

**Klinikum Wuppertal GmbH**  
**Ferdinand Sauerbruch Klinikum Elberfeld**  
**Medizinische Klinik**  
**Akademisches Lehrkrankenhaus der**  
**Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**  
**Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Köbberling**

**Untersuchung über den Einfluss des ACE-Hemmers Ramipril**  
**auf den Glukosestoffwechsel**  
**bei normotensiven Typ 2 - Diabetikern**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
**Der Medizinischen Fakultät**  
**der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von**  
**Florian Thaddäus Buschkotte**

**2001**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr.med. Dieter Häussinger  
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Köbberling  
Koreferent: Prof. Dr. med. Hauner

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2. Fragestellung</b>	<b>6</b>
<b>3. Studienplanung</b>	<b>7</b>
3.1 Probanden	7
3.1.1 Einschlusskriterien:	7
3.1.2 Ausschlusskriterien	7
3.1.3 Ausscheiden oder Ausschluss von Probanden während der Studie	9
3.1.4 Begleittherapie	10
3.1.5 Ethische und rechtliche Aspekte	10
3.2 Methoden	12
3.2.1 Studiendesign	12
3.2.2 Fallzahlabeschätzung	14
3.2.3 Studienprotokoll	14
3.2.4 Prüfmedikation	15
3.2.5 Randomisierung	16
3.2.6 Unerwünschte Ereignisse	16
3.2.7 Konstanz aller stoffwechselrelevanten Faktoren	18
3.3 Der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp Test	19
3.3.1 Wahl des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Test	19
3.3.2 Praktische Durchführung des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Tests	20
3.4 Sonstige Untersuchungen	22
3.4.1 Untersuchungskonstanz 1. und 2. Clamp Test	22
3.4.2 Zielgrößen/Wirksamkeitsvariablen	22
3.4.3 Laborchemische Methoden	24
3.4.4 Langzeit-Blutdruck-Messung	24
3.4.5 Datenanalyse	25
<b>4. Studienablauf</b>	<b>26</b>
4.1 Bildung der Probandengruppe	26
4.2 Medikamenteneinnahmecompliance	27
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
5.1 Auswertung der Daten ohne Kenntnis des Behandlungsmodus	29
5.2 Datenauswertung	30

5.2.1 primäre Zielgrößen	30
5.2.2 sekundäre Zielgrößen	34
5.2.3 Kontrollgrößen	36
5.3 Statistische Evaluation auf Äquivalenz bzw. Unterschiede	41
5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	41
5.5 Studienergebnis	43
5.6 Bewertung aus biometrischer Sicht	43
<b>6. Diskussion</b>	<b>45</b>
6.1 Diskussion der Methodik	45
6.2 Diskussion der Ergebnisse	49
<b>7. Anhang</b>	<b>51</b>
7.1 Grafiken	51
7.2 Unerwünschte Ereignisse	60
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>

## **1. Einleitung**

Seit vielen Jahren wird das gemeinsame Auftreten von Bluthochdruck, Lipidstoffwechselstörungen, Glukosestoffwechselstörungen, Hyperinsulinämie und abdomineller Adipositas beobachtet. Das gehäufte gemeinsame Auftreten dieser Faktoren war Gegenstand vieler Untersuchungen und Diskussionen [1, 2, 3, 44]. Auch nach Korrektur für die Faktoren Alter, Blutdruck und Körpergewicht fand sich eine erhöhte Assoziation dieser Faktoren mit Hyperinsulinämie [4, 5]. Daher wurde postuliert, daß die periphere Insulinresistenz und die daraus resultierende Hyperinsulinämie das zentrale pathogenetische Bindeglied zwischen den einzelnen im klinischen Alltag in Erscheinung tretenden Faktoren sei [6, 7, 8]. Hierfür wurde der Begriff des „metabolischen Syndroms“ geprägt.

Unterstützt wurde diese Hypothese durch das beobachtete gehäufte Auftreten von Dyslipidämie, Hyperglykämie und arterieller Hypertonie bei initial nur hyperinsulinämischen Probanden in einer prospektiven Verlaufsstudie über acht Jahre (San Antonio Heart Study) [8]. Nachdem in verschiedenen Studien über Hypoglykämien unter Behandlung mit ACE-Hemmern (bei gleichzeitiger Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika) berichtet wurde, begann man, diese Zusammenhänge näher zu untersuchen [11, 12]. Bei Untersuchungen des Glukosestoffwechsel bei Typ 2 Diabetikern wurden unter mit ACE-Hemmer-Therapie überwiegend Verbesserungen beobachtet [9, 33]. Eine Metaanalyse fand Verbesserungen von Nüchtern-Glukose und glykolisiertem Hb um 10 % [10]. Einige kleinere Untersuchungen dieses Zusammenhanges mit der Glukose-Clamp-Technik kamen zu dem Ergebnis, dass unter einer Therapie mit ACE-Hemmer die Insulinsensitivität um 30% zunimmt [42, 43].

Die herkömmlichen Untersuchungsmethoden des Glukosestoffwechsels (nüchtern Glukose, Oraler Glukosetoleranztest (OGTT), Plasmainsulin, Insulintoleranztests) haben sich in vielen Untersuchungen zur exakten Ermittlung von leichten bis mittleren Veränderungen als nicht hinreichend valide erwiesen [10, 36]. Die Messung der Insulinsensitivität mit dem Glukose-Clamp-Test gilt z. Zt. als Golden Standard, da diese Methode sich durch reproduzierbare und valide Ergebnisse auszeichnet [19, 36].

Die metabolische Auswirkung von ACE-Hemmern auf den Glukosestoffwechsel wurde mit dieser Methodik in verschiedenen Studien untersucht. Diese Untersuchungen haben jedoch verschiedene ungünstige Aspekte gemeinsam: fehlende Verblindung, unkontrollierte Blutdrucksenkungen, heterogene Untersuchungsgruppen (u.a. Mischung von Typ 1 und Typ 2 Diabetikern) [9, 18].

In einer von Bergemann et al. 1992 durchgeführten Metaanalyse sind 21 Studien eingegangen. Ausschließlich Typ 2 Diabetiker wurden in nur 10 Studien untersucht. In vielen Studien lag eine arterielle Hypertonie vor, in zwei Studien vergesellschaftet mit Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie. Die Anzahl der untersuchten Probanden lag zwischen 7 und 23. Als diabetesrelevante Untersuchungsmerkmale gelangten lediglich das glykolisierte Hämoglobin (HbA1c), Nüchtern-Glukose sowie in einem Fall Glukoseausscheidung im Urin zur Auswertung. In allen Studien gingen die Verbesserungen des Glukosestoffwechsels mit einer Blutdrucksenkung einher. Es läßt sich daher nicht darauf schließen, welcher Effekt die Verbesserung der Stoffwechsellage hervorgerufen hat, da auch alleinige Blutdrucksenkung mit einer Zunahme der Insulinsensitivität verbunden ist bleibt ungeklärt, ob Verbesserungen des Glukosestoffwechsels substanzspezifische Eigenschaften von ACE-Hemmern sind [15].

Eine 1996 von Valensi et al. publizierte Studie kommt nach Untersuchungen mittels des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Tests an fünf nicht hypertensiven Typ 2 Diabetikern zu dem Schluss, dass low dose ACE-Hemmer (Ramipril 1.25 mg/die die Insulin-Aktivierung beschleunigt [47].

Bei Probanden ohne Glukosestoffwechselstörung wurden bisher keine Unterschiede in der Insulinsensitivität festgestellt [16].

Wirkmechanismus der ACE-Hemmer:

Der hauptsächliche Wirkmechanismus der ACE-Hemmer beruht auf einer kompetitiven Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms. In dieser Folge wird weniger Angiotensin II aus Angiotensin I gebildet, was zu verminderter Elektrolytretention und Vasokonstriktion führt. Es gibt jedoch Hinweise, dass auch andere Mechanismen beteiligt sind, da eine antihypertensive Wirkung auch bei normalem bis niedrigem Plasmaprenin und nicht vollständig gehemmten Converting Enzym auftritt.

Zusammenhänge zwischen reduzierten Katecholaminen und metabolischen Effekten wurden unter Einsatz des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Tests an 14 Typ-2-Diabetikern beschrieben [45].

Eine Antwort auf die Frage, ob ACE-Hemmer unter Homöostase aller übrigen Faktoren einen Effekt auf den Glukosemetabolismus bei Typ 2 Diabetikern haben, stand allerdings bisher noch aus. Daher wurde diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirkungen des ACE-Hemmers Ramipril auf die Insulinsensitivität mittels der Glukose-Clamp-Technik konzipiert.

## **2. Fragestellung**

Gibt es einen Effekt des ACE-Hemmers Ramipril auf die Insulinsensitivität bei nicht hypertensiven Typ 2 Diabetikern unabhängig von einer Blutdrucksenkung?

Es ergeben sich folgende Bedingungen für die Konzeption der Studie:

Die Behandlung sollte bei normotensiven Typ 2 Diabetikern mit einer nicht blutdrucksenkenden Dosis eines ACE-Hemmers erfolgen.

Da die ACE-Hemmer nach den bisherigen klinischen Erfahrungen nur vergleichsweise mäßige Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel haben könnten, wurden folgende methodischen Besonderheiten erforderlich:

Die zu untersuchenden Probanden sollten an einem leicht- bis mittelgradigem Diabetes mellitus Typ 2 leiden und keiner Insulintherapie bedürfen.

Zur möglichst präzisen Messung der Insulinsensitivität als Ausdruck des Schweregrades des Diabetes mellitus sollte die Glukose-Clamp-Technik angewandt werden.

### **3. Studienplanung**

#### 3.1 Probanden

##### 3.1.1 Einschlusskriterien:

Diabetes mellitus Typ 2:

Die Nüchternblutglukose musste an zwei unterschiedlichen Tagen gemessene pathologisch erhöht sein: 120-240 mg/dl im Vollblut oder 140-260 mg/dl im venösen Plasma (Definition der WHO 1985).

Nicht-Vorliegen einer arteriellen Hypertonie:

Der durchschnittliche Blutdruck in einer 24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung durfte ohne Einnahme von Antihypertensiva systolisch den Wert von 140 mmHg und diastolisch den Wert von 90 mmHg nicht überschreiten (Definitionen der WHO sowie der Deutschen Liga zur Bekämpfung des Bluthochdruckes [20, 21]).

Aus Gründen der Erleichterung bei der Probandenfindung wurden um bis zu 10% erhöhte systolische Werte (systolisch < 155 mm Hg) akzeptiert. Es kam vor allem darauf an, dass sich die gemessenen Blutdruckwerte (24-Stunden Blutdruckmessung vor und nach Therapie) nicht wesentlich veränderten, um diesen Effekt auf die Stoffwechselsituation sicher auszuschließen.

Allgemeine Einschlusskriterien:

- freiwillige - abgesehen von einem Diabetes mellitus - gesunde Probanden,
- Alter: 18 – 69 Jahre,
- Männer und Frauen.

##### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Als wichtige Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- fortgeschrittener Diabetes (fortgeschrittene diabetische Nephropathie mit einem Kreatininwert > 1,8 mg/dl oder Insulintherapie bis 4 Wochen vor Behandlungsbeginn oder diabetische Retinopathie ab Std. III oder diabetische Neuropathie),
- arterielle Hypertonie und Behandlung mit Antihypertensiva,

- Kontraindikationen gegen ACE-Hemmertherapie,
- Behandlung mit ACE-Hemmern in einem Zeitraum von 8 Wochen vor Studienbeginn,
- schwere Allgemeinerkrankungen,
- mangelnde Kooperationsbereitschaft.

Weitere spezielle Ausschlusskriterien waren:

- jede Form der arteriellen Hypertonie, einschließlich Nierenarterien-Stenose (beidseitig) oder bei Einzelniere und einschließlich primär erhöhter Aldosteron-Konzentration im Blut,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- mögliche bzw. während der Studie nicht sicher auszuschließende Schwangerschaft
- Neigung zu Gewebsschwellung (angioneurotisches Ödem, zum Beispiel in Folge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie),
- anamnestische Hinweise auf eine Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder chemisch verwandten Substanzen,
- Möglichkeit einer notwendigen Behandlung mit Medikamenten, die nach dem Studienprotokoll nicht zulässig sind (vgl. Abschn. 3.1.4),
- Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz in den letzten 8 Wochen zuvor,
- anamnestische Hinweise auf Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus,
- zerebrale Funktionseinbußen mit darin begründetem Mangel an Verständnis für Art und Umfang der geplanten Untersuchungen sowie den damit verbundenen Risiken,
- Zustand nach Nierentransplantation,
- manifeste Links- oder Rechtsherzinsuffizienz (NYHA III + IV),
- schwere Herzrhythmusstörungen,
- instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate,
- Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. andere Ausflußbehinderungen der linken Herzkammer (z.B. hypertrophe Kardiomyopathie),
- Einnahme von Antikonzeptiva,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Minute bzw. Kreatinin >160µmol/l entspr. 1,8mg%),
- beidseitige Nierenarterienstenose,
- Dialysetherapie,
- eingeschränkte Leberfunktion und hämatologischen Erkrankungen, u. a. verifiziert durch: GPT: überschreiten des doppelten Normalwertes, Serum-Bilirubin > 30umol/l (>1,7mg%),

- Leukopenie < 3000/ul,
- schwere Elektrolytstörungen,
- vermehrte Eiweissausscheidung im Urin (mehr als 1 g/Tag),
- Vorliegen einer gestörten Immunreaktion oder Kollagen-Krankheit (z.B. Lupus erythematodes, Sklerodermie),
- instabile oder unkontrollierte pulmonale Erkrankungen,
- gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktion unterdrücken (z.B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite),
- Triglyzerid-Werte über 400 mg %,
- Salz oder Flüssigkeitsmangel,
- Einnahme von Medikamenten, die den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen (außer Sulfonylharnstoff-Derivaten, Metformin und Acarbose).

### 3.1.3 Ausscheiden oder Ausschluss von Probanden während der Studie

Die Behandlung musste abgebrochen werden, wenn

- der Proband die Behandlung nicht mehr fortsetzen wollte,
- dem Prüfer zu irgendeinem Zeitpunkt ein Abbruch im Interesse des Probanden geboten erschien,
- bei dem Probanden ein Auftreten schwerer Unverträglichkeits-Erscheinungen oder nicht zu akzeptierenden Nebenwirkungen, die auf die Prüfsubstanz zurückgeführt werden, beobachtet wurde,
- eine schweren interkurrenten Erkrankung oder plötzlichen Verschlechterung des Probandenzustandes auftrat,
- anaphylaktische Reaktionen jeglicher Art (auch bei nicht feststellbarem kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation) auftraten,
- im Verlauf der Studie ein chirurgischer Eingriff erforderlich wurde.

Die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden sollten in jedem Einzelfall sowohl im Prüfbogen als auch in der Krankenakte sorgfältig dokumentiert werden.

### 3.1.4 Begleittherapie

Als Begleittherapie galten sämtliche Medikamente, die der Proband schon vor seiner Aufnahme in die Studie eingenommen hatte und nach seiner Aufnahme weiterhin einnahm sowie alle Medikamente, die er im Verlauf der Studie zusätzlich zur Studienmedikation erhielt. Jede Begleittherapie wurde dokumentiert. Folgende Medikamente wurden in dieser Studie als unzulässige Begleittherapie definiert (vergl. "Ausschlusskriterien"):

- Antihypertensiva
- Insulin
- Lipidsenker
- Antikonceptiva
- Kortikosteroide
- Diuretika

In allen Fällen, in denen eine Begleittherapie erforderlich war, wurde jedes verabreichte Begleitmedikament im Prüfbogen (Handelsnamen und/oder generische Bezeichnung) und in der Krankenakte dokumentiert. Die Begleitmedikation sollte während der Studie nach Möglichkeit nicht verändert werden.

### 3.1.5 Ethische und rechtliche Aspekte

Bei der Durchführung dieser Studie wurden folgende ethische Konventionen und gesetzliche Bestimmungen beachtet:

1. Gesetzliche Bestimmungen in Deutschland (Arzneimittelgesetz).

2. Deklaration von Helsinki:

Berücksichtigt wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki (1964) in ihrer in Tokio (1975), Venedig (1983) und Hongkong (1989) revidierten Fassung.

## Genehmigung des Studienprotokolls

In Übereinstimmung mit den lokalen gesetzlichen Bestimmungen wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt.

## Aufklärung und Einwilligung des Probanden

Vor Aufnahme in die Studie musste die Probandin bzw. der Proband (im Folgenden nur: der Proband) eingewilligt haben, nachdem sie bzw. er vorher über Art, Umfang und Risiken in einer verständlichen Form aufgeklärt wurde. Über den Rahmen der normalen ärztlichen Aufklärungspflicht hinaus wurde der Proband dabei über folgende Punkte zusätzlich informiert:

- Zielsetzung und Ablauf der Studie,
- Art der Behandlung und Verfahrensweise bei der Zuordnung zu einer bestimmten Behandlung (z. B. Randomisierung), unter Erwähnung der Möglichkeit, dass der Proband mit einem Placebo behandelt wird,
- positive Wirkungen, die von der Behandlung zu erwarten sind (z.B. umfangreiche Untersuchungen des Diabetes mellitus mit einer abschließenden Empfehlung für die Weiterbehandlung durch den Hausarzt),
- eventuelle negative Wirkungen der Behandlung,
- alternative Behandlungsmöglichkeiten,
- die Möglichkeit, jederzeit weitere Auskünfte bekommen zu können,
- Hinweis auf das Recht des Probanden, jederzeit aus der Studie ausscheiden zu können, ohne deshalb Nachteile für die weitere Behandlung befürchten zu müssen,
- Hinweis auf das Bestehen eines adäquaten Versicherungsschutzes für den Probanden.

