (120 Min.) (n=10).

Der Verlauf des mittleren Serum-Glukosespiegels nach dem Verzehr der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung zeigt im Vergleich zu den anderen beiden Testsubstanzen, Dextro<sup>®</sup> O.G-T-Lösung ( $143,3 \pm 24,8$  mg/dl) und Lindenblütenhonig-Lösung ( $142,3 \pm 14,2$  mg/dl), nach 30 Minuten einen höheren Spitzenwert ( $151,7 \pm 16$  mg/dl). Weiterhin zeigt ein direkter Vergleich des Serum-Glukosespiegels nach 60 Minuten zwischen Lindenblütenhonig-Lösung ( $101,4 \pm 13,5$  mg/dl) und Lindenblütenhonig-äquivalenter Zuckerlösung ( $118,8 \pm 10$  mg/dl) eine niedrigere Serum-Glukosekonzentration für den Test mit der Lindenblütenhonig-Lösung und einen starken günstigen Einfluss der Lindenblütenhonig-Lösung auf den Blutglukosespiegel ( $p=0,042$ ). Das Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests wird in der Tabelle 4.1 dargestellt.

**Tab. 4.1:** Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests für den Vergleich der mittleren Serum-Glukosespiegel (60 Minuten-Werte) der Testsubstanzen Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung, äquivalent zur Lindenblütenhonig-Lösung.

Mittelwert für den Serum-Glukosespiegel [mg/dl] nach 60 Minuten		
Lindenblütenhonig-Lösung	Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung	Differenz (Honig - Zucker)
92,4	95,5	-3,1
94,1	136,8	-42,7
108,8	118,9	-10,1
99,3	79,6	19,7
82,3	112,9	-30,6
104,3	131,0	-26,7
112,5	135,9	-23,4
94,6	117,6	-23,0
130,7	114,3	16,4
94,5	145,1	-50,6
	Mittelwert	-17,4
	Standardabweichung	23,2
	Standardfehler des Mittelwerts	7,3
	<b>t-Test (gepaart, zweiseitig)</b>	<b>0,042</b>
	Effekt (rel) nach "Cohen's d"	0,8

Der Vergleich der post-prandialen Fläche unter der Kurve des Serum-Glukosespiegels (AUC) für den oGTT mit den Testsubstanzen Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalenter zeigt ebenfalls eine kleinere Fläche für die Lindenblütenhonig-Lösung ( $p=0,018$ ). Das Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests wird in der Tabelle 4.2 dargestellt.

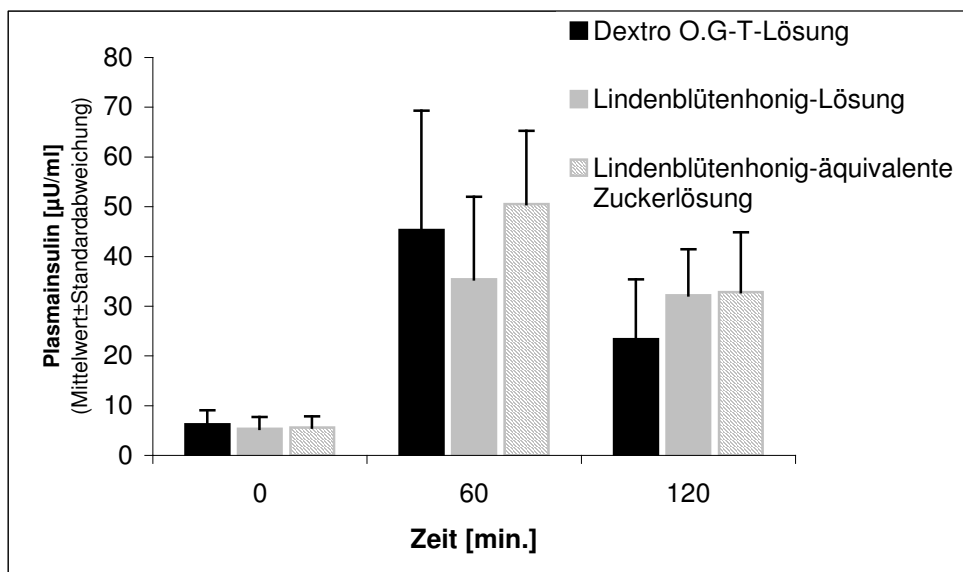
**Tab. 4.2:** Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests für den Vergleich der Flächen unter der post-prandialen Serum-Glukosespiegelkurven (AUC) der oGTTs mit Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalenter Zuckerlösung für die Dauer der Untersuchung (120 Min.)

Differenz (Honig - Zucker) der Mittelwerte des Serum-Glukosespiegels [mg/dl] für die Dauer der Untersuchung (120 Min.).												
0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
-6,7	-21,8	-27,3	-37,7	-25,3	-29,9	-3,1	-10,9	-16,2	-7,4	-25,5	-28,9	-14,1
-14,8	-3,1	5,4	-7,9	-16,8	-39,2	-42,7	-30,2	-23,3	-9,3	-10,5	-5,1	-40,1
2,6	-4,4	-19,6	-15,5	1,1	-9,2	-10,1	-7,9	1,2	-5,8	16,3	1,0	0,5
10,1	-2,7	-0,9	-4,4	-28,3	-21,0	19,7	16,1	30,0	35,7	49,3	-4,2	5,9
-12,5	-1,4	7,5	-6,5	-38,6	-22,6	-30,6	-17,6	-7,1	-2,0	-23,0	13,6	-17,4
1,6	-13,2	-19,3	-27,8	-53,6	-61,4	-26,7	0,9	-4,4	6,0	-26,8	27,0	-3,5
-1,0	21,9	26,9	41,2	37,5	34,6	-23,4	-51,4	-38,1	-50,3	-41,4	-20,4	2,2
-4,5	-5,2	5,0	9,8	3,6	-14,3	-23,0	-22,1	-7,5	5,0	-8,9	-9,4	-5,2
9,3	-2,2	13,8	-6,5	16,5	12,2	16,4	16,2	-12,2	5,9	-7,3	-14,4	-2,1
-22,9	-15,2	-27,0	-39,3	-59,5	-39,0	-50,6	-36,4	-17,6	-4,5	-15,8	-25,0	-22,5

Vergleich der Flächen unter der Serum-Glukosespiegelkurven (AUC) für die Dauer der Untersuchung (120 Min.)												
0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	60'-70'	70'-80'	80'-90'	90'-100'	100'-110'	110'-120'	SUMME
-29,4	-30,1	-42,9	-19,1	-32,2	10,3	-14,8	-18,9	-3,0	-34,6	-30,6	-6,7	<b>-251,8</b>
2,8	9,7	-14,6	-21,3	-50,4	-44,5	-24,0	-19,9	-2,3	-11,1	-2,4	-57,6	<b>-235,5</b>
-7,9	-27,2	-13,5	9,4	-14,4	-10,6	-6,8	5,8	-9,3	27,4	-6,7	0,3	<b>-53,5</b>
-9,1	0,0	-6,1	-40,3	-17,4	40,1	14,3	37,0	38,6	56,1	-31,0	11,0	<b>93,1</b>
4,2	12,0	-13,5	-54,7	-14,6	-34,6	-11,1	-1,9	0,6	-33,5	31,9	-32,9	<b>-148,2</b>
-20,6	-22,4	-32,1	-66,5	-65,3	-9,4	14,7	-7,0	11,2	-43,2	53,9	-18,8	<b>-205,4</b>
33,4	29,4	48,4	35,7	33,2	-52,4	-65,4	-31,5	-56,4	-37,0	-9,9	13,5	<b>-59,1</b>
-5,6	10,1	12,2	0,5	-23,3	-27,4	-21,7	-0,2	11,3	-15,9	-9,7	-3,1	<b>-72,6</b>
-8,0	21,8	-16,7	28,0	10,1	18,5	16,1	-26,4	15,0	-13,9	-18,0	4,1	<b>30,6</b>
-11,4	-32,9	-45,5	-69,6	-28,8	-56,4	-29,3	-8,2	2,1	-21,5	-29,6	-21,3	<b>-352,2</b>
Mittelwert												-125,4
Standardabweichung												137,8
Standardfehler des Mittelwerts												43,6
<b>t-Test (gepaart, zweiseitig)</b>												<b>0,018</b>
Effekt (rel) nach "Cohen's d"												0,9

#### 4.5 ÄNDERUNG DES PLASMA-INSULINSPIEGELS

Der mittlere Plasma-Insulinspiegel der oGTT-Untersuchungen wird in der Abbildung 4.5 schematisch dargestellt. Dabei wurde der Plasma-Insulinspiegel vor dem Verzehr, 60 und 120 Minuten nach dem Verzehr der 3 Testsubstanzen (Dextro® O.G-T-Lösung, Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung) bestimmt. Beim Vergleich der mittleren Plasma-Insulinkonzentrationen wird zunächst ersichtlich, dass alle Probanden den annähernd gleichen mittleren nüchtern Plasma-Insulinspiegel aufweisen, während nach 60 Minuten ein niedriger mittlerer Plasma-Insulinspiegel für Lindenblütenhonig-Lösung ( $35,4 \pm 16,6 \mu\text{U/ml}$ ) im Vergleich zur Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung ( $50,5 \pm 14,7 \mu\text{U/ml}$ ) zu verzeichnen ist. Hierbei zeigt der Lindenblütenhonig einen moderaten günstigen insulinämischen Effekt ( $p=0,067$ ).



**Abb. 4.5:** Der Plasma-Insulinspiegel (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) der oGTT-Untersuchungen vor dem Verzehr der drei Testsubstanzen und nach 60 und 120 Minuten ( $n=10$ ).

Das Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests wird in der Tabelle 4.3 dargestellt.

**Tab. 4.3:** Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests für den Vergleich des mittleren Plasma-Insulinspiegels (60 Minuten-Werte) der Testsubstanzen Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung.

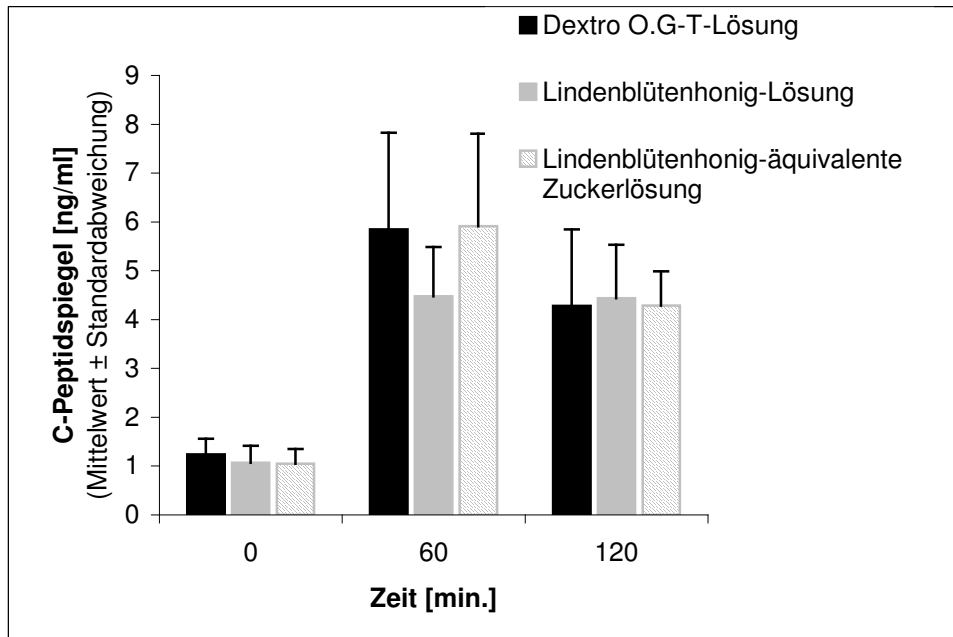
Mittelwert für den Plasma-Insulinspiegel [ $\mu$ U/ml] nach 60 Minuten			
Lindenblütenhonig-Lösung	Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung	Differenz (Honig - Zucker)	
44,3	48,3	-4	
30,7	183,7*	-153,0	
42,9	74,7	-31,8	
50,8	49,9	0,9	
29,0	55,7	-26,7	
67,5	50,0	17,5	
15,3	24,8	-9,5	
34,3	49,3	-15	
26,9	35,8	-8,9	
12,4	66,0	-53,6	
	Mittelwert	-28,4	
	Standardabweichung	47,9	
	Standardfehler des Mittelwerts	15,1	
	<b>t-Test (gepaart, zweiseitig)</b>	<b>0,067</b>	
	Effekt (rel) nach "Cohen's d"	0,6	

\* Die gemessene Plasma-Insulinkonzentration von 183,7  $\mu$ U/ml wurde als ein absoluter Messfehler bewertet. Sie wurde bei der statistischer Auswertung nicht berücksichtigt.

#### 4.6 ÄNDERUNG DES C-PEPTIDSPIEGELS

Der mittlere C-Peptidspiegel der oGTT-Untersuchungen wird in der Abbildung 4.6 schematisch dargestellt. Dabei wurde der C-Peptidspiegel vor dem Verzehr, 60 und 120 Minuten nach dem Verzehr der 3 Testsubstanzen (Dextro<sup>®</sup> O.G-T-Lösung, Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung) bestimmt. Beim Vergleich der mittleren C-Peptidkonzentrationen wird zunächst ersichtlich, dass alle Probanden den annähernd gleichen nüchtern C-Peptidspiegel aufweisen, während nach 60 Minuten ein niedriger mittlerer C-Peptidspiegel für Lindenblütenhonig-Lösung ( $4,5 \pm 1$  ng/ml) im Vergleich zur Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung ( $5,9 \pm 1,9$  ng/ml) zu verzeichnen ist ( $p=0,013$ ).





**Abb. 4.6:** Der C-Peptidspiegel (Mittelwert ± Standardabweichung) der oGTT-Untersuchungen vor dem Verzehr der drei Testsubstanzen und nach 60 und 120 Minuten (n=10).

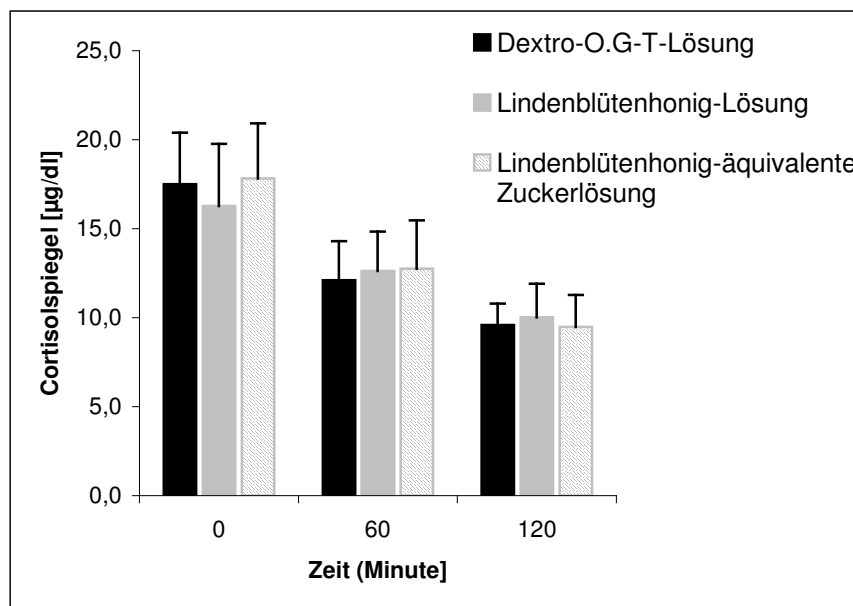
Das Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests wird in der Tabelle 4.4 dargestellt.

**Tab. 4.4:** Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests für den Vergleich des mittleren C-Peptidspiegels (60 Minuten-Werte) der Testsubstanzen Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung.

Mittelwert für den Serum-C-Peptidspiegel [ng/ml] nach 60 Minuten			
Lindenblütenhonig-Lösung	Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung	Differenz (Honig - Zucker)	
5,7	7,1	-1,4	
4,3	8,9	-4,6	
5,7	8,1	-2,4	
4,3	5,8	-1,5	
4,2	5,7	-1,5	
5,9	5,5	0,4	
2,8	2,7	0,1	
4,0	4,2	-0,2	
3,5	4,3	-0,8	
4,4	6,8	-2,4	
	Mittelwert	-1,4	
	Standardabweichung	1,5	
	Standardfehler des Mittelwerts	0,5	
	<b>t-Test (gepaart, zweiseitig)</b>	<b>0,013</b>	
	Effekt (rel) nach "Cohen's d"	0,97	

### 4.7 ÄNDERUNG DES CORTISOLSPIEGELS

Der mittlere Cortisolspiegel der oGTT-Untersuchungen wird in der Abb. 4.7 schematisch dargestellt. Dabei wurde der Cortisolspiegel vor dem Verzehr, 60 und 120 Minuten nach dem Verzehr der 3 Testsubstanzen (Dextro<sup>®</sup> O.G-T-Lösung, Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung) bestimmt. Die in der Abbildung 3.7 dargestellten Ergebnisse zeigen, erwartungsgemäß, einen abfallenden Verlauf des Cortisolspiegels nach 60 bzw. 120 Minuten. Die Analyse der mittleren Cortisolkonzentrationen nach 60 Minuten für Lindenblütenhonig-Lösung ( $12,6 \pm 2,4 \mu\text{g/dl}$ ) im Vergleich zur Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung ( $12,8 \pm 2,8 \mu\text{g/dl}$ ) zeigt keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,866$ ).



**Abb. 4.7:** Der mittlere Cortisolspiegel der oGTT-Untersuchungen vor dem Verzehr der drei Testsubstanzen und nach 60 und 120 Minuten (n=10).

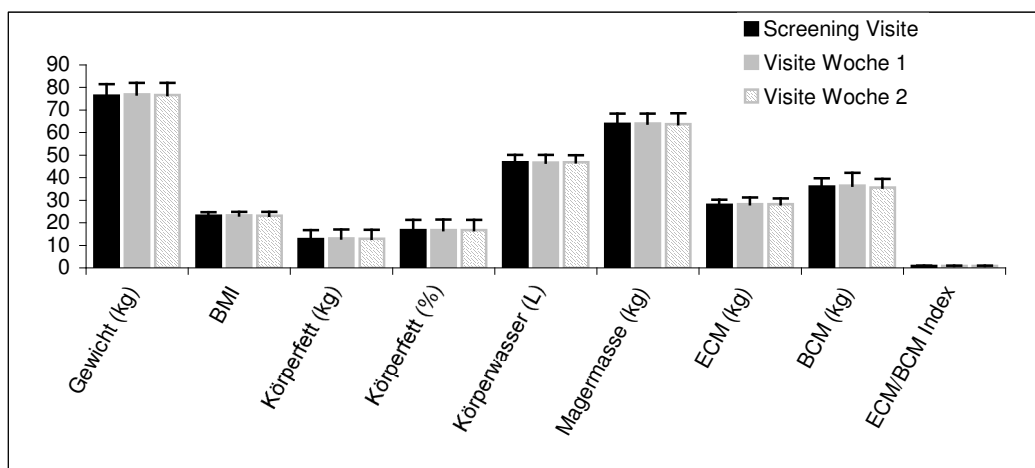
Das Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests wird in der Tabelle 4.5 dargestellt.