Die Einwilligung des Probanden zur Teilnahme erfolgte schriftlich in Gegenwart eines Zeugen.

## Datenschutz

Die Namen der Probanden werden nicht bekannt gemacht. In der Auswertungsphase werden die Probanden anhand ihrer Probandennummern und Initialen identifiziert.

## Haftung und Versicherung

Die teilnehmenden Probanden waren für alle Körperschäden versichert, die durch die Einnahme der Prüfsubstanz und durch im Laufe der Prüfung vorgenommene medizinische Maßnahmen verursacht worden wären. Ein Versicherungsfall trat nicht ein.

## Sponsoring

Die Studie wurde von der Firma Hoechst AG (später Hoechst Marion Roussell, heute Aventis) finanziell unterstützt.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Studiendesign

Es wurde folgendes Studiendesign gewählt:

- prospektiv
- doppelblind
- randomisiert
- placebo-kontrolliert
- monozentrisch
- externes Studienmonitoringverfahren

Die Studie besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Phasen:

Einfach-blinde Placebo-run-in-Phase:

Zur Verifizierung der Probandencompliance wurde eine 5-10 tägige Run-in-Phase dem Beginn der Studie vorgeschaltet. In dieser Zeit nahmen alle Probanden eine Placebotablette ein.

Doppelblinde Studienphase:

In dieser Phase wurden die Probanden vier Wochen mit Placebo bzw. Ramipril behandelt.

Die Studiausführung sollte gemäß den Kriterien eines „good clinical practice“ (GCP) erfolgen [17].

### 3.2.2 Fallzahlabeschätzung

Anhand zweier Übersichtsarbeiten sowie zweier Glukose-Clamp-Untersuchungen wurde die Größenordnung der zu erwartenden Veränderung des Glukosestoffwechsels (gemessen am HbA1c-Wert) durch ACE-Hemmer auf ca. plus 10% - 20% geschätzt. Nettoverbesserungen der Blutglukose in Größenordnungen wie sie unter Insulintherapie zu beobachten sind, wurden nicht erwartet.

Unter der vorsichtigen Schätzung einer Verbesserung des HbA1c-Wertes um 10% und einer Standardabweichung der gemessenen HbA1c-Werte folgte, daß mit dem Ziel einer statistischen Power von ca. 40% eine Fallzahl von  $n = 36$  (18 je Gruppe) benötigt wurde. Mit diesem Ziel wurde die Studie 1995 als Pilotstudie angelegt. Für den Fall eines positiven Ergebnisses bezüglich der Beeinflussung der Insulinsensitivität war eine multizentrische Anschlussstudie geplant.

### 3.2.3 Studienprotokoll

Nach ausführlicher Information, Aufklärung über Risiken und mögliche Komplikationen sowie nach Unterzeichnung einer umfangreichen Einverständniserklärung wurden die Probanden untersucht und, sofern alle geforderten Bedingungen erfüllt waren, in die Studie eingeschlossen. Zunächst erhielten sie während einer einwöchigen (5 - 10 Tage) „Placebo-run-in-Phase“ täglich eine Tablette Placebo. Nach dem ersten Glukose-Clamp-Test (Tag 1) sollten die Probanden täglich eine Tablette Verum (Ramipril 2,5 mg) bzw. Placebo bis zum Tag vor dem zweiten Glukose-Clamp-Test einnehmen. Der Glukosestoffwechsel der Probanden wurde mit der euglykämischer Glukose-Clamp-Technik am Tag 1 und am Tag 29 (nach vier Wochen) untersucht.

Es resultierte ein Beobachtungszeitraum von ca. fünf Wochen pro Proband, in dem folgende Untersuchungen stattfanden:

„Placebo-run-in-Phase“	Anamnese, körperl. Untersuchung, Körpergewicht, Blutdruck, 24-Stunden-Blutdruck, Labor (Kreatinin-Clearance, Kreatinin, Glukose, HbA1c, Blutbild, Elektrolyte, GOT, GPT, $\gamma$ GT),
1. Glukose-Clamp-Test (Tag 1)	Anamnese (allg. und unerwünschte Ereignisse), Tablettenanzahl als Complianceprüfung, körperl. Untersuchung, Körpergewicht, Blutdruck, Labor (Kreatinin, Glukose)
Tag 2	Anamnese (allg. und unerwünschte Ereignisse), Tablettenanzahl als Complianceprüfung, Körpergewicht, Blutdruck, Glukose
Tag 8 (optional)	Anamnese (allg. und unerwünschte Ereignisse), Tablettenanzahl als Complianceprüfung, Körpergewicht, Blutdruck, Glukose
Tag 15	Anamnese (allg. und unerwünschte Ereignisse), Tablettenanzahl als Complianceprüfung, Körpergewicht, Blutdruck, Glukose, Kreatinin
Tag 22 (optional)	Anamnese (allg. und unerwünschte Ereignisse), Tablettenanzahl als Complianceprüfung, Körpergewicht, Blutdruck, Glukose
2. Glukose-Clamp-Test (Tag 29)	Anamnese (allg. und unerwünschte Ereignisse), Tablettenanzahl, körperl. Untersuchung, Körpergewicht, Blutdruck, 24-Stunden-Blutdruck, Labor (Kreatinin-Clearance, Kreatinin, Glukose, HbA1c, Blutbild, Elektrolyte, GOT, GPT, $\gamma$ GT),

**Tab. 1: Untersuchungsschema**

### 3.2.4 Prüfmedikation

Die Studienmedikation wurde von der Hoechst AG abgepackt und bereitgestellt. Auf den Packungen waren fortlaufende Probandennummern angegeben. Jedem Probanden wurde die Medikation mit seiner Nummer ausgehändigt. Die Behälter mit der neutral aussehenden Verum/Placebo-Prüfmedikation waren für Männer und Frauen von 101 bis 149 bzw. von 201 bis 249 durchnummeriert. In dieser Reihenfolge wurden sie in der Reihenfolge des Studieneinschlusses an die Probanden ausgegeben.

Nach der einwöchigen Run-in-Phase mit Placebo sollte mit Beginn des Tages nach dem ersten euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Test täglich eine Tablette der Prüfmedikation (2,5mg Ramipril / Placebo) morgens zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden. Am Tag des

zweiten Tests durfte keine Tablette der Prüfmedikation mehr eingenommen werden. Es war weder für den Probanden noch für den Arzt erkennbar, um welche Tablette es sich handelte (Doppelblindversuch).

Anhand von Anamnese, Tablettenzählen oder ACE-Bestimmung wurde kontrolliert, ob ein Proband weniger als 75% der Prüfmedikation eingenommen hat. In diesem Fall wäre ein Studienausschluss erfolgt.

### 3.2.5 Randomisierung

Welche Behandlungsform den verschiedenen Probandennummern jeweils zuzuordnen war, wurde vorher von der Hoechst AG anhand eines Randomisierungsplans festgelegt. Die Randomisierung der zwei Behandlungsgruppen erfolgt im Verhältnis 1:1. Der Prüfer erhielt einen Satz verschlossener Briefumschläge (Randomisierungsbriefe), jeweils einen für jede Probandennummer. Identische Ausfertigungen dieser Randomisierungsbriefe waren bei der Hoechst AG sowie bei dem betreffenden Medical Department hinterlegt. Ihr Inhalt gibt Auskunft über das Präparat, mit dem der betreffende Proband behandelt wurde. Geöffnet werden durften diese Umschläge jedoch nur, wenn es im Einzelfall aus medizinischen Gründen erforderlich war, zu erfahren, womit der Proband behandelt wurde. Dieser Fall trat jedoch keinmal ein. Probanden, für die der betreffende Umschlag hätte geöffnet werden müssen, wären aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen worden.

Probanden, die vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation ihre Einwilligungserklärung widerriefen oder aus medizinischen oder administrativen Gründen ausgeschlossen werden mussten, behielten dennoch ihre Probandennummer. Der Proband, der als nächster in die Prüfung aufgenommen wird, erhält dann die nächste Probandennummer. Dieser Fall trat fünf Mal ein. Durch dieses Verfahren waren sämtliche Probanden im Verlauf der Studie jederzeit identifizierbar.

### 3.2.6 Unerwünschte Ereignisse

#### Definitionen

Als unerwünschtes Ereignis galt jedes im Verlauf der klinischen Studie auftretende Ereignis, das das Wohlbefinden des Probanden beeinträchtigte, inklusive interkurrente Erkrankungen und Unfälle. Wenn grobe Veränderungen oder Abweichungen von den gesetzten Grenzen auftraten, galt auch ein pathologischer Laborwert als relevantes Ereignis. Der Ausdruck "Unerwünschtes Ereignis" ist ein weiter Begriff, der keine Kausalität zwischen dem eingetretenen Ereignis und der Prüfsubstanz beinhaltet.

Unterschieden wurden zwei Kategorien unerwünschter Ereignisse:

"Schwerwiegende" und "nicht schwerwiegende" unerwünschte Ereignisse. Diese Unterscheidung bestimmte das weitere Vorgehen bezüglich der Meldung und Dokumentation des betreffenden Ereignisses.

Als "schwerwiegend" galten:

- jedes Ereignis mit tödlichem Ausgang oder lebensbedrohlichem Charakter,
- jedes Ereignis, das eine bleibende oder starke Behinderung zur Folge hatte,
- jedes Ereignis, das eine Operation, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte,
- jedes Ereignis, das zu Neoplasien oder kongenitalen Missbildungen führte oder als Folge einer Überdosierung (Einnahme einer höheren als der angegebenen) auftrat.

Unerwünschte Ereignisse, die sich nicht in eine dieser Kategorien einordnen ließen, galten als "nicht schwerwiegend".

Jedes unerwünschte Ereignis - gleichgültig, ob "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" wurde als "leicht", "mittel" oder "schwer" eingestuft:

- leicht = keine Beeinträchtigung der alltäglichen Routinetätigkeit
- mittel = alltägliche Routinetätigkeit erschwert
- schwer = alltägliche Routinetätigkeit nicht durchführbar

Beobachtung und Dokumentation

Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses - gleichgültig, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesem Ereignis und der verabreichten Studienmedikation vermutet wurde oder

nicht-, musste der betreffende Proband in jedem Fall beobachtet werden:

- bis die Symptome abgeklungen waren,
- bis die Laborwerte wieder auf die Vorwerte zurückgegangen waren,
- bis es eine plausible Erklärung für die beobachteten Veränderungen gab,
- bis zum Tod des Probanden (in diesem Fall war nach Möglichkeit ein genauer Autopsiebefund zur Verfügung zu stellen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden im Prüfbogen auf dem Formular "Unerwünschtes Ereignis" sowie in der betreffenden Krankenakte zu dokumentiert).

Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Verlauf der Studie - gleichgültig, ob ein Zusammenhang mit dem verabreichten Medikament vermutet wird oder nicht - wurde dem Klinischen Projektleiter und dem Klinischen Monitor innerhalb von 24 Stunden gemeldet und in den Unterlagen dokumentiert.

Auch alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde anhand des Formulars "Unerwünschtes Ereignis" im Prüfbogen zu dokumentiert.

### 3.2.7 Konstanz aller stoffwechselrelevanten Faktoren

Die Probanden wurden instruiert, alle für den Glukosestoffwechsel relevanten Faktoren im Prüfzeitraum konstant zu halten:

- das Körpergewicht durfte während der Studienphase nicht mehr als +/- 2 kg vom initialen Körpergewicht abweichen,
- die körperlichen Aktivitäten sollten vom üblichen Maß nicht abweichen,
- es sollte die bisherige Kostform weitergeführt werden,
- alle Medikamente und Therapien sollten im Untersuchungszeitraum konstant weitergeführt werden,
- der Untersuchungszeitraum wurde so gewählt, dass sich die üblichen täglichen Lebensgewohnheiten der Probanden (z.B. durch Urlaubszeiten) nicht veränderten.

### 3.3 Der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp Test

Zur genauen Quantifizierung von möglichen Veränderungen im Glukosestoffwechsel wurde in dieser Studie der Glukose-Clamp-Test angewandt [13, 19, 22, 29]. Auf folgenden Voraussetzungen basiert diese Technik:

- es ist möglich, durch Insulininfusion in allen Körpergeweben konstante Insulinspiegel zu erzeugen,
- bei einem bestimmten Insulinlevel gibt es eine bestimmte Glukosestoffwechselrate,
- die Glukosestoffwechselrate entspricht der korrigierten Glukoseinfusionsrate plus der endogenen Glukosefreisetzung.

#### 3.3.1 Wahl des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Test

Aus der Vielzahl der berichteten Clamp-Protokolle fiel die Entscheidung auf den euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Test auf hochnormalem Blutglukoseniveau mit Plasmaglukosewerten zwischen 100 – 140 mg/dl [14, 24, 25, 26, 27].

Der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp Test weist gegenüber einem isoglykämischen (Clamp-Phase auf morgendlichem Blutglukoselevel) oder einem hyperglykämischen (Clamp-Phase auf einem durch Glukoseinfusion erreichten einheitlichen hyperglykämischen Level) Glukose-Clamp-Test folgende Vorteile auf:

- Auf einem hyperglykämischen Blutglukoselevel werden möglicherweise unphysiologische Glukoseabbau-, Diffusions- und Speichermechanismen aktiviert, die tatsächlichen Werte für die Glukoseverschwinderate und die Insulinsensitivität könnten dadurch verschleiert werden (z.B.: Überschreitung der Nierenschwelle).
- Auf einem unphysiologisch hohem Glukoselevel können die Glukosetransporter und Insulinrezeptoren nicht mehr linear arbeiten.
- Bei Diabetikern mit einem Nüchternglukosespiegel um 220 mg/dl scheint eine Erhöhung der Blutglukosewerte im hyperglykämischen Glukose-Clamp-Test unethisch.
- Die Meßgrößen ("M-Wert", "M/I-Ratio") können durch im hyperglykämischen Glukose-Clamp-Test zusätzlich freigesetztes biologisch wenig aktives Proinsulin verfälscht werden [22].

-Bei isoglykämischen Clamp-Tests ergibt sich das Problem der Vergleichbarkeit, da z. B. einige Probanden Nüchtern-glukosewerten von 140 mg/dl haben, während andere Werte um 220 mg/dl aufweisen.

### 3.3.2 Praktische Durchführung des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Tests

Nach einer nächtlichen Nüchternperiode von 12 Stunden (20:00h bis 8:00h) wurde am folgenden Morgen der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp Test wie folgt durchgeführt:

#### Vorbereitungsphase

In eine Unterarmvene wurde eine Verweilkanüle (Vasofix®-Braunüle 1,3mm, Braun Melsungen AG, Melsungen) zur Infusion von Insulin und Glukose gelegt. Eine weitere Verweilkanüle wurde zur Entnahme von Blutproben in eine Handrückenvene oder Unterarmvene des anderen Armes eingeführt. Um diese Hand wurde ein aufgewärmtes Heizkissen gewickelt, um das venöse Blut durch Erhöhung des peripheren arterio-venösen Shunts zu arterialisieren [29].

In einer Ruheperiode von 30 Minuten, in der die Nüchtern-Glukose, das Nüchtern-Insulin und das Nüchtern-C-Peptid bestimmt wurden, wurde eine Infusion mit Humaninsulin (H-Insulin Hoechst 40) zubereitet. Die Insulininfusion enthielt eine Konzentration von 0,5 i. E. Humaninsulin/ml NaCl 0,9%. Der Infusion wurde zur besseren Löslichkeit des Insulins [Bindung an Albumin] und der Verminderung der Adhäsion des Proteinmoleküls Insulin an den Kunststoffoberflächen 4% Eigenblut des Probanden beigefügt [14, 23].

#### Normalisierungsphase

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die basalen nüchternen Glukosewerte zunächst durch eine variable Insulininfusion mittels einer Infusionspumpe (Perfusor®F, Braun Melsungen AG, Melsungen) nach einem beschriebenen Algorithmus [23] in einen hochnormalen Bereich zwischen 100 und 120 mg/dl gesenkt. Es wurden nicht mehr als 1,5 mU/kg/min Insulin infundiert, der Blutglukosespiegel sollte nicht schneller als 2 mg/dl/min fallen [27].

## Ruhephase

Es folgte eine 60 bis 120-minütige Ruhephase zum Abklingen und Kontrolle evtl. Gegenregulationsmechanismen gegen die Absenkung der Blutglukose.

## Euglykämisch-hyperinsulinämischer Clamp Test (1. – 120. Min)

Zu Beginn der zweistündigen euglykämischen Clamp-Phase wurde zur Suppression der endogenen Insulinproduktion ein zehnmütiger Insulinbolus ("priming dose") gegeben. Die Infusionsrate wurde während der ersten 10 Minuten in 2 Minuten-Intervallen vermindert. Anfänglich wurden  $125 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$  infundiert, nach 2 Minuten wurde auf  $54,4 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ , nach 4 Minuten auf  $49,4 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ , nach 6 Minuten auf  $47 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ , nach 8 Minuten auf  $43 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$  und nach 10 Minuten auf  $40 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$  reduziert. Diese Rate wurde für die folgenden 110 Minuten beibehalten. Dieses Infusionsprotokoll wurde gewählt, um eine Rechteckkurve des Serum-Insulins zu erzeugen.

Die anschließende 110-minütige konstante Insulininfusion ( $40 \text{ mU}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ ) sollte dann konstante hochnormale Plasmainsulinspiegel zwischen 50 und  $100 \mu\text{U}$  Insulin/ml erzeugen.