**Tab. 4.5:** Ergebnis des durchgeführten zweiseitigen gepaarten *t*-Tests für den Vergleich des mittleren Cortisolspiegels (60 Minuten-Werte) der Testsubstanzen Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung.

Mittelwert für den Cortisolspiegel [ng/ml] nach 60 Minuten			
Lindenblütenhonig-Lösung	Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung	Differenz (Honig - Zucker)	
13,0	10,7	2,3	
7,6	11,2	-3,6	
10,8	9,2	1,6	
11,8	15,0	-3,2	
13,3	10,5	2,8	
12,2	13,7	-1,5	
16,2	17,3	-1,1	
14,1	14,5	-0,4	
14,9	15,8	-0,9	
12,4	9,7	2,7	
Mittelwert		-0,1	
Standardabweichung		2,4	
Standardfehler des Mittelwerts		0,7	
<b>t-Test (gepaart, zweiseitig)</b>		<b>0,866</b>	
Effekt (rel) nach "Cohen's d"		0,05	

#### 4.8 ERGEBNISSE DER BIOELEKTRISCHEN IMPEDANZANALYSE (BIA)

Die Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) sind in der Abbildung 4.8 schematisch dargestellt. Die Analyse der Parameter, wie Gehalt an Körperfett, Körperwasser, Magermasse (fettfreie Masse), ECM (Interstitium, Knochen, Bindegewebe) und BCM (Muskel- und Organzellmasse) zeigt keinen signifikanten Unterschied der Parameter im Verlauf Studie.



**Abb. 4.8:** Die Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA).

## 5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zusammengefasst auf, dass die getesteten 3 Testsubstanzen (Dextro<sup>®</sup> O.G-T-, Lindenblütenhonig- und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung) unterschiedliche Effekte auf den Serum-Blutglukosespiegel zeigen. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Lindenblütenhonig-Lösung im Vergleich zur Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung einen günstigeren glykämischen Effekt nach 60 Minuten aufweist ( $p=0,042$ ). Dieses Ergebnis konnte weiterhin beim Vergleich der post-prandialen Fläche unter der Serum-Glukosekurve (AUC) für die oGTT-Untersuchungen mit den Testsubstanzen Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalente Zuckerlösung für die Dauer der Untersuchung (120 Min.) bestätigt werden. Dabei wurde eine niedrigere post-prandialen Fläche unter der Serum-Glukosekurve (AUC) für die Lindenblütenhonig-Lösung gemessen ( $p=0,018$ ). Des Weiteren konnte durch die Messung weiterer Parameter (Serum-Insulin- und C-Peptidspiegel) gezeigt werden, dass die Lindenblütenhonig-Lösung im Vergleich zur Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung einen günstigeren insulinämischen Effekt nach 60 Minuten hat ( $p=0,067$ ). Der Vergleich der C-Peptidkonzentration der obigen zwei Testlösungen nach 60 Minuten hat dieses Ergebnis bestätigt ( $p=0,013$ ).

Zweifellos spielt das Bedürfnis nach Süßigkeiten bei Personen mit metabolischen Störungen, wie gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus, im Hinblick auf die Einhaltung der verschiedenen spezifischen Diätarten und ihrer Compliance zu diesen Empfehlungen eine große Rolle. Aufgrund der Bekanntheit des Honigs als ein gesundes Nahrungsmittel, seiner Verwendung als ein natürliches Süßungsmittel sowie als supportives Heilmittel, z. B. bei einer Erkältung, wird der Honig als ein geschätztes Nahrungsmittel konsumiert [57]. In der medizinischen und ernährungswissenschaftlichen Literatur finden sich nur sporadisch Daten über die metabolische Wirkung von Honig bei Personen mit gestörter Glukoseintoleranz oder Diabetikern. Weitere Daten über den Glykämischen Index des Honigs beziehen sich oftmals auf nicht exakt definierte Honigsorten [28, 40, 45-50, 58-60, 69, 70, 73]. Nach intensiver Auseinandersetzung mit den Material- und Methodikteilen bisheriger Studien in diesem Bereich, konnte weiterhin festgestellt werden, dass die

vergleichenen Kohlenhydratquellen (Dextrose-, Saccharose- und Honiglösungen) hinsichtlich ihres Gehalts an Glukose nicht miteinander übereinstimmten. Beispielhaft wurde bei einer Studie der Unterschied des glykämischen Effekts einer Dextroselösung (Dextrose-Gehalt = 75 g) und einer Honiglösung („Kohlenhydratgehalt“ = 75 g) untersucht [50]. Andere Studien zeigten diesbezüglich ähnliche Vorgehensweisen. Aus diesem Grund wurde bei der vorliegenden Studie, nach der detaillierten Zuckeranalyse des Prüfhonigs der Gehalt an verschiedenen Zuckerarten definiert. Daraus ergab sich eine definierte Glukose-Menge von 75 g, welche zur Herstellung der Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung als Referenz verwendet wurde. Somit konnte der Änderungsverlauf des Blutglukosespiegels zwischen der Lindenblütenhonig-Lösung und der Lindenblütenhonig-äquivalenter Zuckerlösung direkt verglichen werden.

Im Folgenden werden einige Hypothesen aufgestellt, die durch bisherigen Studien unterstützt werden und die günstige glykämische und insulinämische Wirkung des Honigs erklären können.

## **5.1 WIRKUNG DES FRUCTOSEANTEILS DES HONIGS**

Der Honig gilt in erster Linie als ein kohlenhydratreiches Nahrungsmittel mit den Hauptbestandteilen Glukose und Fructose, die zusammen unter der Berücksichtigung der anderen Einzelzucker ca. 70 – 80 % (z. B. Lindenblütenhonig mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 74 %) der Honigmasse ausmachen. Je nach Honigsorte sind die Anteile an Glukose bzw. Fructose unterschiedlich. Einige Honigsorten (z.B. Rapshonig) haben einen hohen Glukoseanteil, während Andere (z.B. Lindenblütenhonig) den fast gleichen Anteil der Einzelzucker Glukose und Fructose beinhalten. Wiederum Andere (z. B. Akazienhonig) bestehen überwiegend aus Fructose. In diesem Zusammenhang ist auf die unterschiedlichen glykämischen Effekte der verschiedenen Honigsorten mit den verschiedenen Bestandteilen hinzuweisen. Bei der Berechnung des Glykämischen Indexes der Nahrungsmittel wird dahingegen alleine der fest definierte Kohlenhydratanteil des jeweiligen Nahrungsmittels berücksichtigt [28, 61].

Die in jüngster Zeit veröffentlichte Studie zur Untersuchung der deutschen Honigsorten im Hinblick auf ihren Glykämischen Index weist darauf hin, dass nicht der Fructose-Glukose-Quotient, sondern hauptsächlich der Fructose-Anteil der

untersuchten Honigsorten einen Einfluss auf den glykämischen Effekt des jeweiligen Honigs hat. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Glykämische Index negativ mit dem Fructoseanteil der untersuchten Honigsorten korreliert [61]. Eine hypothetische Ursache dafür kann der unterschiedliche Aufnahmeweg der beiden Einzelzucker Glukose (mittels SGLT-1-Transporter) und Fructose (GLUT5-Transporter) auf der intestinalen Seite der Enterozyten, und nach der Kommulation innerhalb dieser Zellen die Konkurrenz um den gleichen Transporter (GLUT2) auf der basolateralen Seite sowie die Interaktion der Fructose- und Glukosestoffwechsel in der Leber sein [62-64]. Des Weiteren weisen die Ergebnisse der Studie der Arbeitsgruppe Berg *et al.* darauf hin, dass unter der Berücksichtigung der nachweisbaren Streuung im gebildeten Insulin-Glukose-Quotienten der getesteten deutschen Honigsorten und im Bezug auf jeweiligen Glukoseanstieg nicht ausschließlich die Zuckerbestandteile der jeweiligen Honigsorten als die Ursache für die unterschiedliche metabolische Reaktion erklärt werden kann. Wie die Beobachtungen aus anderen Studien zur glykämischen und insulinämischen Wirkung der kohlenhydratreichen Lebensmitteln zeigt sich auch in diesem Zusammenhang das Fehlen einer strengen Korrelation der Glukose- und Insulinreaktion [61].

Die beobachtete Variation von Glykämischen Index, Appetitkontrolle und insulinämischem Effekt im Bezug auf Glukose und Fruktose kann einerseits durch die unterschiedliche Stimulation der Hormone Insulin und Leptin erklärt werden. Beide Hormone spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiehaushaltes. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Ausschüttung von Insulin nicht durch Fruktose beeinflusst wird, während Glukose die Beta-Zellen des Pankreas stimuliert und eine Insulinsekretion hervorruft. Der günstige insulinämische Effekt von Fruktose darf allerdings nicht als Begründung für einen übermäßigen Verzehr von fruktosehaltigen Nahrungsmittel ausgenutzt werden. Die Studienergebnisse zeigen, dass die verminderte Bildung des insulin-gesteuerten Leptins, das einen reduzierenden Effekt auf den Appetit aufweist, und die in der Leber favorisierte Metabolisierung von Fruktose zu Fettsäuren, zur daraus folgenden Gewichtszunahme, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz führen. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse soll bei der Ernährung auf die Menge der Fruktosezufuhr geachtet werden [65].

## 5.2 WIRKUNG VON MINERALSTOFFEN, ANTIOXIDANTIEN, PHYTOCHEMISCHEN STOFFEN, PROSTAGLANDINEN UND STICKSTOFFMONOXID (NO)

Als weitere Bestandteile des Honigs sind Mineralstoffe und Antioxidanzien zu erwähnen, die für die positive Effekte des Honigs verantwortlich sein könnten. Bei oraler Aufnahme des Honigs steigen die Serumkonzentration von verschiedenen Antioxidantien, wie z. B. Vitamin C,  $\beta$ -Carotin und Glutathion-Reduktase. Weiterhin steigt die Plasma-Gesamtkonzentration der Phenole aufgrund der Inhaltsstoffe des Honigs (phenolischen Antioxidantien) an [67]. Diese Inhaltsstoffe wurden im Grünen Tee nachgewiesen und werden als mögliche Ursache für die Erhöhung des Wärmehaushaltes und die daraus folgenden Gewichtsreduzierung angesehen [68]. Die Arbeitsgruppe Bahrami *et al.* hat im Rahmen einer Studie bei Typ-II-Diabetikern gezeigt, dass der Honig günstige Effekte auf Körpergewicht, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin, LDL und HDL aufweist. Hierbei wurde ebenfalls über die positive Wirkung der Antioxidantien im Honig diskutiert [69]. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Al-Waili *et al.* ähnlich günstige Effekte des Honigs. Dabei wird u. a. als mögliche Ursache die Wirkung von Zink und Kupfer als weitere Inhaltsstoffe des Honigs und deren Beteiligung in Glukose- und Insulin-Metabolismus erwähnt [50]. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Arbeitsgruppe Yaghoobi *et al.*. Hierbei wurde als Ursache einer günstigen glykämischen und insulinämischen Wirkung des natürlichen Honigs die im Honig befindlichen Elemente (Zink und Kupfer) betrachtet [70]. Diese Arbeitsgruppe betrachtet als eine weitere Ursache der positiven Wirkung des Honigs die Reduzierung des Serum-Spiegels der Prostaglandine und Erhöhung der Stickstoffmonoxid (NO). Es wurde bereits gezeigt, dass Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) zu den wichtigsten physiologischen Inhibitoren des Insulins gehört [71]. Interleukin-1beta (IL-1beta) und PGE<sub>2</sub> sind zwei allgemein bekannte Inhibitoren der Glukose-induzierten Insulinsekretion, und endogenes PGE<sub>2</sub> fungiert als ein Vermittler im Rahmen des inhibierenden Effekts des IL-1beta auf die Beta-Zellen des Pankreas. Andererseits werden verschiedene NO-Donatoren für die erhöhte Sekretion des Insulins als relevant betrachtet [72]. Demzufolge liegt nah, dass Honig auf den Serum-Glucosespiegel durch die Beeinflussung der Erzeugung von Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen im Körper günstig wirkt.

Die Arbeitsgruppe Ahmad *et al.* postuliert im Rahmen einer Studie über die Wirkung von Honig auf den Plasma-Glucosespiegel, dass multiple Gründe zur günstigen

glykämischen Effekt des natürlichen Honigs in Frage kommen. Es wurden u. a. Vorhandensein von phytochemischen Stoffen im Honig (z. B. glykämische Kohlenhydrate), fermentierbaren (z. B. D-Fructose und D-Glukose) und nicht fermentierbaren (z. B. Glycokonjugate und Oligosaccharide) Kohlenhydraten mit den günstigen Effekten des Honigs im Zusammenhang gebracht [73].

### **5.3 ISOMALTOSE (PALATINOSE) UND TREHALOSE**

Die positiven Effekte des Honigs könnten auf noch ungeklärte Stoffwechselmechanismen bzw. die im Honig befindlichen Inhaltstoffe wie Isomaltose oder Trehalose, welche in sehr geringen Konzentrationen vorkommen, zurückgeführt werden. Zudem könnte dies ein Hinweis auf noch unbekannte Inhaltstoffe sein, welche einen antidiabetogenen Effekt des Honigs erklären könnten. Diese Stoffe und ihre Effekte könnten mit der Absorption bzw. dem Metabolismus der Glukose und Fructose assoziiert sein. Sie könnten Insulin-ähnliche Funktionen aufweisen, oder als natürliche Transportkanalblocker bzw. Inhibitoren fungieren. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Oizumi *et al.*, die im Rahmen einer Studie die Wirkung einer auf Palatinose basierten Testsubstanz auf den Blutglukose- und freien Fettsäurespiegel im Blut untersuchten. Palatinose (Isomaltose) ist eine Dissacharid und gehört zu den Zuckerbestandteilen des Honigs. Trotz der kompletten intestinalen Aufnahme der Palatinose wird ihre spezifische verspätete Verdauung und Absorption beobachtet. Hierbei wurde der positive Effekt der Palatinose im Bezug auf den Blutglukosespiegel und den freien Fettsäuren im Blut nachgewiesen [66].

### **5.4 FAZIT**

Der Lindenblütenhonig, aber auch andere untersuchte Honigsorten, zeigen in der Gesamtheit der bisherigen Studien positive und günstige glykämische und insulinämische Eigenschaften. Demzufolge darf in diesem Zusammenhang angenommen werden, dass die erwähnten Stoffwechseleigenschaften des Honigs mitverantwortlich für die bisherigen publizierten Gesundheitsvorteile, insbesondere die Verdauungsfunktionen sowie Insulin- und Blutzuckerregulation dieses Nahrungsmittels sind. Weiterhin soll an dieser Stelle auf die besondere Bedeutung



und die damit einhergehenden Vorteile der im Honig befindlichen Stoffe, zusätzlich zu den Zuckerbestandteilen, betont werden. Diese können durch die isolierte Beurteilung des Honigs mittels alleinigem Vergleich des Glykämischen Indexes nicht berücksichtigt werden. In Anbetracht der positiven Eigenschaften des Honigs und aus medizinischer und ernährungsphysiologischer Sicht kann den Personen mit gestörter Glukosetoleranz und Insulinresistenz der Verzehr des Honigs und der Ersatz der Glukose und Saccharose durch den Honig bei den Mahlzeiten empfohlen werden [30, 36]. Die glykämische Last einer üblichen Portionsmenge von ca. 20 g wird für weniger als 10 Broteinheiten eingeschätzt. Diese Information dient lediglich zur Einschätzung der post-prandialen metabolischen Antwort des menschlichen Körpers auf den Verzehr von Honig und die Appetitregulation im Tagesablauf. Sie dient nicht als eine Rechtfertigung zum zusätzlichen und unnötigen Verzehr des Honigs und anderen Süßigkeiten mit Honiganteilen [61].

Die im Rahmen dieser Studie erzielten Daten im Hinblick auf den günstigen glykämischen Effekt des getesteten nativen Lindenblütenhonigs und seine jeweilige günstige Insulin- und C-Peptidantwort werden somit durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt. Aufgrund des Designs dieser Studie gelten die erzielten Ergebnisse, streng genommen, nur für männliche gesunde Probanden. Zur Bestätigung der gewonnenen Daten im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Durchführung einer vergleichbaren Studie mit einer höheren Fallzahl und der Teilnahme männlicher und weiblicher gesunder Probanden, empfohlen. Weiterhin wird bei folgenden Studien die Verwendung einer Methode zur Bestimmung des Serum-Glukosespiegels empfohlen, die eine kontinuierliche Messung dieses Parameters für die Dauer der Untersuchung sichert. Somit kann eine genauere Aussage bezüglich der AUC getroffen werden. In diesem Zusammenhang wird weiterhin eine Messung des Serum-Glukosespiegels über 180 Minuten, anstatt 120 Minuten post-prandial empfohlen. Des Weiteren kann durch eine aufwendigere und genauere biochemische Analyse des Honigs die Möglichkeit, die im Honig postulierte Stoffe zu erforschen, geschaffen werden. Dies könnte zu einem wichtigen Schritt in der Entwicklung weiterer pharmakologischer Behandlungen von Personen mit gestörter Glukosetoleranz und Diabetikern beitragen.

## 6 Zusammenfassung

**Ziel:** Untersuchung und direkter Vergleich der glykämischen und insulinämischen Effekte einer nativ hergestellten Lindenblütenhonig-Lösung und einer Lindenblütenhonig-äquivalenter Zuckerlösung bei gesunden männlichen Probanden. Hierbei wird der günstige metabolische Effekt des Lindenblütenhonigs mittels eines standardisierten oralen Glukosetoleranztests (oGTT) untersucht.

**Methode:** Es wurden durch eine Screening-Untersuchung aus 12 männlichen, stoffwechselgesunden Probanden mit einem mittleren Alter von  $27,7 \pm 2,6$  Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von  $23,2 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup> mittels eines standardisierten oGTTs mit einer Zuckerlösung (Dextro<sup>®</sup> O-G.T) geeignete Probanden zur Teilnahme an der Studie selektiert. 10 Probanden ohne eine gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus wurden zur weiteren Teilnahme an der Studie in zwei Gruppen randomisiert. Eine Woche später haben die Probanden die Testreihe (oGTT), je nach Gruppe, entweder mit einer Lindenblütenhonig-Lösung oder einer Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung begonnen. Nach einer weiteren Woche wurde die Testreihe durch den Wechsel (Cross-Over) der Testsubstanz der anderen Gruppe beendet. Hierbei wurden Testsubstanzen, welche 75 g Glukose beinhalteten verwendet. Der Serum-Glukosespiegel wurde vor der Einnahme sowie alle 10 Minuten nach der Einnahme der Testsubstanzen für eine Dauer von 120 Minuten bestimmt. Zudem wurden andere relevante Parameter wie Serum-Insulin, C-Peptid und Cortisol vor Einnahme der Testsubstanzen sowie nach 60 bzw. 120 Minuten bestimmt.