In fünfminütigen Intervallen wurde der Serumglukosespiegel gemessen und durch entsprechende Änderung der Glukoseinfusionsrate auf einen Serumglukosewert von  $110 \text{ mg}/\text{dl}$  titriert. Die Glukosemenge ( $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ), die zur Aufrechterhaltung der Euglykämie bzw. der Nüchternblutglukose infundiert wird, entspricht dabei dem Ganzkörperverbrauch an Glukose, vorausgesetzt, die hepatische Glukoseausschüttung wird vollständig supprimiert. Während der Ruhephasen waren lediglich sehr geringe Schwankungen bei den Serumglukosekonzentrationen zu verzeichnen, außerdem waren diese Veränderungen während beider Clamp-Tests nahezu identisch.

Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden während des Klemmversuchs alle 30 Minuten kontrolliert, weiterhin erfolgte eine regelmäßige Messung der Kaliumkonzentration zur Kontrolle eines Kaliumabfalls.

Die Menge des abzunehmenden Blutes wurde möglichst klein gehalten (Mikromethode für Blutglukosebestimmung) und überstieg bei dem langen Glukose-Klemmversuch eine Menge von  $250 \text{ ml}$  nicht.

## Insulin und C-Peptid-Messungen

Die Serum-Insulin-Spiegel wurden zu folgenden Zeitpunkten bestimmt: basal, 30 und 15 Minuten vor Beginn der Clamp-Phase, während der Clamp-Phase zu den Zeitpunkten 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 105, 110, 115, 120 Minuten. Der Grad der Suppression der endogenen Insulin-Sekretion durch die im Klemmversuch erzielte Hyperinsulinämie wurde über das C-Peptid ermittelt. Das Plasma-C-Peptid wird zu folgenden Zeitpunkten gemessen: basal, 30 und 15 Minuten vor Beginn der Clamp-Phase, während der Clamp-Phase zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 105, 110, 115, 120 Minuten.

### 3.4 Sonstige Untersuchungen

#### 3.4.1 Untersuchungskonstanz 1. und 2. Clamp Test

Es wurde angestrebt, beide Glukose-Clamp-Tests bei allen Probanden unter möglichst identischen Bedingungen durchzuführen. Diese Bedingungen waren:

- liegende Position des Probanden, keine körperliche Belastung,
- Nüchternzustand,
- gleiche Glukosewerte nach Einstellung auf das euglykämische Niveau,
- gleiches infundiertes Flüssigkeitsvolumen,
- gleicher Untersucher,
- weitgehende Abschirmung von optischen und akustischen Reizen,
- konstante Raumtemperatur (~20°C).

#### 3.4.2 Zielgrößen/Wirksamkeitsvariablen

##### Glukoseaufnahme der Körpergewebe

Die Glukoseaufnahme der Körpergewebe („M-Wert“) in mg pro Kilogramm Körpergewicht und Zeit [mg/(kg\*min)] wird in der steady-state-Phase der Glukoseinfusion (100. – 120. Minute) des euglykämischen Glukose-Clamp-Tests als Mittelwert der Glukoseinfusionsraten

errechnet. Bei Annahme einer vollständigen Suppression der endogenen Gluconeogenese entspricht dieses Maß dem Ganzkörperverbrauch an Glukose.

#### Insulinsensitivität der Körpergewebe

Die Insulinsensitivität der Körpergewebe („M/I-Quotient“), auch als Insulinsensitivitätsindex (ISI) bezeichnet, stellt mit der Angabe der in der steady-state-Phase der Glukoseinfusion (100. – 120. Minute) pro Insulineinheit metabolisierten Glukose  $[(\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})) / (\text{U} / \text{l})]$  einen Index für die Sensitivität der peripheren Gewebe für Insulin dar [28].

Während des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp Tests stellt sich durch die Insulin-Infusion eine Supprimierung der endogenen Insulinsekretion ein (negative Rückkoppelung). Diese läßt sich über die Suppression der Basal-C-Peptid-Konzentration ermitteln:

$$\text{endogenes Insulin} = (\text{Basal-Insulin}) * \frac{(\text{C-Peptid}_{100'-120'})}{(\text{Basal-C-Peptid})}$$

#### Metabolische Clearence rate für Glukose

Die metabolische Clearancerate der Glucose ( $\text{MCR}_{\text{Glu}}$ ) ist definiert als Quotient aus M-Wert und der steady-state Serum-Glukose-Konzentration in den 100. - 120. Minute  $[\text{dl} / (\text{kg KG} * \text{min})]$ .

Nach Doberne et al ist dieser Parameter bei unterschiedlicher basaler Serum-Glukose-Konzentration besonders als Vergleichswert geeignet [38].

$$\text{MCR}_{\text{Glukose}} = \frac{(\text{M-Wert})}{(\text{steady-state Glukose}_{100'-120'})}$$

### 3.4.3 Laborchemische Methoden

#### Glukose

Die gewonnenen Blutproben wurden bettseitig analysiert. Die Proben (ca. 1ml) wurden zunächst zentrifugiert und der Glukosegehalt mittels Glukoseoxidase-Methode bestimmt (YSI Glukose-Analysator Mod. 23A, Yellow Springs Instrument Co., Inc., Yellow Springs, Ohio, USA).

#### Insulin

Die entnommenen Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum für eine spätere Analyse tiefgefroren (-20°C.). Der Seruminsulinwert wurde mit dem Enzymun-Test Insulin unter Verwendung des Analysegerätes ES 600 (beide Boehringer, Mannheim) bestimmt.

#### C-Peptid

Die entnommenen Blutproben wurden ebenfalls zentrifugiert und tiefgefroren. Für die C-Peptid-Messung wurde in ein RIA mittels des Antikörpers M 1221 (NOVO Nordisk, Bagsvård, Dänemark) eingesetzt.

### 3.4.4 Langzeit-Blutdruck-Messung

Zur Langzeit-Blutdruck-Messung wurde ein Langzeitblutdruckmessgerät (Boso Typ 2420) verwendet. Es wurde so programmiert, dass zwischen 7h und 22h in 15-minütigen, und zwischen 22h und 7h in 30-minütigen Abständen eine Blutdruckmessung erfolgte.

### 3.4.5 Datenanalyse

Die Datenerfassung und -aufbereitung erfolgte mit dem Programm MicrosoftExcel der Versionen 5.0 und 97. Die Datenanalyse wurde mit dem Programm Jandel SPSS Sigmastat sowie MicrosoftExcel 97 durchgeführt.

Die Ergebnisse für die Zielgrößen M-Wert, M/I-Quotient, metab. Clearance-Rate und HbA1c-Wert sowie die Kontrollgrößen Nüchtern-Glukosekonzentration, Blutdruck, Körpergewicht und Body-mass-Index wurden bei gegebener Normalverteilung mit dem t-Test, bei nicht gegebener Normalverteilung mit dem Wilcoxon Signed-Rank-Test auf signifikante Unterschiede hin getestet.

## **4. Studienablauf**

### 4.1 Bildung der Probandengruppe

Die Probanden dieser Studie wurden über Artikel in der Tageszeitung (ca. 70%), aus Arztpraxen (ca. 10%) und aus dem Klientel des Studienzentrums (ca. 20%) rekrutiert.

Von den 29 in die Studie aufgenommenen Probanden mussten bereits fünf wegen erfüllter Ausschlusskriterien während der Voruntersuchungen ausgeschlossen werden. So ergab sich, daß die 24 mit der Glukose-Clamp-Technik untersuchte Probanden die Codenummern bis 029 erhielten. Von diesen 24 Probanden gingen in die Endauswertung 20 Probanden ein, vier mussten wegen retrospektiv verletzter Ausschlusskriterien oder fehlender Einschlusskriterien ausgeschlossen werden. Dieser Ausschluss erfolgte vor Eröffnung des Randomisierungs-codes.

Aus Gründen der Probandengewinnung wurden bei 3 Probanden (Codenummern 1, 9, 10) geringgradig erhöhte systolische Blutdruckwerte (max. 10% über das Einschlusskriterium (154 mm Hg systolisch)) akzeptiert.

Keiner der hinterlegten und versiegelten Umschläge mit den Randomisierungs-codes musste eröffnet werden.

Am 22.05.1997 wurde der Code eröffnet und den klinischen Prüfern die Zuordnung der Codenummern zur Verum- bzw. Placebogruppe mitgeteilt. Anhand Tabelle 2 läßt sich die einzelne Zuordnung von Placebo- bzw. Ramiprileinnahme entnehmen. Die daraus resultierende Verteilung gibt Tabelle 3 wieder. Ausgewertet wurden nach dem "intention-to-treat"-Prinzip alle Probanden, die allen Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und die alle Ausgangsuntersuchungen (1. Glukose-Clamp-Test) absolviert hatten.

Lfd. Nr.	Prob.-Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Body-mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	erhaltenes Präparat
1	001	männlich	56	23,15	Placebo
2	002	männlich	59	26,77	2,5mg Ramipril/die
3	003	männlich	56	26,49	Placebo
4	006	männlich	57	26,59	2,5mg Ramipril/die
5	008	männlich	51	24,19	Placebo
6	009	männlich	61	24,77	2,5mg Ramipril/die
7	010	männlich	51	27,04	Placebo
8	011	männlich	55	39,89	2,5mg Ramipril/die
9	012	weiblich	67	32,30	Placebo
10	013	männlich	46	34,95	2,5mg Ramipril/die
11	014	männlich	57	26,57	2,5mg Ramipril/die
12	015	männlich	57	24,22	Placebo
13	016	männlich	42	24,99	2,5mg Ramipril/die
14	017	männlich	60	27,08	Placebo
15	018	weiblich	44	29,71	Placebo
16	021	männlich	59	23,55	2,5mg Ramipril/die
17	023	weiblich	51	28,88	Placebo
18	027	weiblich	47	31,89	2,5mg Ramipril/die
19	028	männlich	66	22,48	Placebo
20	029	männlich	52	23,32	2,5mg Ramipril/die

**Tab. 2: Übersicht des Behandlungsmodus der Probanden**

	Verumgr.	Placebogr.	p
Geschlecht (männlich/weiblich)	8/2	8/2	1,000
Alter (arithm. Mittel) [Jahre]	53,5	55,9	0,441
Body-mass-Index (arithm. Mittel) [kg/m <sup>2</sup> ]	28,3	26,6	0,386

**Tab. 3: Verteilung der Probanden nach Alter, Geschlecht und BMI**

#### 4.2 Medikamenteneinnahmecompliance

Anhand von Anamnese, verdecktem Tablettenzählen während der einzelnen Kontrollbesuche und Serum-ACE-Bestimmungen wurde die Einnahmecompliance der Probanden überprüft. In keinem Fall ergaben sich Anhaltspunkte dafür, dass weniger als die geforderten 75% der Studienmedikation eingenommen wurden. Maximal wurden 2 Tabletten ausgelassen.

## **5. Ergebnisse**

### 5.1 Auswertung der Daten ohne Kenntnis des Behandlungsmodus

Vor Eröffnung des Codes erfolgte ein Urteil in Form eines sog. „blind ranking“. Hierbei wurde ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe anhand der Zielgrößen eine Rangliste der klinischen Wirksamkeit erstellt. Es wurde dann nach Eröffnung des Codes geprüft, wie hoch der Anteil der mit Ramipril behandelten Probanden in der ersten Hälfte der „blind“ erstellten Wirksamkeitsreihe war.

Nach Vorliegen des Präparatecodes konnten die folgenden Ergebnisse festgestellt werden:

Veränderung der Glukoseaufnahme der Körpergewebe („M-Wert“):

Unter den ersten 50% nach M-Wert-Zunahme skalierten Probanden fanden sich vier (40%) mit Verum und sechs mit Placebo behandelte Probanden.

Veränderung der Insulinsensitivität („M/I-Quotient“):

Unter den ersten 50% nach M/I-Quotient-Zunahme skalierten Probanden fanden sich fünf (50%) mit Verum und ebenfalls fünf mit Placebo behandelte Probanden.

HbA1c-Wert-Veränderung:

Unter den ersten 50% nach HbA1c-Wert-Zunahme skalierten Probanden fanden sich vier (40%) mit Verum und sechs mit Placebo behandelte Probanden.

Zusammengefasst weisen bereits diese Ergebnisse darauf hin, dass es keine wesentliche systematische Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch ACE-Hemmer gibt.

## 5.2 Datenauswertung

### 5.2.1 primäre Zielgrößen

Glukoseaufnahme der Körpergewebe („M-Wert“):

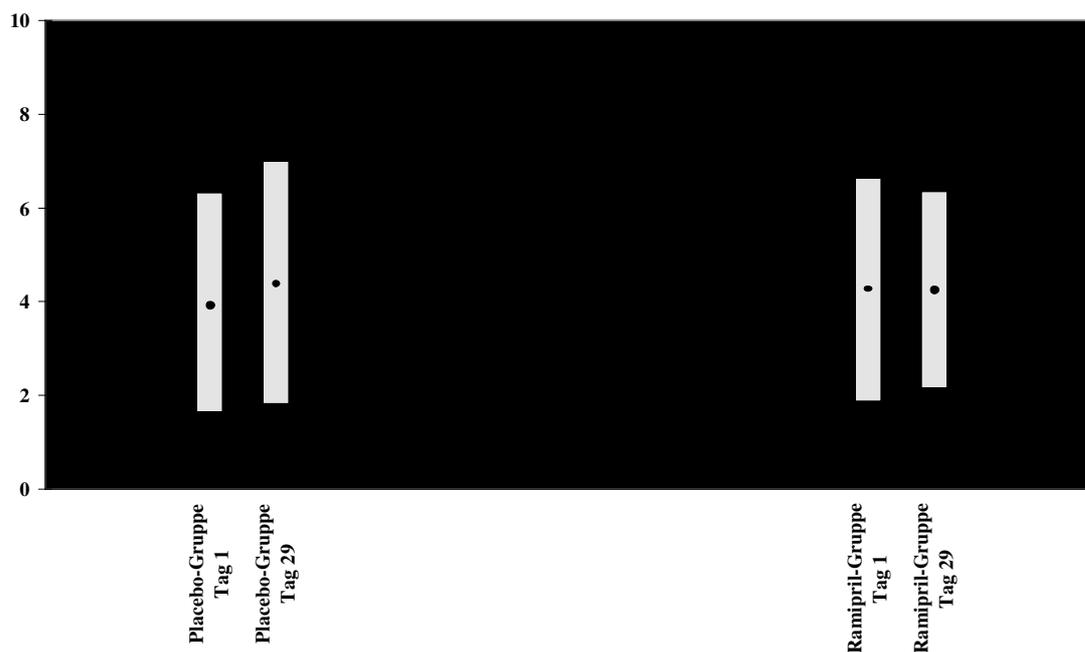
Der mittlere M-Wert nahm in der mit Ramipril behandelten Gruppe von 3,89 mg/(kg\*min) auf 3,69 mg/(kg\*min) ab, in der Kontrollgruppe hingegen stieg er von 3,98 mg/(kg\*min) auf 4,41 mg/(kg\*min).

mittlere Glukoseaufnahme der Körpergewebe	vor Therapie (SD) [mg/(kg*min)]	nach Therapie (SD) [mg/(kg*min)]	Differenz (absolut) [mg/(kg*min)]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	3,89 (2,35)	3,69 (2,10)	-0,20 p=0,666	-5%
Placebo	3,98 (2,38)	4,41 (2,60)	+0,43 p=0,056	+11%
Differenz (absolut) [mg/(kg*min)]	0,09	0,72		
Differenz (relativ)	2,5%	16%		

**Tab. 4: Mittlere Glukoseaufnahme Ramipril vs. Placebo**

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gruppe: p=0,666; Kontrollgruppe: p=0,056)

Diese Befunde entsprechen vorbeschriebenen Werten für Typ 2 - Diabetiker, adipöse und ältere Menschen: M-Werte : 2,9 - 5,8 mg/kg/min [13, 22, 38].



**Abb. 1:** grafische Darstellung der M-Werte: arithm. Mittel, +/- SD sowie Min. und Max.[mg/(kg\*min)]

Metabolische Clearance rate der Serum-Glucose ( $MCR_{Glucose}$ )

Die Veränderungen für die metabolische Clearance rate der Serum-Glucose haben sich in den beiden Gruppen gegensinnig verhalten: +0,25 ml/(kg\*min) für die Ramipril-Gruppe, -0,34 ml/(kg\*min) für die Kontrollgruppe.

Mittlere metabolische Clearance rate der Serum-Glucose	vor Therapie (SD) [ml/(kg*min)]	Nach Therapie (SD) [ml/(kg*min)]	Differenz (absolut) [ml/(kg*min)]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	3,59 (2,34)	3,34 (2,03)	0,25 p=0,938	7%
Placebo	3,64 (2,20)	3,98 (2,45)	-0,34 p=0,098	-9%
Differenz (absolut) [ml/(kg*min)]	0,05	0,64		
Differenz (relativ)	1%	19%		

**Tab. 5:** Mittlere metabolische Clearance rate Ramipril vs. Placebo

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gruppe:  $p=0,938$ ; Kontrollgruppe:  $p=0,098$ ).