**Ergebnisse:** Der Vergleich des mittleren Serum-Glukosespiegels der Lindenblütenhonig-Lösung und Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung nach 60 Minuten zeigt einen starken günstigen glykämischen Effekt des Honigs ( $p=0,042$ ). Dieser Effekt wurde durch den Vergleich der post-prandialen Fläche unter der Serum-Glukosespiegelkurve (AUC) bestätigt ( $p=0,018$ ). Vergleich der Serum-Insulinspiegel nach 60 Minuten zeigt einen moderaten günstigen insulinämischen Effekt ( $p=0,067$ ) und einen starken günstigen C-Peptidantwort der Lindenblütenhonig-Lösung ( $p=0,013$ ).

**Fazit:** Lindenblütenhonig zeigt einen günstigen glykämischen und insulinämischen Effekt im Vergleich zur Lindenblütenhonig-äquivalenten Zuckerlösung. Die Planung und Durchführung weiterer Studien mit einer größeren Fallzahl und der Beteiligung weiblicher Probanden zur Erforschung der günstigen Effekte des Honigs sowie aufwendigere und genauere biochemische Analyse des Honigs wird empfohlen.

## 7 Summary

**Aims:** Studies suggest that honey has less influence on serum glucose concentrations than comparable mono- and disaccharides. This study aimed to confirm these findings by a direct analysis and comparing of a basswood honey solution and a honey comparable glucose-fructose solution in concern of the glycemic effect, the insulinemic responses and the C-peptide values in healthy male subjects.

**Methods:** 12 healthy men with a mean age of 27.7 ( $\pm 2.6$ ) years, a mean body mass index of 23.2 ( $\pm 1.5$ ) kg/m<sup>2</sup> and no history of metabolic disorders participated in the study. Subjects underwent a standard OGT testing to establish values and exclude preclinical diabetes. 10 Subject without any metabolic disorder were screened. One week later they were randomly assigned to basswood honey or a honey comparable glucose-fructose solution. The following week subjects were given the other solution. All solutions contained 75 g glucose. Serum glucose was measured before drinking test solutions and every 10 minutes for 120 minutes afterwards. C-peptide, insulin and cortisol values were measured at 0, 60 and 120 minutes.

**Results:** The direct comparison of the mean serum glucose concentration at 60 minutes between basswood honey solution and the identical sugar solution shows a lower value for honey ( $p=0.042$ ). This effect was confirmed by comparing of the post-prandial AUC of serum glucose concentration and shows the positive glycemic effect of honey ( $p=0.018$ ). Comparing of the serum insulin value at 60 minutes shows a moderate positive insulinemic responses of honey ( $p=0.067$ ) and a strong positive effect in concern of C-peptid value for honey ( $p=0.013$ ).

**Conclusion:** Honey has a positive effect on serum glucose, insulin and C-peptide values than the honey comparable glucose-fructose solution. Further studies to elucidate underlying mechanisms may be worthwhile, as may investigation of the implications of these findings for diabetic patients.

## 8 Literaturverzeichnis

[1] Rehner G, Daniel H. *Biochemie der Ernährung*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg-Berlin, 1. Auflage 1997, S. 157, 161-162, 193.

[2] Elmadfa I, Leitzmann C. *Ernährung des Menschen*. Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co., Stuttgart, 1998, S. 140-143.

[3] Gibney M, Sigman-Grant M, Stanton JL, Keast DR. Consumption of sugars. *Am J Clin Nutr* 1995; 62, 178-194.

[4] World Health Organisation; Country and regional data; Prevalence of diabetes worldwide. Online unter: [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/). Stand: 26.03.2009.

[5] Diabetes Action Now: An Initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation, 2004

[6] Mann J, Toeller M, Riccardi G, Aro A, Christacopoulos, De Leeuw I, Robertson P, Slama G on behalf of the Study Group. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Statement: Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 1988; 1, 145-149

[7] Slama G, Lean M, Mann J, Toeller M, Chantelau E, van Gaal L, Heine R, Karamanos B, Karlström B, De Leeuw I, Librenti M, Riccardi G, Rivellese A, Teuscher A, Uusitupa M, Vessby B on behalf of the DNSG: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 1995; 8, 186-189

- [8] Mann J, Lean M, Toeller M, Slama G, Uusitupa M, Vessby B on behalf of the DNSG: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54, 353-355.
- [9] Constan GR, Schmid H. Ist der Genuss von Honig Zuckerkranken zuträglich? *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85, 282-283.
- [10] Laakso M, Letho S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *J. Diabetes Rev* 1997 ; 5, 294-315.
- [11] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPdS 33). *Lancet* 1998; 352, 847-853.
- [12] Bretzel RG, Voigt K, Schatz H. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106, 369-372.
- [13] Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22, 920-924.
- [14] Temelkova-Kurktscheive 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 HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23, 1830-1834.
- [15] Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 208, E924-E930.

- [16] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M & STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 259, 2072-2077.
- [17] Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25, 10-16.
- [18] Nakagami T & the DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; 47, 385-394.
- [19] Mann J, De Leeuw I, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A, Rizkalla 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* 2004; Dis 14, 373-394.
- [20] Shah M, Garg A. High fat and high carbohydrate diets and energy balance: a review. *Diabetes Care* 1996; 19, 1142-1152.
- [21] Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G, Cathelineau G, Ferriss JB, Michel G and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Nutrient intakes as predictors of body weight in European people with type 1 diabetes. *Int J Obesity* 2001; 25, 1815-1822.
- [22] Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. KANWU Study: Substituting dietary saturated fat with monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44, 312-319.
- [23] Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Bill C, Mohammed S, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348, 2082-2090.

- [24] Samaha FF, Iqbal N, Sheshadri P, Chicano KL, Daily DA, Mc Grory I, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348, 2074-2081.
- [25] Elmadfa I, Erbersdobler H, Gassmann B, Stehle P, Walter P, Wolfram G. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) für die Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung): *D\_A\_CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr* 2000. Umschau Verlag Frankfurt/Main, 1. Auflage.
- [26] Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Vitelli F, Stehle P, Scherbaum WA, Fuller JH, and EURODIAB IDDM Complications Study Group. Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998; 41, 882-890.
- [27] Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Irsigler K, Holler C, Santeusanio F, Stehle P, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Carbohydrate sources and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; 17, 351-359.
- [28] Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002; 76, 5-56.
- [29] Mann J, Hermansen K, Vessby B, Toeller M. Evidence-based nutritional recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. A European perspective (letter). *Diabetes Care* 25 (2002) 1256-1258.
- [30] Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003; 77, 612-621.

- [31] Venn BJ, Mann JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58, 1443-1461.
- [32] Willett WC, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 76, 274-280.
- [33] Franz MJ. Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes (Letter). *Diabetes Care* 2003a; 26, 3364-3365.
- [34] Franz MJ. The glycemic index: not the most effective nutrition therapy intervention (editorial). *Diabetes Care* 2003b; 26, 2466-2468.
- [35] Ionescu-Tirgoviste C, Popa E, Sintu E, Mihalache N, Cheta D, Mincu I. Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24, 80-84.
- [36] Galgani J, Aguirre C, Díaz E. Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans. *Nutr J* 2006; 5, 22.
- [37] Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Muggeo M, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to HbA1c and serum lipids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73, 574-581.
- [38] Riccardi G, Clemente G, Giacco R. Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutr Rev* 2003; 61, 56-60.
- [39] Slama G, Haardt MJ, Jean-Joseph P, Costagliola D, Goicolea I, Bornet F, Elgrably F, Tchobrousky G. Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet* 1984 ; 2, 122-125.



- [40] Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 28, 213-217.
- [41] Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R, Mann JI: Sucrose in the diet of diabetic patients - just another carbohydrate? *Diabetologia* 1986; 29, 216-220.
- [42] Bantle J, Raatz S, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72, 1128-1134.
- [43] Grigoresco C, Riskalla S, Halfon P, Bornet F, Fontvieille A, Bros M, Dauchy F, Tchobroutsky G, Slama G. Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2 months in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1988; 11, 546-550.
- [44] Ischayek JI, Kern M. US Honeys Varying in Glucose and Fructose Content Elicit Similar Glycemic Indexes. *J Am Diet Assoc* 2006; 106, 1260-1262.
- [45] Katsilambros NL, Philippides P, Touliatou A, Georgakopoulos K, Kofotzouli L, Frangaki D, Siskoudis P, Marangos M, Sfikakis P. Metabolic effects of honey (alone or combined with other foods) in type II diabetics. *Acta Diabetol Lat* 1988; 25,197-203.
- [46] Samanta A, Burden AC, Jones GR. Plasma glucose responses to glucose, sucrose and honey in patients with diabetes mellitus: an analysis of glycaemic and peak incremental indices. *Diabet Med* 1985; 2, 371-3.
- [47] Shambaugh P, Wothington V, Herbert JH. Differential effects of honey, sucrose, and fructose on blood sugar levels. *J Manipulative Physiol Ther* 1990; 13, 322-325.
- [48] Tobiasch V, Kilian P. Über das Verhalten der Diabetiker bei Verabreichung von Honig. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1953; 13, 1-6.