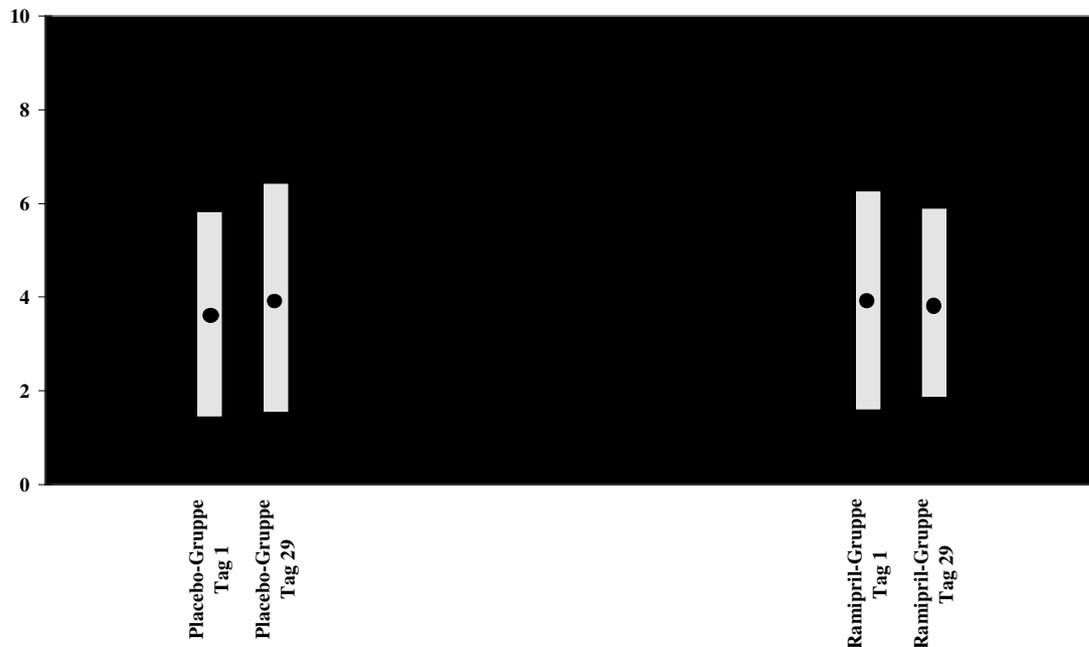


Abb. 2: grafische Darstellung der metab. Clearancerate: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [ml/(kg\*min)]

Insulinsensitivität („M/I-Quotient“)

In der Ramipril-Gruppe nimmt der M/I-Quotient um 0,7 (entspr. 9%) (mg/(kg\*min))/(U/l) ab. Die Kontrollgruppe weist einen um 0,4 (mg/(kg\*min))/(U/l) (6%) höheren Wert auf.

Mittlerer M / I-Wert: (Quotient)	vor Therapie (SD) [mg/(kg·min)/(U/l)]	nach Therapie (SD) [mg/(kg·min)/(U/l)]	Differenz (absolut) [mg/(kg·min)/(U/l)]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	7,6 (4,9)	6,9 (4,2)	-0,7 p=0,910	11%
Placebo	6,6 (4,9)	7,1 (4,9)	0,42 p=0,370	+6%
Differenz (absolut) [mg/(kg·min)/(U/l)]	0,96	-0,16		
Differenz (relativ)	14%	3%		

**Tab. 6: Mittlere Insulinsensitivität Ramipril vs. Placebo**

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gruppe: p=0,910; Kontrollgruppe: p=0,370)

Auch diese Befunde entsprechen den in der Literatur berichteten Werten für Typ 2 - Diabetiker, adipöse und ältere Menschen: M/I Quotienten: 3,1 - 5,2 [13, 22].

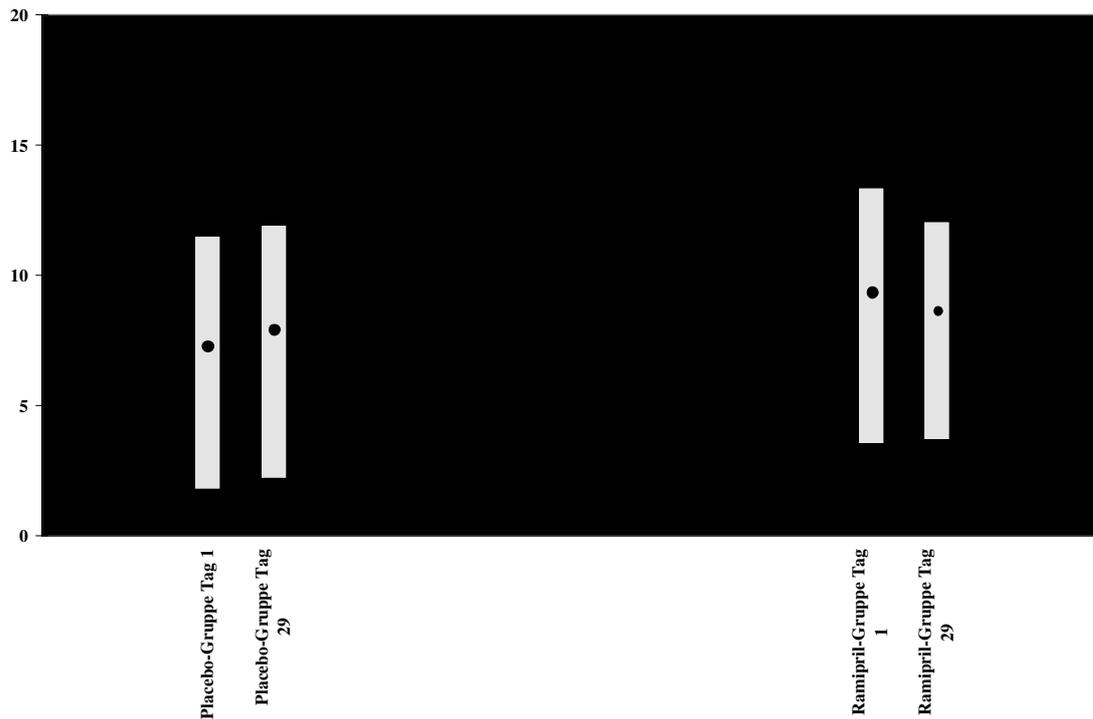


Abb. 3: grafische Darstellung der Insulinsensitivität: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [(mg/(kg·min))/(U/l)]

### 5.2.2 sekundäre Zielgrößen

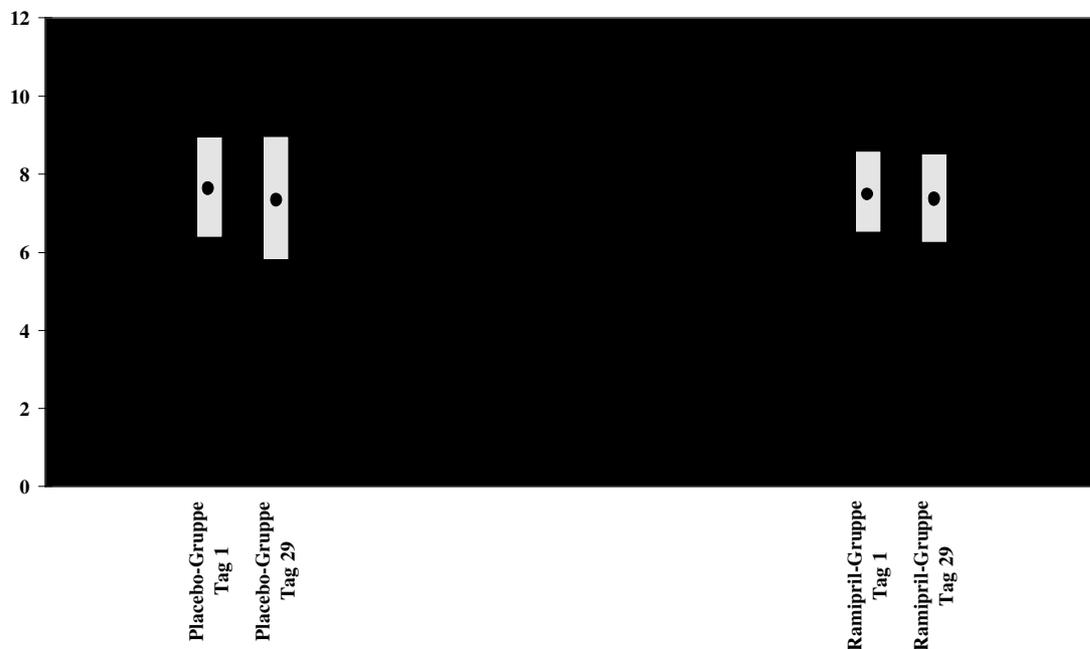
#### HbA<sub>1c</sub>

Die Anteile des glykolysierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) gingen in beiden Gruppen leicht zurück: 0,15 Prozentpunkte in der Ramipril-Gruppe, 0,28 Prozentpunkte in der Kontrollgruppe.

mittlerer HbA1c-Wert:	vor Therapie (SD) [%]	nach Therapie (SD) [%]	Differenz (absolut) [%]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	7,62 (1,05)	7,47 (1,15)	-0,15 p=0,373	-2,0%
Placebo	7,66 (1,30)	7,38 (1,59)	-0,28 p=0,275	-3,8%
Differenz (absolut)	0,04	0,09		
Differenz (relativ) [%]	0,5%	1%		

**Tab. 7: Mittlerer Anteil des glykolysierten Hämoglobins Ramipril vs. Placebo**

Ein statistisch signifikanter Unterschied ist in keiner der beiden Gruppen zu erkennen: Ramipril-Gruppe:  $p=0.373$ , Kontrollgruppe:  $p=0.275$ .



**Abb. 4: grafische Darstellung des glykolysierten Hämoglobins: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [%]**

## Nüchtern-Blutglukose

Die Veränderungen in der Nüchtern-Glukose-Konzentration waren sehr gering: Zunahme um 3% (Ramipril-Gruppe) bzw. Abnahme um 1% (Kontrollgruppe).

Nüchtern-Blutglukose	vor Therapie (SD) [mg/dl]	nach Therapie (SD) [mg/dl]	Differenz (absolut) [mg/dl]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	197 (38)	202 (40)	+6 p=0,193	+3%
Placebo	194 (51)	192 (63)	-2 p=0,926	-1%
Differenz (absolut) [mg/dl]	+2	+10		
Differenz (relativ)	+1%	+5%		

**Tab. 8: Mittlere Nüchtern-Glukose-Konzentration Ramipril vs. Placebo**

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gruppe: p=0,193; Kontrollgruppe: p=0,926).

### 5.2.3 Kontrollgrößen

Zu den Kontrollgrößen der Studie zählen die Blutrucklangzeitmessung (24 Stunden) sowie Körpergewicht und Body-mass-Index. Die Ergebnisse geben die folgenden Tabellen und Abbildungen wieder.

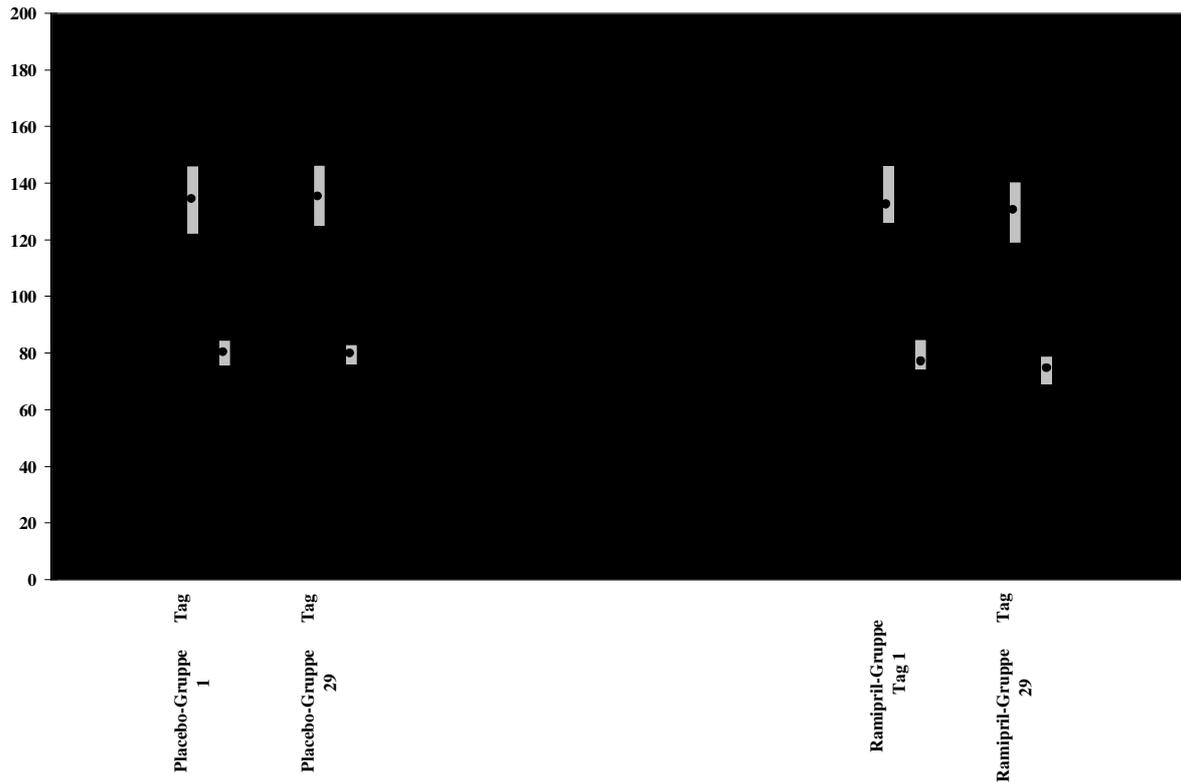
mittlerer Systolischer Blutdruck	vor Therapie (SD) [mm Hg]	nach Therapie (SD) [mm Hg]	Differenz (absolut) [mm Hg]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	130 (10,9)	130 (11,6)	+/-0 p=0,835	+/-0%
Placebo	134 (12,3)	136 (10,4)	2 p=0,601	-1,5%
Differenz (absolut) [mm Hg]	4	6		
Differenz (relativ)	3%	4%		

**Tab. 9: Mittlerer syst. 24-Stunden-Blutdruck Ramipril vs. Placebo**

mittlerer diastolischer Blutdruck	vor Therapie (SD) [mm Hg]	nach Therapie (SD) [mm Hg]	Differenz (absolut) [mm Hg]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	74 (5,3)	76 (3,7)	2 p=0,319	+3%
Placebo	80 (4,7)	79 (5,5)	-1 p=0,756	-2%
Differenz (absolut) [mm Hg]	6	3		
Differenz (relativ)	8%	4%		

**Tab. 10: Mittlerer diast. 24-Stunden-Blutdruck Ramipril vs. Placebo**

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gr.: p=0,835 / p=0,319; Kontrollgr.: p=0,601 / p=0,756; (sys/dia).



**Abb. 5: grafische Darstellung des systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdrucks: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mmHg]**

Wesentlich für die Beurteilung einer ACE-Hemmer Wirkung war ein unverändertes Blutdruckverhalten, da eine evtl. Verbesserung einer hypertonen Kreislaufsituation eine positive Wirkung auf den Glukosestoffwechsel haben soll. Mit der Langzeitmessung vor jedem Clamp-Test, d.h. ohne Medikation und unter Therapie mit Placebo bzw. 2.5mg Ramipril einmal täglich konnte das Blutdruckverhalten kontrolliert werden: Dabei stellte sich heraus, dass in beiden Gruppen nur minimale, statistisch nicht signifikante Veränderungen zu verzeichnen waren (s. Tab. 9 u. 10)

Im Verlauf der Studie durfte sich das Körpergewicht um max. 2 kg verändern. Die Differenzen lagen weit darunter: Abnahme um 0.1 kg (Ramipril-Gruppe) bzw. 0.6 kg (Kontrollgruppe).

mittleres Körpergewicht	vor Therapie (SD) [kg]	nach Therapie (SD) [kg]	Differenz (absolut) [kg]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	86,8 (16,3)	86,7 (16,3)	-0,1 p=0,875	-0,1%
Placebo	75,8 (10,9)	75,5 (11,1)	-0,3 p=0,375	-0,4%
Differenz (absolut) [kg]	11,0 p=0,092	11,2		
Differenz (relativ)	15%	15%		

**Tab. 11: Mittleres Körpergewicht Ramipril vs. Placebo**

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gruppe: p=0,875; Kontrollgruppe: p=0,375). Auch für die beiden Kollektive bestand vor den Untersuchungen kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,092).

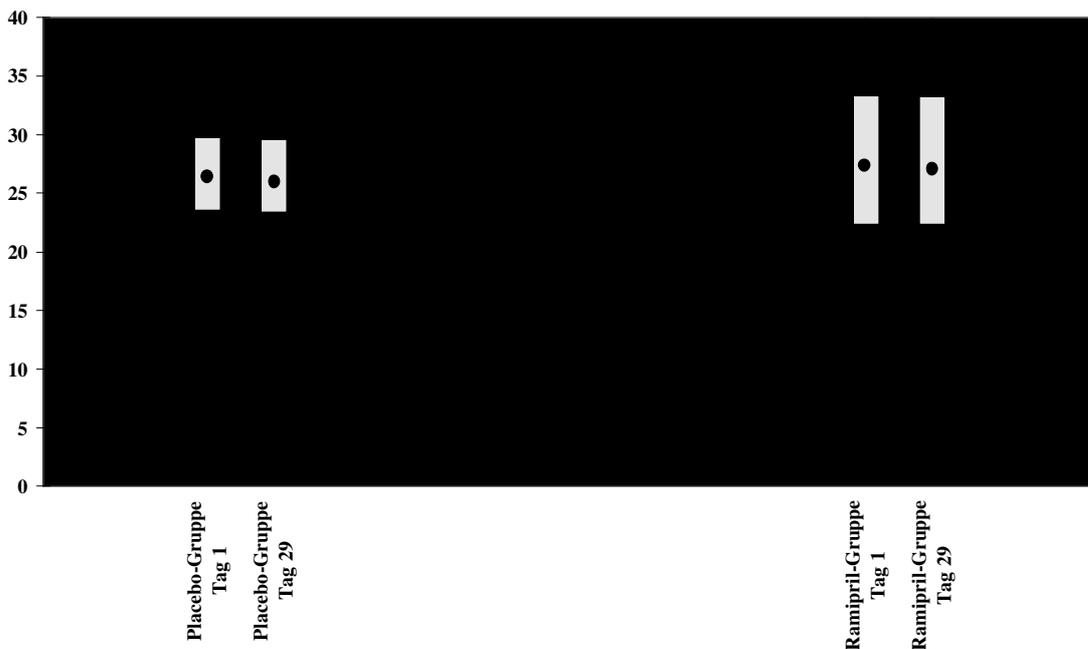
#### Body-mass-Index

Die Veränderungen des Body-mass-Index hängen zwar definitionsgemäß mit den Veränderungen des Körpergewichts zusammen (Quotient aus Körpergewicht und dem Quadrat der Körperlänge), durch den Bezug auf die Körperlänge ist dieser Wert jedoch ungleich aussagekräftiger:

mittlerer BMI:	vor Therapie (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	nach Therapie (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Differenz (absolut) [kg/m <sup>2</sup> ]	Differenz (relativ)
Ramipril 2,5 mg/d	28,3 (5,5)	28,3 (5,5)	0 p=0,875	0%
Placebo	26,6 (3,1)	26,5 (3,1)	-0,1 p=0,250	-0,4%
Differenz (absolut)	1,7 p=0,406	1,8		
Differenz (relativ)	6%	7%		

**Tab. 12: Mittlerer Body-mass-Index Ramipril vs. Placebo**

Für beide Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchen nachweisbar (Ramipril-Gruppe:  $p=0,875$ ; Kontrollgruppe:  $p=0,250$ ). Auch für die beiden Kollektive bestand vor den Untersuchungen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,406$ ).



**Abb. 6: grafische Darstellung des BMI: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [kg/m<sup>2</sup>]**

### 5.3 Statistische Evaluation auf Äquivalenz bzw. Unterschiede

Zur Prüfung der vorliegenden Daten auf Äquivalenz bzw. Unterschiede wurden folgende statistischen Wahrscheinlichkeitstests angewendet:

	normalverteilte Stichprobe	nicht normalverteilte Stichprobe
unverbundene Stichproben (hier: Verumgruppe vs. Placebogruppe)	unpaired t - Test	Mann - Whitney Rank Sum Test
verbundene Stichproben (hier: vor vs. nach Therapie)	paired - t - Test	Wilcoxon Signed Rank Test

**Tab. 13: verwendete Wahrscheinlichkeitstests**

Verwendet wurden das Statistiksoftwarepaket SigmaStat 2.0<sup>®</sup> der Jandel Corporation und das Tabellenverarbeitungsprogramm Excel 7.0 und '97<sup>®</sup> der Microsoft Corporation.

### 5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach vierwöchiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril (2,5 mg/d) bzw. Placebo fand sich unter den Bedingungen eines hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamp-Tests in der Placebogruppe eine Zunahme des Glukoseverbrauches der Körpergewebe („M-Wert“, [mg/kg\*min]) um 10%, hingegen nahm der Glukoseverbrauch in der Ramipril-Gruppe um 5% ab:

Placebo von 3,98 (SD: 2,35) auf 4,41 (SD: 2,60)

versus

Ramipril von 3,89 (SD: 2,38) auf 3,69 (SD: 2,10).

Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant:

p = 0,056 (Placebo), p = 0,666 (Ramipril).

Die von Doberne et al. beschriebene metabolische Clearancerate der Glucose veränderte sich ebenfalls in beiden Gruppen gegensinnig:

Placebo von 3,64 (SD: 2,20) auf 3,98 (SD: 2,45)

versus

Ramipril von 3,59 (SD: 2,34) auf 3,34 (SD: 2,03).

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied:

$p = 0,098$  (Placebo),  $p = 0,938$  (Ramipril).

Der „M/I-Quotient“ als Ausdruck der Sensitivität der peripheren Körpergewebe auf Insulin gemessen anhand der Menge an Glukose, die pro Einheit Insulin pro Minute verstoffwechselt wird (M/I-Wert,  $[(\text{mg}/(\text{kg} * \text{min}))]/(\text{U}/\text{l})$ ) veränderte sich folgendermaßen:

Placebo von 6,64 (SD: 4,87) auf 7,05 (SD: 4,88)

versus

Ramipril von 7,58 (SD: 4,92) auf 6,85 (SD: 4,20).

Dieser Unterschied ist statistisch ebenfalls nicht signifikant:

$p = 0,370$  (Placebo),  $p = 0,910$  (Ramipril).

Der HbA1c-Wert als mituntersuchte sekundäre Zielgröße zeigte in beiden Gruppen eine geringe Abnahme (=Besserung), wobei diese Abnahme im Trend in der Placebogruppe ausgeprägter war. Die übrigen mituntersuchten sekundären Zielgrößen Insulinclearance und Nüchternglukose zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verumgruppe und Placebogruppe.

Alle wesentlichen, den Glukosestoffwechsel potentiell beeinträchtigenden begleitenden Faktoren, blieben in Untersuchungszeitraum konstant: Blutdruck, Therapie des Diabetes (siehe Anhang). In der Placebogruppe kam es jedoch zu einer minimalen, jedoch statistisch signifikanten Abnahme von Körpergewicht und Body mass-Index.

Anhand der prozentualen Differenzen der einzelnen Werte vor und nach Therapie (siehe oben) sind zwar gewisse Trends erkennbar, aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und des Pilotstudiencharakters dürfen hieraus jedoch keine Schlüsse gezogen werden.

## 5.5 Studienergebnis

Als Ergebnis der vorliegenden randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie kann zusammengefasst werden, dass sich keine der untersuchten primären und sekundären Zielgrößen durch eine vierwöchige Therapie mit 2,5 mg Ramipril/die im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo signifikant veränderte.

Es sollte die Frage beantwortet werden, ob der ACE-Hemmer Ramipril auch ohne Blutdrucksenkung verbessernd auf den Glukosestoffwechsel wirkt. Dieses muss aufgrund der vorliegenden Daten als unwahrscheinlich angesehen werden. Diese Aussage wird jedoch durch die Tatsache eingeschränkt, dass nur 20 statt der geplanten 36 Probanden eingeschlossen wurden. Die Gründe hierfür werden in Abschnitt 6.1 näher erläutert.

## 5.6 Bewertung aus biometrischer Sicht

### Nichterreichen der gesetzten Fallzahl

Es ist durchaus möglich, dass ein vorhandener Effekt des ACE-Hemmers auf den Glukosestoffwechsel aufgrund der niedrigen Fallzahl von  $n = 20$  übersehen wurde (beta-Fehler).

Leider gelang im Rahmen der Möglichkeiten keine weitere Probandenrekrutierung.

Allerdings ist zu bedenken, dass eine so geringe Beeinflussung des Glukosestoffwechsels, die nur in großen Studien offenbar würde, für die praktische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 irrelevant wäre. Größere Effekte auf den Glukosestoffwechsel hätten in dieser Studie auch bei  $n=20$  erkennbar werden müssen.

## Studienqualität

In der Studie gelang es, die geforderte Rahmenbedingung, dass alle für den Glukosestoffwechsel relevanten Faktoren (Gewicht, Begleittherapie, Blutdruck) konstant zu halten sind, einzuhalten (siehe Tabelle im Anhang: „Auswertung der Kontrollgrößen“).

Angemerkt werden muss aber, dass die Probandengruppe, die Ramipril erhalten hat, im Mittel eine um 10,7 kg (13%) höhere Körpermasse hatte als die Placebogruppe, sowie einen um 1.7 kg/m<sup>2</sup> (6%) höheren Body mass-Index (BMI) (beides jedoch statistisch nicht signifikant) aufwies.

Es erfolgte ein regelmäßiges Monitoring durch einen klinischen Monitor, der von der Fa. Hoechst AG gestellt wurde.

Die Grundsätze des Standards für klinische Studien, „good clinical practice“, wurden eingehalten.

## 6. Diskussion

### 6.1 Diskussion der Methodik

#### Grundsätzliche Probleme des Studiendesigns

Eine wesentliche Annahme der durchgeführten Untersuchung ist es, daß die insulinabhängige Glukoseaufnahme ein wichtiges Maß zur Bestimmung der Ausprägung eines Typ 2 - Diabetes in frühen und mittleren Stadien ist. Dafür sprechen die Ergebnisse der San Antonio Heart Study und der Paris Prospektiv Study [8, 41]. Zur Messung der insulinabhängigen Glukoseaufnahme wurde die Glukose-Clamp-Technik eingesetzt.

Weiterhin wurde vorausgesetzt, daß die untersuchten Beeinflussungen des Glukosestoffwechsels durch den ACE-Hemmer Ramipril in Form einer Veränderung der Insulinsensitivität erscheinen. Die Probanden wurden angehalten, keine Veränderungen der bisherigen Lebensweise (Gewichtsreduktion, vermehrte Bewegung etc.) einzugehen.

#### Besonderheiten des Probandeneinschlusses

Die Besonderheiten des Probandeneinschlusses lagen vor allem im Design der Studie begründet. Es waren enge Ein- und Ausschlusskriterien gestellt, die in der geforderten Kombination nur bei wenigen Probanden zu finden sind (z.B. häufige Kombination von Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie, vgl. auch „metabolisches Syndrom“).

Oft waren mögliche Probanden nach einer ersten Information über den Ablauf der Studie nicht bereit, den Anfahrtsweg an das Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum in Kauf zu nehmen bzw. häufige Zwischenuntersuchungen durchführen zu lassen.

#### Methodischer Hintergrund

Bei konstanter Blutglukose besteht folgender Zusammenhang:

Gesamtglukoseaufnahme = Glukoseinfusion + endogene Glukoneogenese (insulinabhängig + insulinunabhängig)

Gesamtglukoseaufnahme

Der euglykämische Glukose-Clamp-Test erreicht in praxi kein steady-state der Glukosezufuhr. Selbst nach achtstündigem Glukose-Clamp-Test ist eine ständige Anpassung der Glukoseinfusion nach oben nötig, ohne dass die Gründe dafür bekannt sind [13, 48]. Eine mögliche Ursache wäre in der langsamen Umverteilung von Insulin aus dem Plasmakompartiment in das extravasale Gewebekompartiment zu finden. Weiter muss eine Rezeptor-down-Regulation in Betracht gezogen werden, ebenso kann eine Enzyminduktion der Glukosetransporter angenommen werden. Weitere Beeinflussung findet das System durch die Füllung der Glukosespeicher sowie Zellen und Gewebe, die insulinunabhängig Glukose aufnehmen und verbrauchen können, z.B. Erythrocyten und Zentrales Nervensystem. Ein weiterer Faktor ist die Nierenschwelle des glomerulo-tubulären Systems.

Insulinabhängige Glukoseaufnahme:

Durch den mittels Insulininfusion leicht angehobenen Insulinspiegel können folgende Effekte auftreten:

- Suppression der hepatischen Gluconeogenese (erwünscht),
- Steigerung der hepatischen Glukoseaufnahme (eher gering, da durch Glukagon vermittelt),
- periphere vorwiegend muskuläre Glukoseaufnahme (die gesuchte Größe).

Insulinunabhängige Glukoseaufnahme:

Der Anteil der nichtinsulinabhängigen Glukoseaufnahme kann in Abhängigkeit von Plasmainsulin und -glukose schwanken [34, 35].

Es wird vermutet, dass die erheblichen Schwankungsbreiten der Steady-State-Plasma-Glukosespiegel im Insulintoleranztest und im euglykämischen Glukose-Clamp-Test auf Veränderungen der insulinabhängigen und der insulinunabhängigen Glukoseaufnahmeraten basieren, und dass Adipositas, Diabetes mellitus und Alter beide Faktoren beeinflussen können [13].

Endogene Gluconeogenese

Das Ausmaß der Suppression hepatischer Gluconeogenese ist nicht bekannt. Eine Kontrolle dieser Störgröße mit tritierter Glukose ( $H^3$ -Markierung) stand nicht zur Verfügung (Tests mit radioaktivem Material sind in Deutschland nicht zugelassen).

Es ist aber beschrieben, dass durch den initialen rapiden Seruminsulinsieg die hepatische Glukoseproduktion auf Werte zwischen 0 (bei Gesunden) und 0-15% (bei Patienten mit NIDDM) sinkt [24, 37, 38].

Es wurde vorgeschlagen, die nicht vollständige Unterdrückbarkeit der hepatischen Glukoseproduktion bei Diabetikern als hepatische Insulinresistenz zu definieren und als Teil des Syndroms aufzufassen [13].

Es besteht eine gewisse Störanfälligkeit des Versuches durch eine stressbedingte hepatische Glukoseproduktion durch alpha-adrenerge Stimulation [40]. Diesen Faktoren konnte jedoch durch umfangreiche Aufklärung, ein Vertrauensverhältnis zwischen Proband und Untersucher und gleichbleibenden Untersuchungsbedingungen begegnet werden.

#### Glukosenormalisierung

Durch die Normalisierungsprozedur der Glukose vor dem Glukose-Clamp-Test sind drei mögliche Störfaktoren gegeben:

- Die Insulinsensitivität wird vorab verändert (gesteigert),
- gegenregulatorische Mechanismen werden stimuliert,
- es wird keine genaue Übereinstimmung der basalen Glukosewerte erreicht.

#### Endogene Insulinproduktion

Das Ausmaß der Betazellrestaktivität interagiert mit der Versuchsanordnung. Der Anteil des endogenen Insulins kann anhand des C-Peptides nur geschätzt werden, da dieses aufgrund seiner Halbwertszeit eine gewisse Trägheit aufweist. Es wurde aber berichtet, dass Plasmainsulinspiegel von  $50\mu U/ml$  bei Typ 2 - Diabetikern die endogene Insulinausschüttung fast vollständig unterdrücken [24, 27].

Qualitätsbeurteilung der euglykämischen Glukose-Clamp-Tests

## Schwankungsbreite von M-Wert und M/I-Wert

So wie in dieser Studie zu beobachten, ist eine starke Schwankungsbreite der M-Werte und der M/I-Werte bei Typ 2 - Diabetikern in klinisch sonst ähnlichen Stadien bekannt und als ein Merkmal der unterschiedlichen Diabetesausprägung zu sehen.

## Kaliumhomöostase

Bekannt ist, dass durch einen Kaliumabfall z. B. während eines Glukose-Clamp-Tests durch Insulingaben im Humanexperiment dosisabhängig das Renin-Angiotensin-system aktiviert wird, dieser Effekt bei Kaliumsubstitution aber fehlt [30, 31, 32]. Aufgrund des Aufwandes wurde auf eine Kaliumsubstitution verzichtet und lediglich ein Kaliummonitoring durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass der Kaliumabfall in der Verum- und in der Placebogruppe ebenso wie im 1. und 2. Glukose-Clamp-Test sehr ähnlich war.

## Serumglukosewerte in der steady state-Phase

Es waren Serumglukose-Konzentrationen von 110 mg/dl als Zielwert vorgesehen. Erreicht wurden Werte zwischen 110 und 112, die Standardabweichung lag nicht über 2.

## Konstanz der Untersuchungsbedingungen der Glukose-Clamp-Tests

Alle wesentlichen Umstände der Glukose-Clamp-Tests wurden soweit möglich konstant gehalten:

- gleiche Uhrzeiten,
- gleicher Untersucher (1 Arzt, 1 Assistent, 2 MTA),
- gleiches Untersuchungslabor,
- gleiche Untersuchungsmethoden (Glukosebestimmung),
- Nüchternheit,
- Bettruhe.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

Anlass dieser Untersuchung waren die Publikation von zwei Übersichtsarbeiten, die nach Metaanalyse der vorliegenden Literatur zu dem Schluss kamen, dass ACE-Hemmer den Glukosestoffwechsel bei Diabetikern positiv beeinflussen [9, 10]. Auch einige kleinere Untersuchungen dieses Zusammenhanges mit der Glukose-Clamp-Technik kamen zu dem Ergebnis, dass unter einer Therapie mit ACE-Hemmer die Insulinsensitivität um 30% zunimmt [42, 43]. Als wesentliche Untersuchungsmethoden wurde der orale Glukose Toleranz Test und Beurteilungen von Nüchtern-Glukose und glykolisiertem Hämoglobin durchgeführt.

Es stellte sich die Frage, ob es das Wirkprinzip der ACE-Hemmer an sich ist, welches verbessernd auf den Glukosestoffwechsel wirkt (Nullhypothese). Die alternative Hypothese ist, dass die beobachteten Verbesserungen des Glukosestoffwechsels (durchschnittliches Absinken des HbA1c-Wertes um 10%, Anstieg der Insulinsensitivität um 30%) vor allem Folge der Blutdrucksenkung unter Therapie mit ACE-Hemmer sind.

Nicht auszuschließen ist auch, dass die beobachteten Verbesserungen des Glukosestoffwechsels nur Folgen eines Versuchspersoneneffektes sind: so waren von 21 analysierten Studien nur 5 doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt worden [9].

Um sowohl den Einfluss des Blutdruckes als auch den Versuchspersoneneffekt auszuschließen wurde diese vorliegende placebokontrollierte doppelblinde Studie konzipiert. Alle für den Glukosestoffwechsel relevanten Größen (Blutdruck, Gewicht, Ernährungsweise, Therapie des Diabetes mellitus) veränderten sich im Verlauf der Studie nicht wesentlich.