- [49] Akhtar MS, Khan MS. Glycaemic responses to three different honeys given to normal and alloxan-diabetic rabbits. *J Pak Med Assoc* 1989; 39, 107-13.
- [50] Al-Waili NS. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. *J Med Food* 2004; 7, 100-7.
- [51] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2006. *Diabetes Care* 2006; VOLUME 29, SUPPLEMENT 1.
- [52] Zierler K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999; 276: E409-E426.
- [53] Handbuch ecoTwenty Glucoseanalyser, CARE diagnostica, Stand: Oktober 2000.
- [54] Fischer H, Lembcke B. Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. *Inn Med* 1991; 18 (1/91), 13-17.
- [55] Heymsfield SB, Matthews D. Body composition: research and clinical advances--1993 A.S.P.E.N. research workshop. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994, Mar-Apr; 18: 91 - 103.
- [56] Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin* 1992; 112, 155-159.
- [57] Bogdanov S, Gallmann P, Stangaciu S, Cherbuliez T. Bienenprodukte und Gesundheit. *ALP forum* 2006; 41, 1-52.
- [58] Agrawal OP, Pachauri A, Yadav H. Subjects with impaired glucose tolerance exhibit a high degree of tolerance to honey. *J Med Food* 2007; 10, 473-478.
- [59] Herny CJ, Lightowler HJ, Strik CM. Glycaemic index and glycaemic load values of commercially available products in the UK. *Br J Nutr* 2005; 94, 922-930.

- [60] Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34, 362-366.
- [61] Berg A, König D. Zum glykämischen Index von deutschen Honigsorten. *Ernährungsumschau* 2008; 12, 720-725.
- [62] Shirazi-Beechey SP. Molecular biology of intestinal glucose transport. *Nutr Res Rev* 1995; 8, 27-41.
- [63] Thorens B, Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13, 209-218.
- [64] Sheperd EJ, Lelliwell PA, Mace OJ, Morgan EL, Patel N, Kellet GL. Stress and glucocorticoid inhibit apical GLUT2-trafficking and intestinal glucose absorption in rat small intestine. *J Physiol* 2004; 560, 281-290.
- [65] Basciano H, Federico L, Adeli Khosrow. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr metab (Lond)* 2005; 21: 2(1)-5
- [66] Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, Kameda W, Arawaka N, Yamaguchi H, Ohnuma H, Sasaki H, Kato T. A palatinose-based balanced formula improves glucose tolerance, serum free fatty acid levels and body fat composition. *Tohoku J Exp Med* 2007; Jun. 212(2), 91-99.
- [67] Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti M, Keen CL. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. *J Agric Food Chem* 2003; 51:1732-1735.
- [68] Shixian Q, Vancrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y. Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-o-methyltransferase. *J Med Food* 2006; 9:451-458.

[69] Bahrami M, Ataie-Jafari A, Hosseini S, Forouzanfar MH, Rahmani M, Pajouhi M. Effects of natural honey consumption in diabetic patients: an 8-week randomized clinical trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2008; Oct2:1-9.

[70] Yaghoobi N, Al-Waili N, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SM, Abasalti Z, Yaghoobi Z, Yaghoobi F, Esmaili H, Kazemi-Najestani SM, Aghasizadeh R, Saloom KY, Ferns GA. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP and body weight compared with sucrose. *Scientific World Journal.* 2008; Apr 20; 8:463-469.

[71] Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz B and Robles-Cervantes J. Inhibition of cyclooxygenase-1 or -2 sensitivity in health subjects. *Horm. Metab. Res.* 2001; 33:250–253.

[72] Smukler S, Tang L, Wheeler M and Salapatek A. Exogenous nitric oxide and endogenous glucose stimulated beta-cell nitric oxide augment insulin release. *Diabetes.* 2002; 51:3450–3460.

[73] Ahmad A, Azim MK, Mesaik MA, Khan RA. Natural honey modulates physiological glycemic response compared to simulated honey and D-glucose. *J Food Sci.* 2008; 73(7):H165-167.

## 9 Anhang

### 9.1 ANHANG 1: EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR STUDIE

#### Aufklärung zur Studie

#### **Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel**

(verbleibt beim Probanden)

Liebe Probanden!

Zuckerkrankheit, Diabetes mellitus genannt, ist eine häufige Krankheit, von der in Deutschland nahezu 5,7 Millionen Menschen betroffen sind. Dies entspricht wenigstens 7% der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Es gibt einige interessante Hinweise dafür, dass Honig, der vom allein chemischen Verständnis eine hochkonzentrierte Zuckerlösung ist, den Blutzuckerspiegel weniger beeinflusst als andere Arten von Zucker. Die Gründe hierfür sind noch unklar. Da es einer großen Zahl von Diabetikern schwer fällt, Süßigkeiten zu meiden, bietet sich Honig möglicherweise als Möglichkeit an, Diabetikern ein Erlebnis von Süße. Damit können diese Untersuchungen einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität von Diabetikern leisten.

Im Rahmen einer Studie soll die Wirkung von Honig auf den Blutzuckerspiegel im Vergleich zu einem künstlich hergestellten Standard-Zuckerlösung geprüft werden. Dazu muss zunächst bei Ihnen eine Erkrankung mit Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Wenn eine solche Erkrankung bei Ihnen bereits bekannt ist, teilen Sie uns dies bitte mit. Sie sind dann leider nicht als Proband geeignet.

Der Ausschluss der Zuckerkrankheit erfolgt mit Hilfe des oralen Glukose-Toleranztests. Dazu ist es erforderlich, dass Sie sich bereits 3 Tage vor dem Test

kohlenhydratreich ernähren. Sollten Sie Medikamente (z. B. Reserpin, Biguanide, MAO-Hemmer, Sulfonylharnstoffe oder Gonadotropine) einnehmen, teilen Sie uns das ebenfalls mit.

Am ersten Tag des Tests nehmen Sie 75 g Glukose in Form von Honig auf. Es erfolgt dann wiederholte Blutabnahmen, die die Verlaufsbestimmung der Glukoseerhöhung in Ihrem Blut ermöglichen. Während dieser Zeit bitten wir Sie, Ihr Befinden zu dokumentieren.

Am zweiten Tag des Tests nehmen Sie dann 75 g Glukose in Form von künstlich hergestellter Standard-Zuckerlösung auf. Es wird, wie beim Tag 1, zur Verlaufsbestimmung der Glukoseerhöhung in Ihrem Blut wiederholte Blutabnahmen vorgenommen.

Die Anlage eines Venenkatheters ist eine häufige ärztliche Maßnahme und Komplikationen sind selten. Dennoch ist es möglich, dass es zu folgende Problemen kommt:

- Blutergüsse und Infektionen im Bereich der Einstichstelle der Braunüle
- Thrombosen und Embolien, Verschluss und Entzündung der punktierten Gefäße
- Missempfindungen im Bereich der Einstichstelle im Falle der ungewollten Verletzung eines Hautnerven

Normalerweise wird Honig gut vertragen. Dennoch kann aufgrund von Pollen und Eiweißen der Biene eine allergische Reaktion auftreten.

Als Aufwandsentschädigung für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung „Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel“ erhalten Sie € 80,- in Worten (achtzig). Damit sind auch etwaige Rechte, die sich aus der Analyse der Daten ableiten oder Fahrtkosten abgegolten.

**Name:** .....

**Adresse:** .....

.....

**Geburtsdatum:** .....

**Tel.:** .....

**Email:** .....

## Einverständniserklärung (verbleibt in der Studiendokumentation)

Ich habe das Aufklärungsblatt zur Studie

### **Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel**

aufmerksam gelesen.

Mit Herrn Dr. ....habe ich ausführlich über die Ziele der Untersuchung, das Vorgehen und die möglichen Risiken sprechen können. Alle meine Fragen konnte ich stellen. Ich hatte ausreichend Bedenkzeit und habe keine Bedenken gegen die Teilnahme an der Untersuchung zum Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel und erkläre mich einverstanden, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Ich erkläre, dass bei mir keine Zuckererkrankung oder sonstige gravierende Krankheit und auch keine Allergie gegen Honig bekannt ist. Zur Erstattung der Aufwendungen (z.B. Fahrtkosten), welche ich im Zusammenhang mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie habe, erhalte ich für die Wahrnehmung jedes Studientermins am Prüfzentrum eine Aufwandsentschädigungen von insgesamt € 80,-. Darüber hinaus ist eine Erstattung von etwaigen Mehrkosten nicht vorgesehen. Ich habe verstanden, dass es mir aus der Teilnahme an der Studie keinerlei Rechte an den wissenschaftlichen Ergebnissen der Studie oder deren Verwertung zustehen. Mit Unterzeichnung der Patienteninformation erkläre ich mein Einverständnis mit dieser Regelung zur Aufwandsentschädigung.

Gießen, den .....

(Datum)

.....  
(eigenhändige Unterschrift des Probanden)

Gießen, den .....  
(Datum)

.....  
(eigenhändige Unterschrift des Arztes)

### Empfangsbestätigung

Hiermit bestätige ich, dass ich nach Abschluss der Untersuchung „Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel“ € 80,- in Worten (achtzig) erhalten habe.