Ergebnis dieser Studie ist, dass sich unter konstanten Blutdruckverhältnissen keine der Parameter des Glukosestoffwechsels M-Wert, M/I-Wert oder HbA1c unter Therapie mit einer niedrigen Dosis ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo besserten.

Dem möglichen Argument, dass die ACE-Hemmer-Dosis zu niedrig war, muss entgegengehalten werden, dass diese als „Cor-Dosis“ bekannte Dosierung eine sehr effektive Therapie der Herzinsuffizienz darstellt und daher physiologische Mechanismen beeinflusst. Zum anderen ist es anders nicht möglich, den reinen substanzspezifischen Effekt von dem antihypertensiven Effekt zu trennen und aufzuklären.

Dem Einwand, dass ein vorhandener Effekt der ACE-Hemmer auf den Glukosestoffwechsel aufgrund einer niedrigen Fallzahl von  $n = 20$  übersehen wurde (beta-Fehler), kann entgegnet werden, dass eine nur marginale Verbesserung des Glukosestoffwechsels, die sich erst in großen Studie offenbart, für die praktische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 irrelevant ist. Keine der o. g. analysierten 21 Studien (keine Clamp-Technik) überschritt eine Fallzahl von  $n = 23$ . Weiterhin sind uns z.Zt. keine Studien mit der Glukose-Clamp-Technik an Diabetikern bekannt, die mehr als 20 Patienten umfassen. Aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien, die jedoch notwendig waren, der Invasivität der Methode sowie aus den bereits o.g. Gründen ist es nicht gelungen, die avisierte Zahl von 36 Probanden einzuschließen.

#### Vergleich mit neueren Studienergebnissen

Bei einer kleinen Gruppe von 14 normalgewichtigen und normotensiven Typ 2 - Diabetikern (40 - 50 J) wurde ein zweistündiger euglykämischer hyperinsulin-ämischer Clamp durchgeführt. Doppelblind und crossover wurde Captopril gegeben. Die Glukoseaufnahme stieg signifikant von 19 auf 26,8 mmol/kg/min an [45].

Bei einer kleinen Gruppe von 10 normotensiven Typ 2 - Diabetikern wurde ein euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp durchgeführt. In 14 Tagesintervallen wurde 0, 5, 10, 20 mg Enalapril gegeben. Es fand sich keine signifikante Änderung von M-Wert und Insulin-Sensitivity-Index (ISI) [46].

Es muß möglicherweise weiterhin davon ausgegangen werden, daß eventuell durchgeführte Untersuchungen aufgrund nicht vorhandener Relevanz nicht publiziert wurden.

Der Einsatz von ACE-Hemmern (speziell Ramipril) läßt sich daher nicht zusätzlich mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität begründen. Die klassischen Indikationen wie Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, art. Hypertonie, speziell bei diabetischer Nephropathie, werden durch das Ergebnis der vorliegenden Studie jedoch nicht beeinträchtigt.

## **7. Anhang**

### **7.1 Grafiken**

Auf den nun folgenden Seiten werden die bei den Clamp-Tests gewonnenen Ergebnisse (Glukoseinfusionsrate, Glukosemesswerte, Seruminsulinmesswerte, und Serum-C-Peptid-Messwerte) grafisch dargestellt.

## Glucoseinfusionsraten

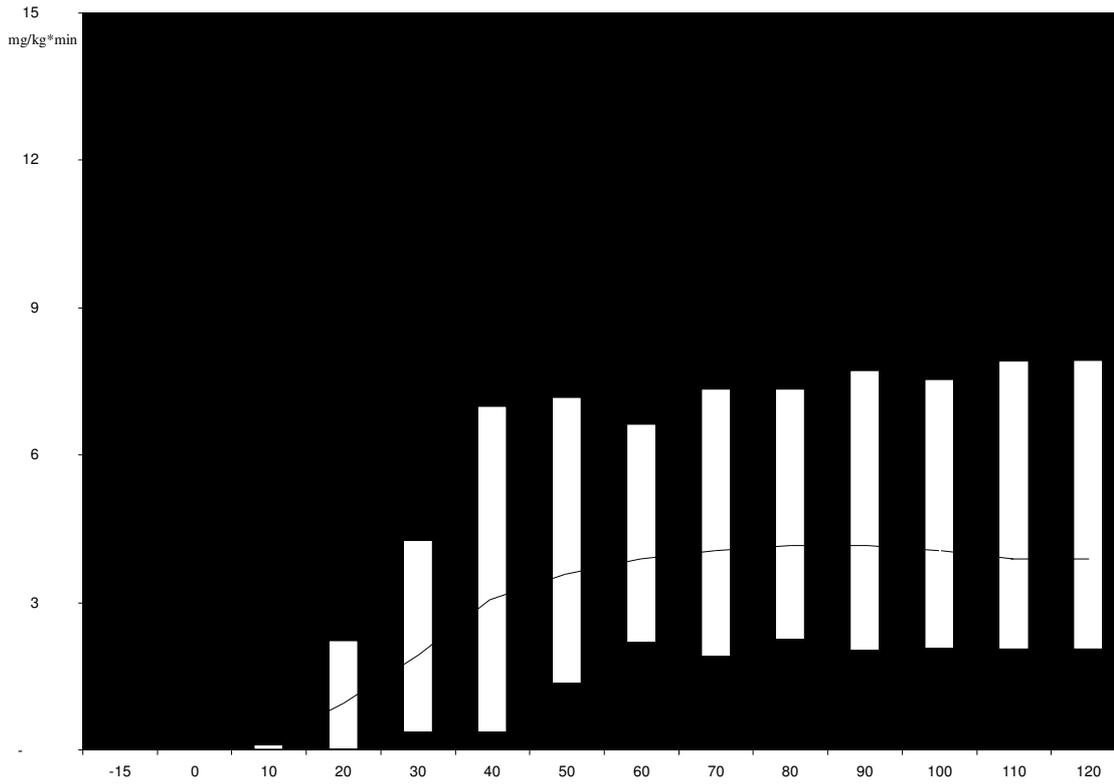


Abb. 7: grafische Darstellung der Glucoseinfusionsrate am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/(kg\*min)]

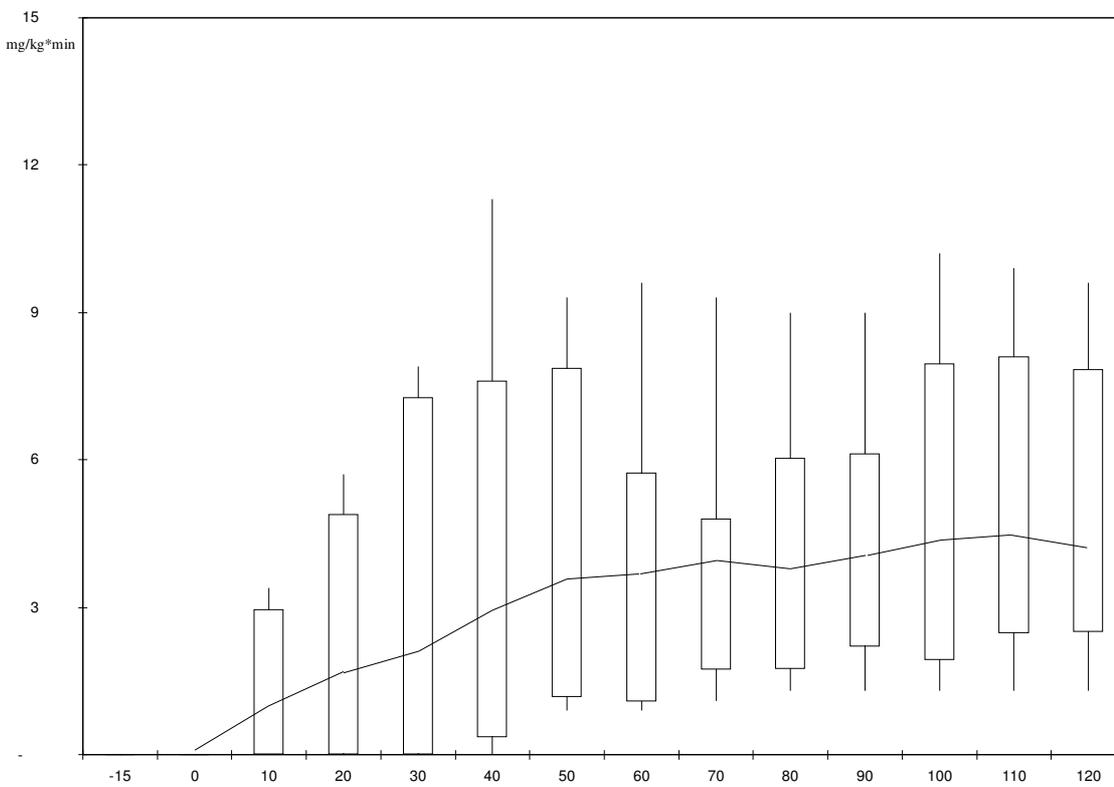
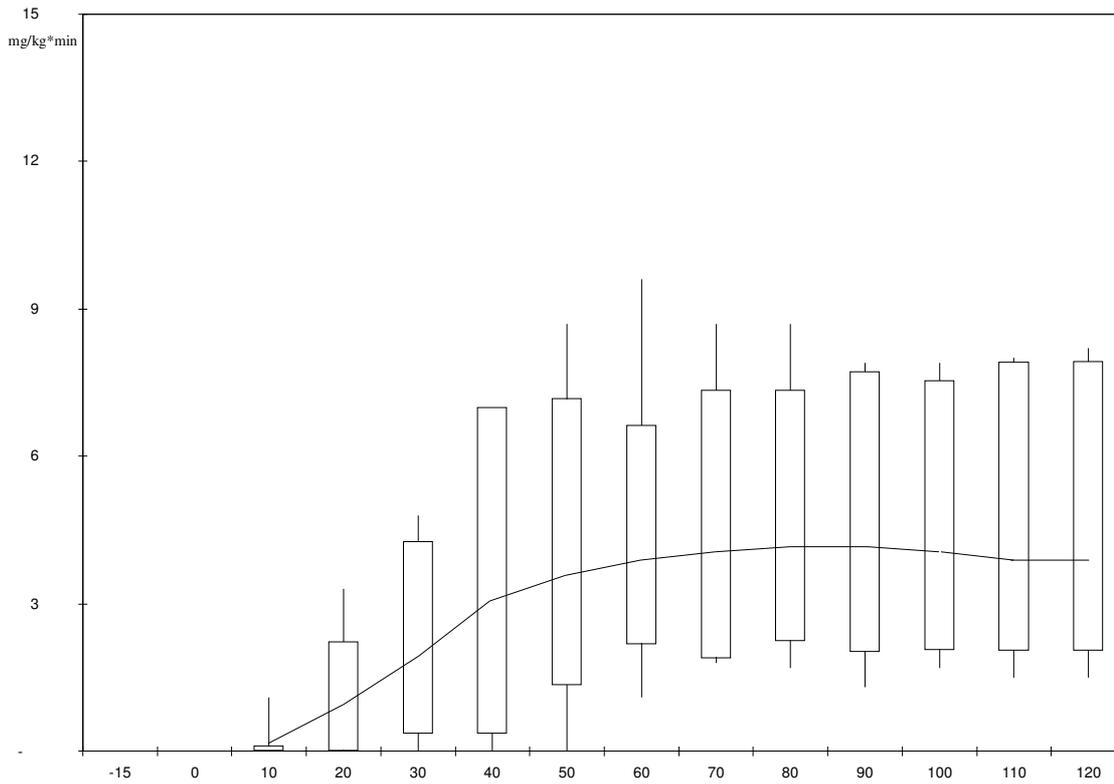
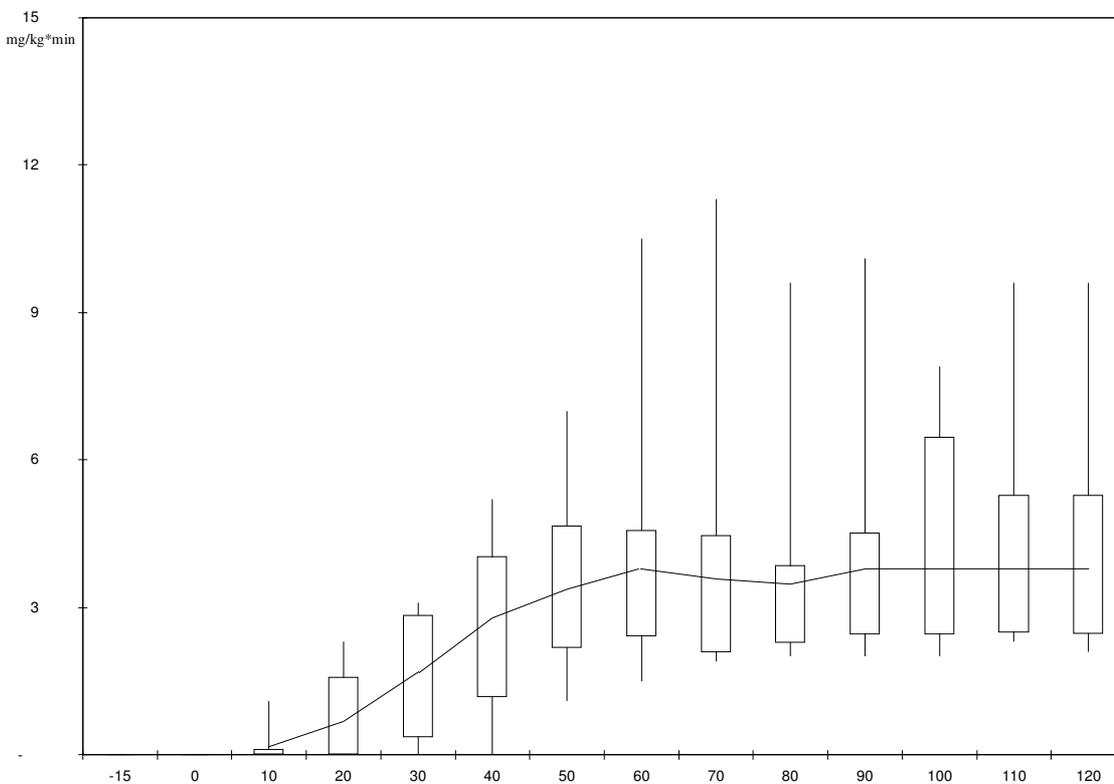


Abb. 8: grafische Darstellung der Glucoseinfusionsrate am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/(kg\*min)]

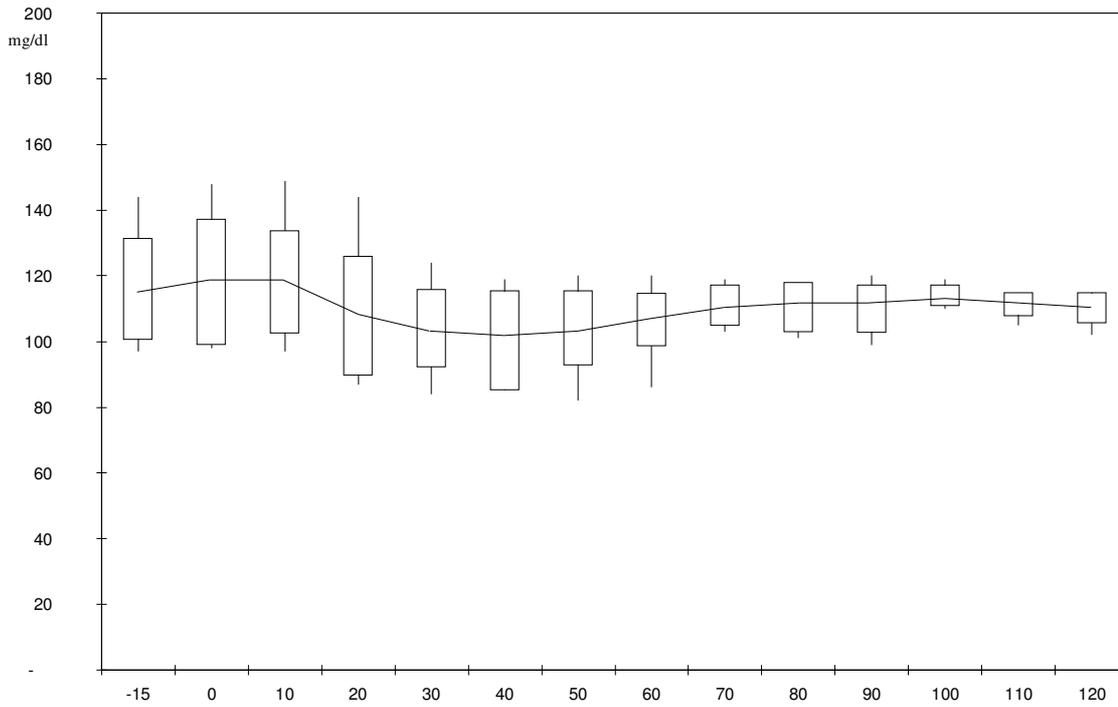


**Abb. 9:** grafische Darstellung der Glucoseinfusionsrate am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/(kg\*min)]