Gießen, den .....  
(Datum)

.....  
(eigenhändige Unterschrift des Probanden)



## 9.2 ANHANG 2: ERNÄHRUNGSPROTOKOLL

ERNÄHRUNGSKOMMISSION DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS GIESSEN  
LEITUNG: DR. ANNETTE HAUENSCHILD, TEL: 0641-99-42752 (PFORTE),

### Ernährungsprotokoll

Name:

Geb.Datum:

Protokolltage:

#### Beachten Sie bitte beim Ausfüllen:

1. Nehmen Sie Ihr Ernährungsprotokoll überall mit hin. Notieren Sie bitte alles. Auch z. B. Nüsse, Bonbons und Snacks beim Fernsehen. Versuchen Sie während dieser Woche nicht abzunehmen, aber auch nicht zuzunehmen.
2. Machen Sie jeweils einen Strich für die angegebene Portionsmenge.
3. Die Bezeichnung „Tasse“ ist ein Maß für die Menge, die in eine normale Kaffeetasse paßt.
4. Ändern Sie die Mengenbezeichnungen nicht.

Brot			
Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Graubrot			Scheibe 40,0 g
Weißbrot, Toast			Scheibe 25,0 g
1/2 Brötchen			Stück 25,0 g
1/2 Vollkornbrötchen			Stück 30,0 g
Vollkornbrot			Scheibe 45,0 g
Knäcke, Zwieback			Scheibe 10,0 g
Brotbelag			
Butter			Teelöffel 5,0 g
Butter halbfett - Milchhalbfett			Teelöffel 20,0 g
Margarine			Teelöffel 5,0 g
Margarine halbfett			Teelöffel 5,0 g
Diät-Margarine (z.B. becel)			Teelöffel 5,0 g
Aufschnitt			Portion 25,0 g
Wurst fettreduziert (z.B. Geflügelwurst)			Portion 25,0 g
Lachsschinken			Scheibe 15,0 g
Schinken			Scheibe 30,0 g
Salami			Scheibe 30,0 g
Fleischwurst / Stadtwurst			Stück 125,0 g
Salami			Scheibe 30,0 g

Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Käse unter 20% Fett			Portion 30,0 g
Käse 20-40% Fett			Portion 30,0 g
Käse über 40% Fett			Portion 30,0 g
Marmelade, Gelee			Teelöffel 10,0 g
Honig			Teelöffel 10,0 g
Nußnougatcreme			Portion 20,0 g
Vegetarische Pasteten			Teelöffel 7,0 g
Frühstücksflocken			
Haferflocken, trocken			Esslöffel 10,0 g
Müsli, trocken			Tasse 90,0 g
Frischkornbrei			Tasse 125,0 g
Cornflakes, trocken			Tasse 20,0 g
Milch/Milchprodukte/Eier			
Trinkmilch 3,5 %			Tasse 125,0 g
Trinkmilch 1,5 %			Tasse 125,0 g
Dosenmilch			Teelöffel 5,0 g
Kakao			Tasse 125,0 g

Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Buttermilch			Tasse 150,0 g
Joghurt 3,5 % Fett			kleiner Becher 150,0 g
Joghurt 1,5 % Fett			kleiner Becher 150,0 g
Magerquark			Esstlöffel 30,0 g
Speisequark			Eßlöffel 30,0 g
Eier			Stück 60,0 g
<b>Fleisch</b>			
Kotelett, Schnitzel			Portion 125,0 g
Steak, Schnitzel natur			Portion 125,0 g
Putenschnitzel			Portion 125,0 g
Braten			Portion 125,0 g
Gulasch, Ragout			Tasse 125,0 g
Bratwurst			Stück 150,0 g
Bockwurst			Stück 125,0 g
Fleisch-, Kochwurst			Portion 100,0 g
Frikadelle, Klops			Stück 100,0 g

Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Eisbein, Haxe			Portion 130,0 g
1/2 Hähnchen			Stück 370,0 g
Leber, Herz, Niere			kleine Portion 65,0 g
Mett, Gehacktes			Portion 100,0 g
Tatar, Schabefleisch			Portion 70,0 g
Speck, Bauchfleisch			Scheibe 50,0 g
<b>Koch- und Bratenfett</b>			
Bratenfett (Pflanzliche Fette)			Esstlöffel 20,0 g
Bratenfett (Butterschmalz)			Esstlöffel 10,0 g
<b>Beilagen</b>			
Kartoffeln			Stück 80,0 g
Kartoffelpüree			Tasse 150,0 g
Klöße, Knödel			Stück 80,0 g
Bratkartoffeln			Tasse 120,0 g

Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Pommes Frites			Portion 100,0 g
Kartoffelpuffer			Stück 70,0 g
Reis, gekocht			Tasse 100,0 g
Nudeln, gekocht			Tasse 100,0 g
Spätzle, gekocht			Tasse 125,0 g
Spaghetti (eifrei), gekocht			Tasse 125,0 g
<b>Soßen</b>			
Hackfleischsoße			Esstlöffel 20,0 g
Bratensoße			Esstlöffel 15,0 g
Sahnesoße			Esstlöffel 15,0 g
Soße allgemein			Esstlöffel 15,0 g
Mayonnaise			Portion 48,0 g
Tomatenketchup, Grillsoße			Esstlöffel 20,0 g
<b>Suppen</b>			
Klare Suppe			Teller 250,0 g

<i>Lebensmittel</i>	<i>Anzahl</i>	$\Sigma$	<i>Kücheneinheit</i>
Gebundene Suppe			Teller 250,0 g
Suppen-Eintopf			Teller 250,0 g
<b>Gemüse/Salate</b>			
Gemüse, gebunden			Tasse 100,0 g
Gemüse, gedünstet			Tasse 100,0 g
Chicorree, Artischocke			Portion 150,0 g
Gurke			Stück 100,0 g
<i>Lebensmittel</i>	<i>Anzahl</i>	$\Sigma$	<i>Kücheneinheit</i>
Spinat, Mangold			Portion 150,0 g
Karotten, Rüben etc. frisch			Portion 150,0 g
Tomate, Paprika, Zucchini frisch			Portion 150,0 g

<i>Lebensmittel</i>	<i>Anzahl</i>	$\Sigma$	<i>Kücheneinheit</i>
Hülsenfrüchte (Erbsen, Bohnen, Linsen) frisch			Portion 150,0 g
Rotkohl, Weißkohl, Sauerkraut, Wirsing			Portion 200,0 g
Sprossen- und Lauchgemüse frisch			Portion 150,0 g
Gemüse Konserve			Portion 150,0 g
Rohkostsalat			Tasse 100,0 g
Essig-Kräuter-Soße			Esstlöffel 10,0 g
Salatsoße mit saurer Sahne			Esstlöffel 10,0 g
Joghurt-Dressing			Esstlöffel 10,0 g
sonstige Salatsoße			Esstlöffel 45,0 g

<i>Lebensmittel</i>	<i>Anzahl</i>	$\Sigma$	<i>Kücheneinheit</i>
Kartoffelsalat			Portion 150,0 g
Fleischsalat			Portion 50,0 g
Heringssalat			Portion 50,0 g
<b>Fisch</b>			
Fisch, gekocht			Portion 200,0 g
Fisch, gebraten			Portion 150,0 g
Fischstäbchen			Stück 30,0 g
Fischkonserve			Dose 180,0 g
Fisch, geräuchert			Stück 70,0 g
Rollmops, Matjes			Stück 90,0 g
Krustentiere			Portion 100,0 g
<b>Fertiggerichte</b>			
Pizza, mittelgroß			Portion 300,0 g
Lasagne			Portion 350,0 g
Hamburger			Portion 150,0 g
Döner			Stück 350,0 g

Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Pfannkuchen			Stück 180,0 g
<b>Getränke</b>			
Kaffee/Tee			Tasse 150,0 g
Früchtetee / Kräutertee (Getränk)			Tasse 125,0 g
Fruchtsaft			Glas 200,0 g
Limonade, Cola			Glas 200,0 g
Diätgetränke			Glas 200,0 g
Mineralwasser			Glas 200,0 g
Gemüsesaft			Glas 200,0 g
Bier alkoholfrei			Glas 300,0 g
Bier			Glas 300,0 g
Wein, Sekt			Glas 125,0 g
Spirituosen			Schnapsglas 20,0 g
Likör, Apfelkorn			Schnapsglas 20,0 g
<b>Obst</b>			
Apfel, Apfelsine			Stück 130,0 g

Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit
Birne			Stück 120,0 g
Banane			Stück 140,0 g
Trauben, Beeren			Stück 100,0 g
Aprikosen, Pflirsiche, Kirschen, Pflaumen			Stück 100,0 g
Trockenobst			Tasse 70,0 g
<b>Zucker/Kuchen/Süssigkeiten/ Knabberereien</b>			
Zucker			Teelöffel 5,0 g
Obstkuchen			Stück 100,0 g
Trockenkuchen			Stück 70,0 g
Sahne-, Cremetorte			Stück 120,0 g
Schlagsahne			Esslöffel 20,0 g
Eis			Portion 75,0 g
Pudding			Tasse 150,0 g

Kompott, Apfelmus			Portion 125,0 g
Bonbon			Stück 5,0 g
Kekse			Stück 5,0 g
Schokolade			Stückchen 6,0 g
Schokoriegel (z. B. Mars, Nuts)			Stück 60,0 g
Pralinen			Stück 13,0 g
Nüsse			Eßlöffel 25,0 g
Salzige Knabberereien			Tasse 25,0 g
Kartoffelchips			Portion 25,0 g

<b>Sonstige Lebensmittel</b>			
Lebensmittel	Anzahl	$\Sigma$	Kücheneinheit

### 9.3 ANHANG 3: EVIDENZKLASSEN UND EVIDENZHÄRTEGRADEN NACH SIGN

Vorschlag des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) zu den Evidenzklassen und Evidenz härtegraden für Empfehlungen [16].

SING Evidenzklasse (EK)	SIGN Evidenzhärtegarde der Empfehlungen
<b>Ia</b> Evidenz aufgrund von Metaanalysen Randomisierter kontrollierter Studien <b>Ib</b> Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie	<b>A</b> Vorliegen mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie innerhalb von Studien mit insgesamt guter Qualität und Konsistenz zu der spezifischen Empfehlung (Evidenzklassen Ia,Ib)
<b>IIa</b> Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung <b>IIb</b> Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten (nicht-randomisierten, nicht- kontrollierten) experimentellen Studie (z.B. Kohortenstudie) <b>III</b> Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien (wie z.B. Vergleichstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien)	<b>B</b> Vorliegen gut geführter klinischer Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien zu der Empfehlung (Evidenzklassen IIa, IIb, III)
<b>IV</b> Evidenz aufgrund von Berichten aus Experten-Ausschüssen oder Experten- Meinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten	<b>C</b> Vorliegen von Berichten aus Experten-Ausschüssen oder Experten-Meinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Fehlende Verfügbarkeit von direkt heranziehbaren klinischen Studien guter Qualität (Evidenzklasse IV)

## 9.4 ANHANG 4: ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AUC	Area Under the Curve
BCM	Muskel- und Organzellmasse
BE	Broteinheit
B.I.A	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
C°	Zentigrad
CRP	C-reaktives Protein
Dextro <sup>®</sup> O.G-T	Dextroselösung für den oralen Toleranztest
dl	Deziliter
DNSG	Diabetes and Nutrition Study Group
EASD	The European Association for the Study of Diabetes
ECM	Interstitium, Knochen, Bindegewebe
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Evidenzklasse
g	Gramm
GCP	Good Clinical Practice
GI	Glykämischer Index
GL	Glykämische Last
GLUT	Glukose Transporter
GOD	Glukoseoxidase
HAT	Honigtau
HDL	High-Density-Lipoprotein
HMF	Hydroxymethylfurfural
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HVO	Honigverordnung
kg	Kilogramm
LDL	Low-Density-Lipoprotein
m	Meter
mg	Milligramm
μU	Mikrounit
Min.	Minute

---

ml	Milliliter
mU	Milliunit
n.n.	Unterhalb der Bemessungsgrenze
ng	Nanogramm
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PG	Post-prandiale Plasmaglukose
RCF	relative Zentrifugalbeschleunigung
s	Sekunde
SA	Standardabweichung
SGLT	Sodium dependent Glukose Transporter
SING	Scotisch Intervollegiate Guidelines Network
t <sub>0</sub>	Minute 0
TSH	Thyroid stimulierendes Hormon
u.r.	unterrepräsentiert
ü.r.	überrepräsentiert
WHO	WORLD HEALTH ORGANISATION

## 9.5 ANHANG 5: ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1.1 Summe der Blutglukosespiegelanstiege über einem Baseline-Glukosespiegel bei der Einnahme von 25 g Kohlenhydrat aus verschiedenen Quellen.
- Abb. 1.2 Post-prandiale Veränderung des Blutglukosespiegels bei den gesunden Probanden (nach Einnahme einer Dextrose- und einer Honig-Lösung).
- Abb. 1.3 Post-prandiale Veränderung des Plasmainsulins bei den gesunden Probanden nach der Einnahme einer Dextrose-Lösung und einer Honig-Lösung.
- Abb. 1.4 Post-prandiale Veränderung des Blutglukosespiegels bei den Typ-II Diabetikern nach der Einnahme einer Saccharose-Lösung und einer Honig-Lösung.
- Abb. 1.5 Post-prandiale Veränderung des Blutglukosespiegels bei den Typ-II Diabetikern nach der Einnahme einer Dextrose-Lösung und einer Honig-Lösung.
- Abb. 3.1 Flow-Chart der Studie.
- Abb. 3.2 Funktionsprinzip des Biosensor-Systems.
- Abb. 3.3 Platzierung der Elektrode auf dem rechten Hand- und Fußrücken.
- Abb. 4.1 Verlauf des Serum-Glukosespiegels beim Verzehr von Dextro<sup>®</sup> O.G-T-Lösung.
- Abb. 4.2 Verlauf des Serum-Glukosespiegels beim Verzehr von Lindenblütenhonig-Lösung.
- Abb. 4.3 Verlauf des Serum-Glukosespiegels beim Verzehr der standardisierten Zuckerlösung, äquivalent zur Lindenblütenhonig-Lösung.
- Abb. 4.4 Verlauf des mittleren Serum-Glukosespiegels der drei Testsubstanzen.
- Abb. 4.5 Der Plasma-Insulinspiegel der oGTT-Untersuchungen beim Verzehr der drei Testsubstanzen.
- Abb. 4.6 Der C-Peptidspiegel der oGTT-Untersuchungen beim Verzehr der drei Testsubstanzen.
- Abb. 4.7 Der Cortisolspiegel der oGTT-Untersuchungen beim Verzehr der drei Testsubstanzen.
- Abb. 4.8 Die Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA).



## 9.6 ANHANG 6: TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1.1 Durchschnittliche tägliche Zuckeraufnahme in Ländern der Europäischen Union.
- Tab. 1.2 Surrogat- (Ersatz-) Marker in Ernährungsstudien bei Diabetikern.
- Tab. 3.1 Liste der verwendeten Materialien in der Studie.
- Tab. 3.2 Liste der analysierten Parameter bei  $t_0$  (Screening-Untersuchung).
- Tab. 3.3 Liste der analysierten Parameter bei  $t_{60}$  und  $t_{120}$  (Screening-Untersuchung).
- Tab. 3.4 Liste der analysierten Parameter bei Screening-Untersuchung.
- Tab. 3.5 Liste der chemisch und physikalisch analysierten Zuckerbestandteile der Lindenblütenhonig-Probe.
- Tab. 3.6 Liste der chemisch und physikalisch analysierten Bestandteile Wasser, Hydroxymethylfurfural (HMF), Diastase (Amylase), pH-Wert und Säuregrad der Lindenblütenhonig-Probe.
- Tab. 3.7 Liste der chemisch, physikalisch, mikroskopisch und sensorischen Pollenanalyse der Lindenblütenhonig-Probe.
- Tab. 3.8 Liste der analysierten Parameter bei  $t_0$  (oGTT mit Lindenblütenhonig-Lösung).
- Tab. 3.9 Liste der analysierten Parameter bei  $t_{60}$  und  $t_{120}$  (oGTT mit Lindenblütenhonig-Lösung).
- Tab. 3.10 Liste der analysierten Parameter bei oGTT mit Lindenblütenhonig-Lösung.
- Tab. 4.1 Ergebnis des gepaarten zweiseitigen  $t$ -Tests (Vergleich der mittleren Serum-Glukosespiegels der Testsubstanzen (Lindenblütenhonig-Lösung und standardisiert hergestellten Zuckerlösung).
- Tab. 4.2 Ergebnis des gepaarten zweiseitigen  $t$ -Tests (Vergleich der AUC der oGTTs mit Lindenblütenhonig-Lösung und standardisiert hergestellten Zuckerlösung).
- Tab. 4.3 Ergebnis des gepaarten zweiseitigen  $t$ -Tests (Vergleich der mittleren Plasma-Insulinspiegels der Testsubstanzen (Lindenblütenhonig-Lösung und standardisiert hergestellten Zuckerlösung).

- 
- Tab. 4.4 Ergebnis des gepaarten zweiseitigen  $t$ -Tests (Vergleich der mittleren C-Peptidspiegels der Testsubstanzen (Lindenblütenhonig-Lösung und standardisiert hergestellten Zuckerlösung).
- Tab. 4.5 Ergebnis des gepaarten zweiseitigen  $t$ -Tests (Vergleich der mittleren Cortisolspiegels der Testsubstanzen (Lindenblütenhonig-Lösung und standardisiert hergestellten Zuckerlösung).

## 10 Erklärung

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

(Babak Sheybani)

## 11 Danksagung

Zu allererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Karsten Münstedt für die Bereitstellung des Themas und die stets freundliche und motivierende Unterstützung dieser Arbeit danken. Des weiteren danke ich ihm für die Übernahme des Erstgutachters.

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel danke ich für die Übernahme der Betreuung innerhalb der Medizinischen Klinik und Poliklinik III an der Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen.

Mein besonderer Dank gilt meinen direkten Betreuern, Frau Dr. *oec. troph.* Annette Hauenschild und Herrn Dr. med. Daniel Winter, die mir vom Beginn meiner Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu großem Dank bin ich Herrn Dr. *rer. nat.* Jochen Wilhelm verpflichtet, der mir mit viel Mühe und Geduld bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit zur Seite stand.

Des weiteren gilt mein Dank unserer Endokrinologie Assistentin Frau Jutta Sitte sowie allen anderen Mitarbeitern der Medizinischen Poliklinik III, die mich freundlich in ihrer Klinik aufgenommen haben.

Weiterhin danke ich meinen Kollegen Herrn Christian Schröter, Herrn Dirk Schulz und Frau Carina Harms, die mir bei der Ausfertigung dieser Arbeit sehr Hilfreich waren.

Meiner lieben Mutter Frau Manijeh Amini danke ich für ihr Glauben an mein Ziel und dafür, dass sie mich während meines Studiums stets moralisch unterstützt hat.

Mein letzter, aber größter Dank gilt meiner geliebten Ehefrau Frau *Dipl. päd.* Juliane Sheybani. Ohne ihre Unterstützung wäre mein gesamtes Studium der Humanmedizin nicht möglich gewesen.