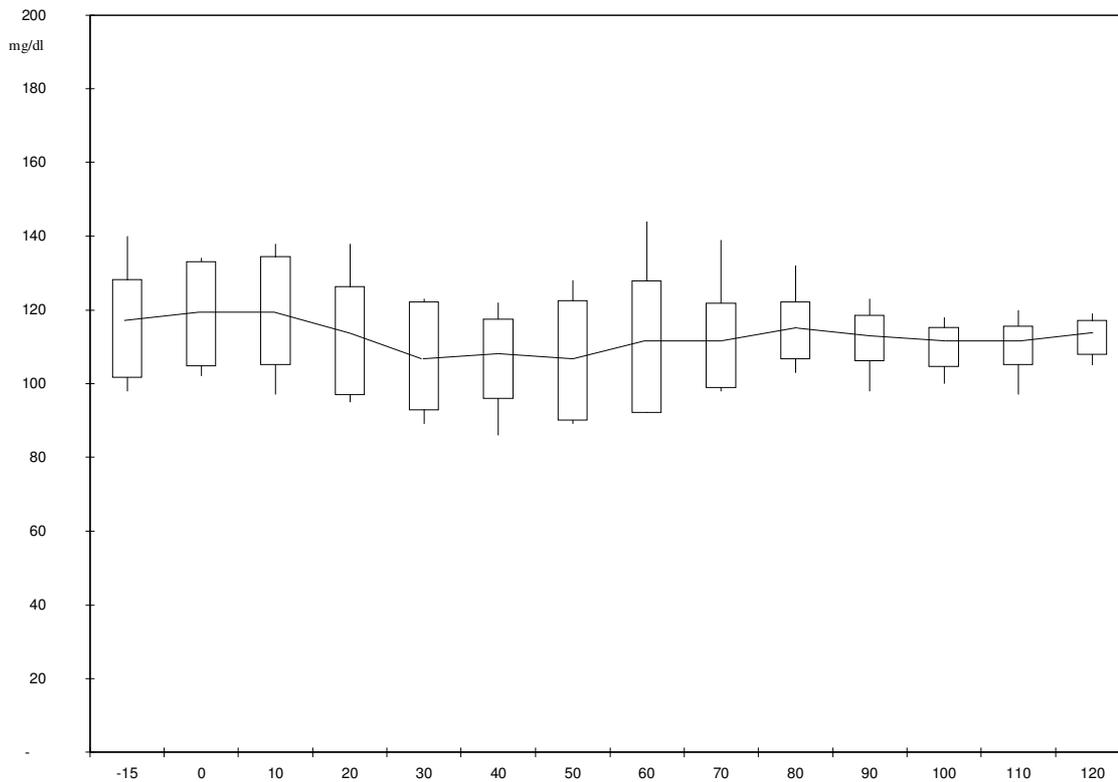


**Abb. 10:** grafische Darstellung der Glucoseinfusionsrate am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/(kg\*min)]

Glukosemesswerte



**Abb. 11:** grafische Darstellung der Glukosemesswerte am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/dl]



**Abb. 12:** grafische Darstellung der Glukosemesswerte am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/dl]

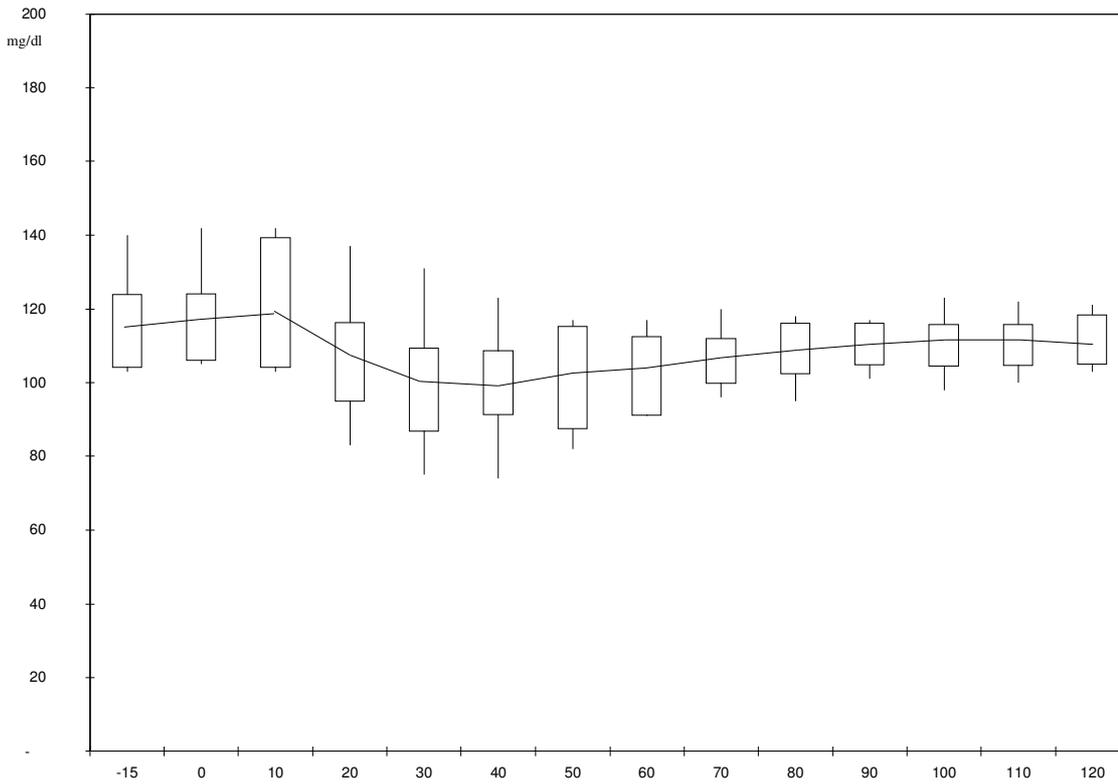


Abb. 13: grafische Darstellung der Glukosemesswerte am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/dl]

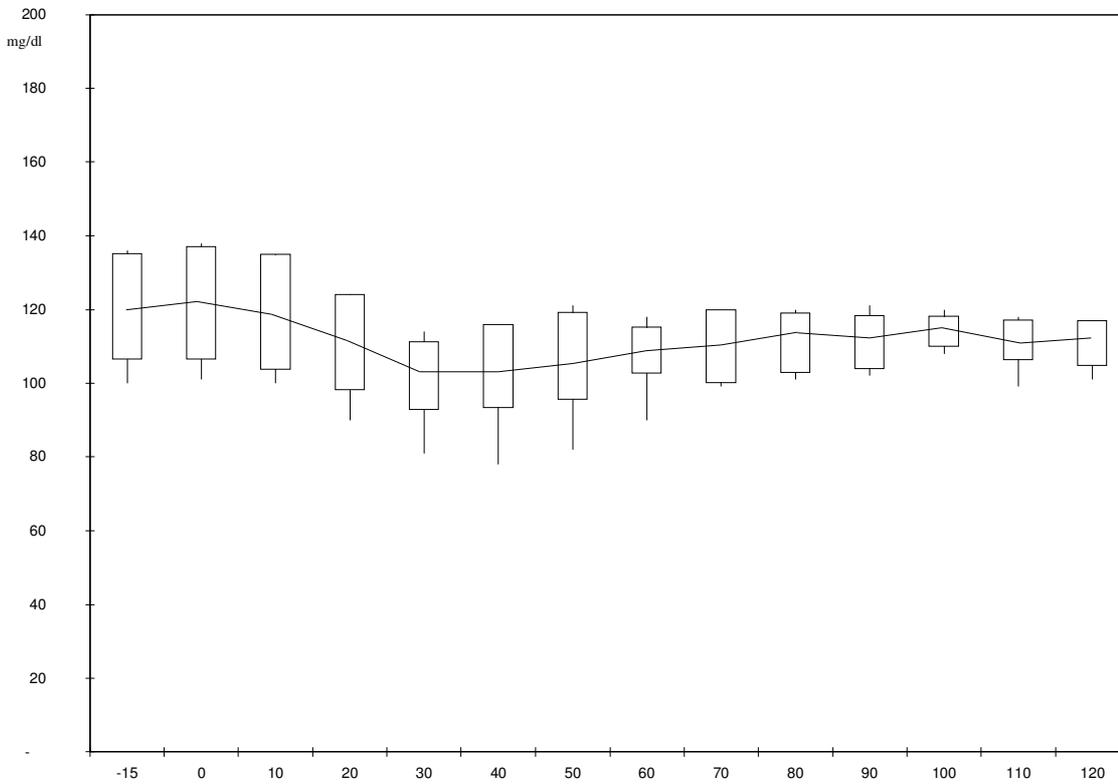
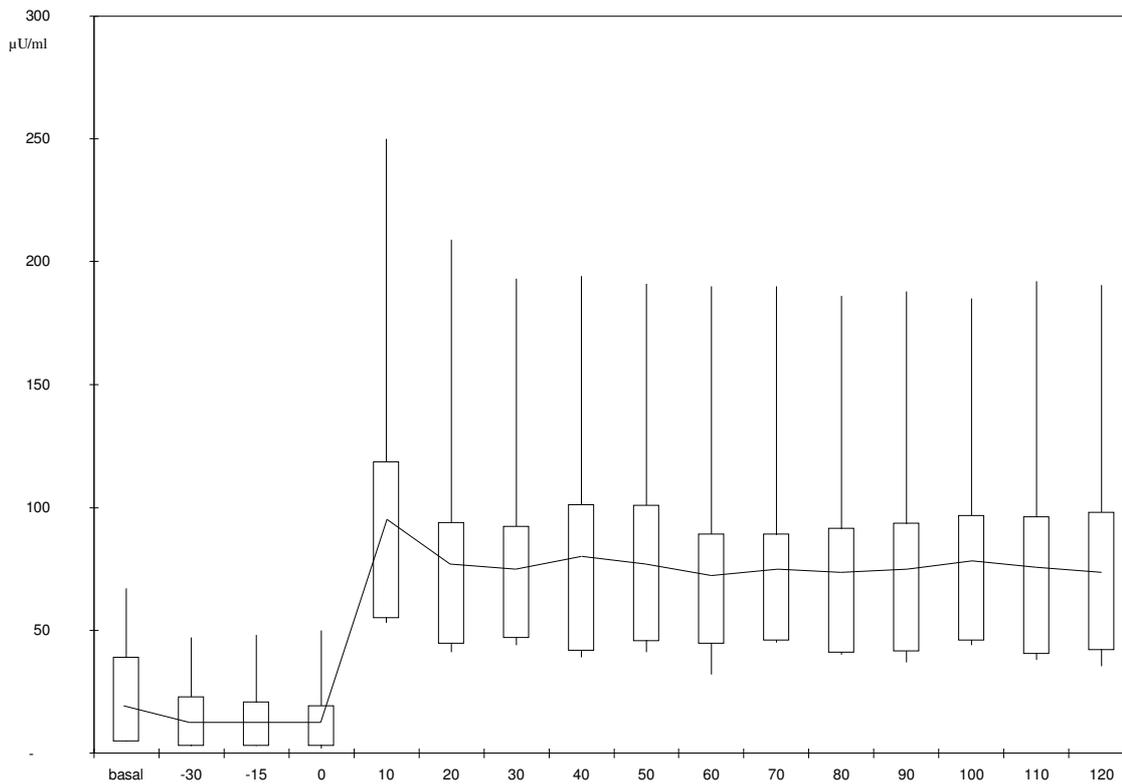
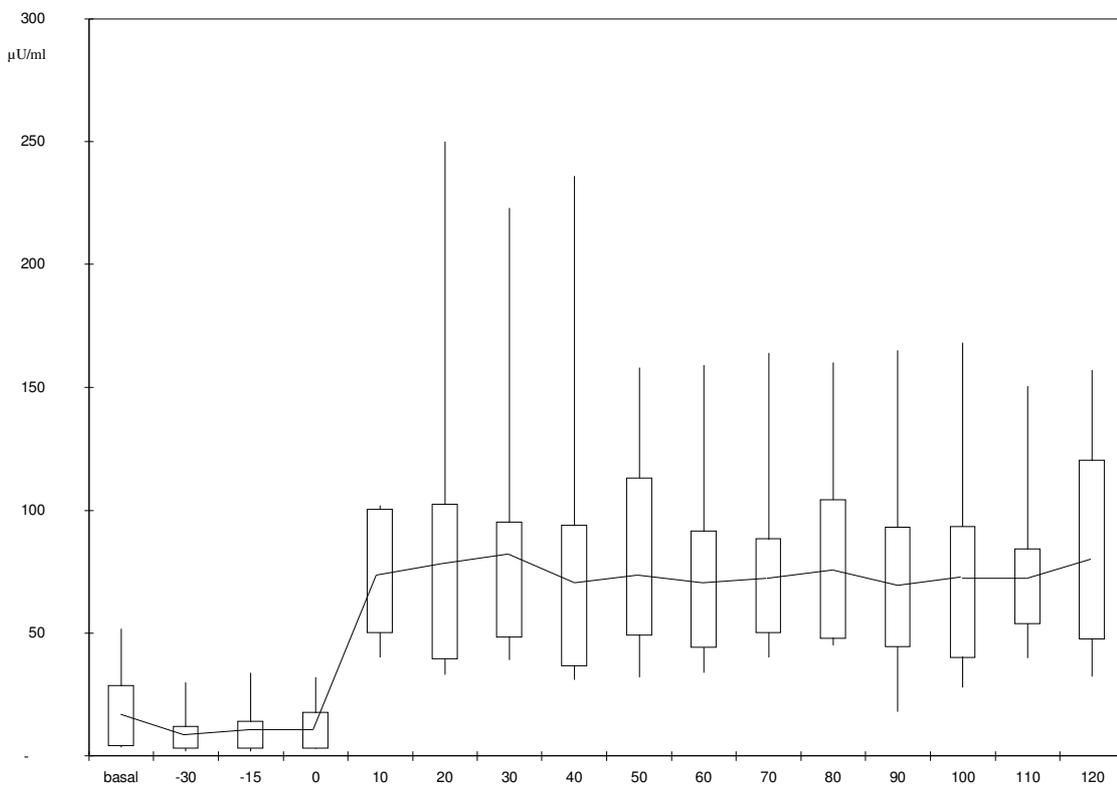


Abb. 14: grafische Darstellung der Glukosemesswerte am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [mg/dl]

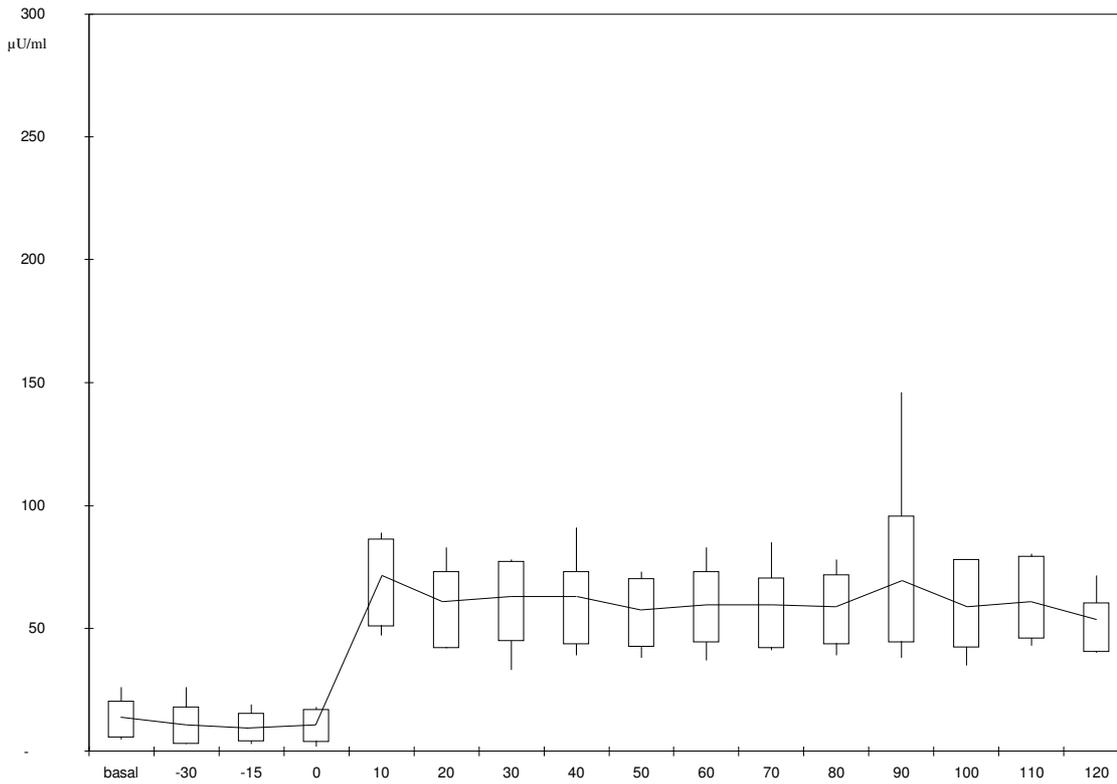
Seruminsulinmesswerte



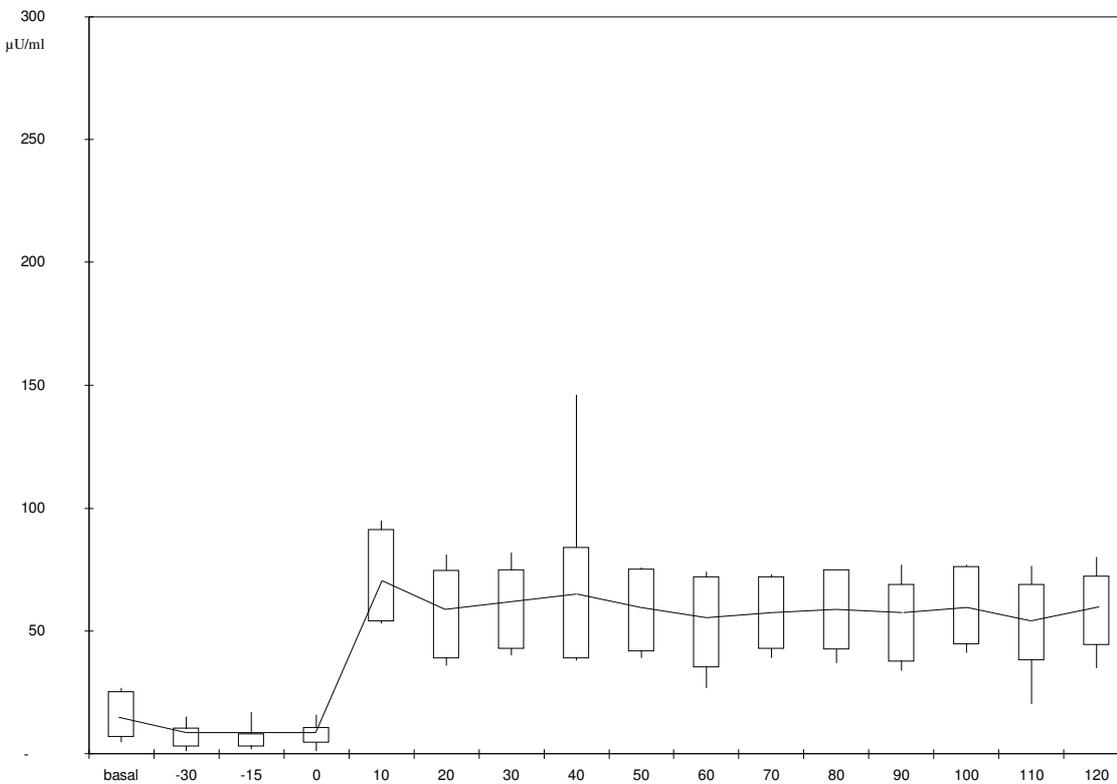
**Abb. 15: grafische Darstellung der Seruminsulinmesswerte am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [µU/ml]**



**Abb. 16: grafische Darstellung der Seruminsulinmesswerte am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [µU/ml]**

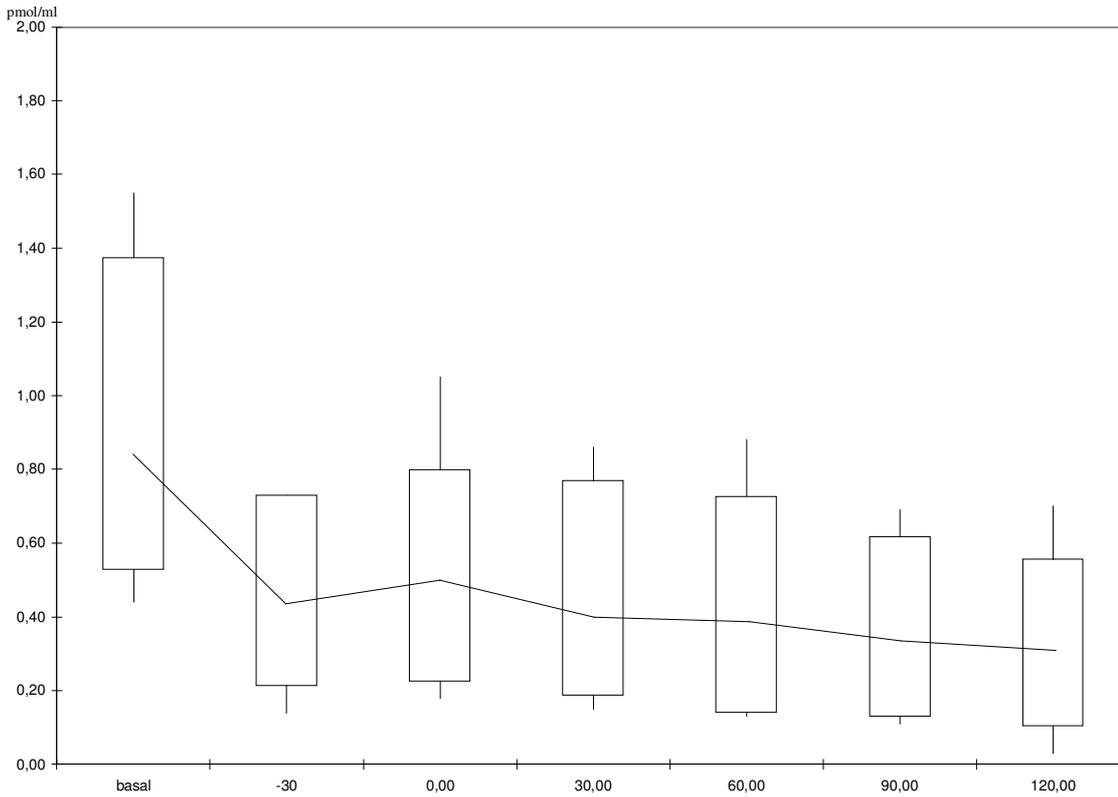


**Abb. 17: grafische Darstellung der Seruminsulinmesswerte am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [µU/ml]**

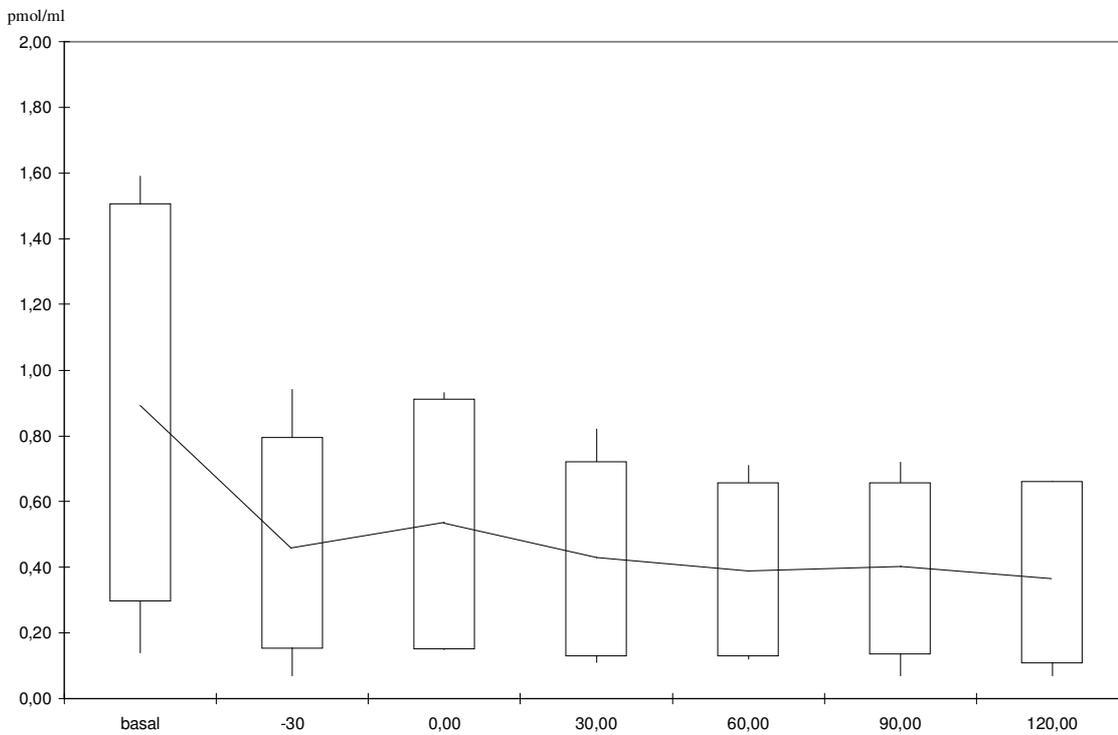


**Abb. 18: grafische Darstellung der Seruminsulinmesswerte am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [µU/ml]**

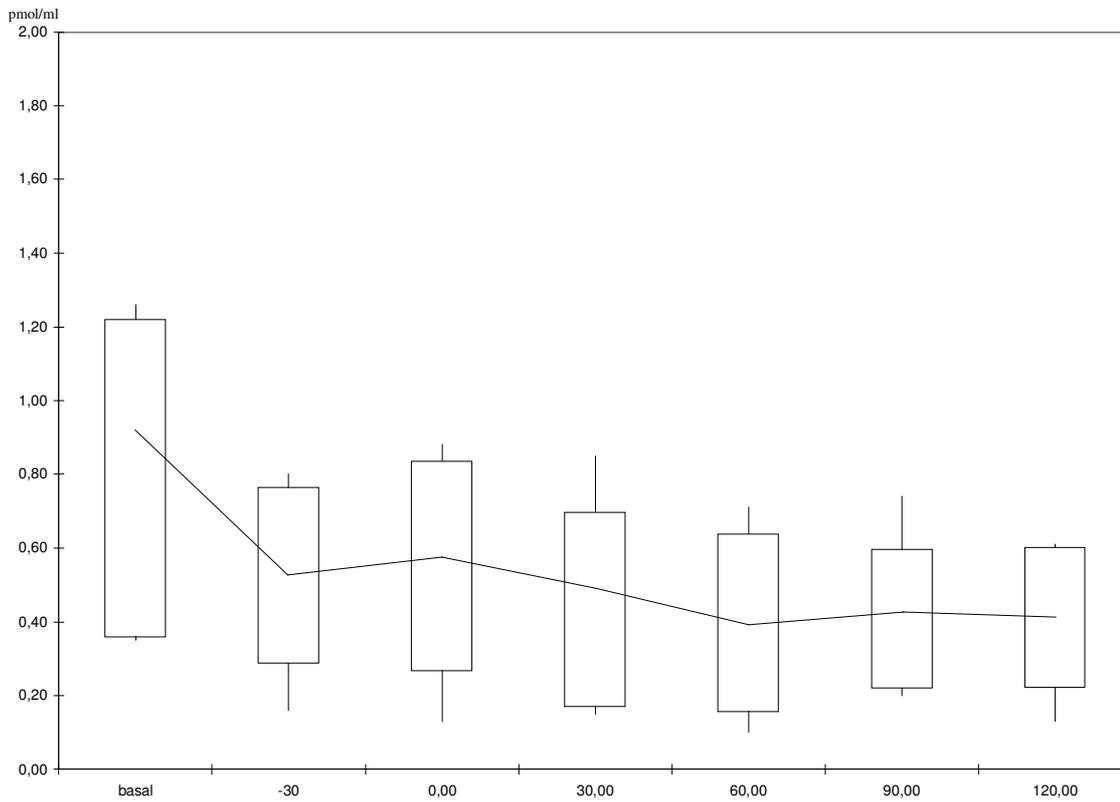
Serum-C-Peptid-Messwerte



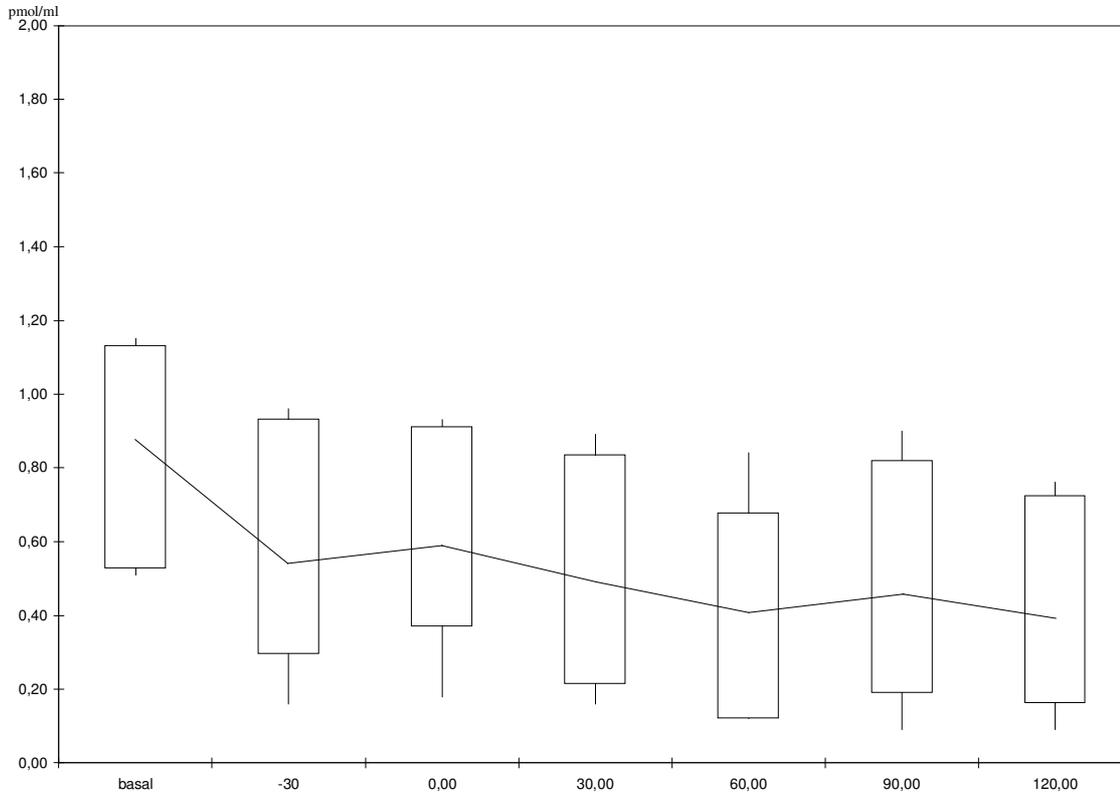
**Abb. 19:** grafische Darstellung der Serum-C-Peptid-Messwerte am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [pmol/ml]



**Abb. 20:** grafische Darstellung der Serum-C-Peptid-Messwerte am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Placebo-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [pmol/ml]



**Abb. 21:** grafische Darstellung der Serum-C-Peptid-Messwerte am 1. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 1) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [pmol/ml]



**Abb. 22:** grafische Darstellung der Serum-C-Peptid-Messwerte am 2. euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test (Tag 29) in der Ramipril-Gruppe: arithm. Mittel, +/- SD sowie Minimum und Maximum [pmol/ml]

## 7.2 Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE):

Bei einem Probanden wurde das Auftreten einer Hyperthyreose bei Erstdiagnose eines autonomen Adenomes beobachtet (der Proband erhielt ein Verumpräparat). Aufgrund des daraufhin vorgenommenen chirurgischen Eingriffs wurde er aus der Studie ausgeschlossen. Eine Kausalität bezüglich der Einnahme der Prüfmedikation bestand sicher nicht. Die verabreichten Präparate sowie die verwendeten Materialien (z.B. Desinfektionsmittel) enthielten kein Iodid oder andere Iodverbindungen.

Sonstige unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE):

Folgende unerwünschten Ereignisse traten während der Behandlungsphase auf:

Unerwünschtes Ereignis	Dauer	Präparat	Kausalität (Wirkung der Prüfmedikation)
Rhinitis, Kopfschmerz	Wochen	Verum	Fraglich
Pharyngitis	Tage	Placebo	Keine
Hypotonie / morgendliche Kreislaufdysregulation	1/2 Tag	Verum	Unwahrscheinlich
Schmerzen in einem Zehngelenk	Tage	Verum	Fraglich
Ekzem li. Unterarm	Wochen	Placebo	Keine
Verstärkte Diurese in der Placebo- run-in-Phase	Tage	Placebo	Keine

**Tab. 14: Unerwünschte Ereignisse**

Als wichtige mögliche unerwünschte Wirkung von ACE-Hemmern wurde die Nierenfunktion mittels der Kreatininclearance überwacht. Es fand sich unter Therapie mit 2,5 mg Ramipril/d in der Verumgruppe eine Reduktion der durchschnittlichen Kreatininclearance von 107 auf 96 ml/min (Differenz 9 ml/min, n.s.). Die durchschnittliche Kreatininclearance in der Placebogruppe fiel von 104 auf 99 ml/min (Differenz 5 ml/min, n.s.) ab.

Keines der genannten unerwünschten Ereignisse stellte eine wesentliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes und des körperlichen Wohlbefindens der Probanden dar. Alle Ereignisse waren nach der o. g. Definition als leicht einzustufen. Ein Studienabbruch war in keinem Falle erforderlich.

## **8. Literaturverzeichnis**

1

Ferrannini E et al.; Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med* 317: 350 - 357; 1987

2

Laasko M, Sarlund H, Mykkänen L; Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent-diabetes. *Europ J clin Invest* 19: 518 - 526; 1989

3

Modan M et al.; Hyperinsulinemia - A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J clin Invest* 75: 809 - 817; 1985

4

Berglund G et al.; Type of obesity and blood pressure. *Hypertension* 4: 692 - 696; 1982

5

Manicardi V et al.; Evidence for association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J clin Endocrinol Metab* 62: 1302 - 1304; 1986

6

Ferrannini E, De Fronzo RA; The association of hypertension, diabetes and obesity: a review. *J Nephrol* 1: 3-15; 1989

7

Reaven GM; Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease. *Amer Heart J* 121: 1283 - 1288; 1991

8

Haffner S M, Valdez R A, Hazuda H P, Mitchell B D, Morales P A, Stern M P; Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome [syndrome X]. *Diabetes* 41: 715-722; 1992

9

Bergemann R et al.; Verbesserte Glukoseeinstellung und Albuminurie bei Diabetikern unter ACE-Hemmer-Behandlung: eine Metaanalyse publizierte Studien aus den Jahren 1985-1990. *Schweiz Med Wschr* 122: 1369 - 1376; 1992

10

Rett K, Wicklmayr M, Dietze G, Mehnert H; Clinical studies with CE-Inhibitors in diabetes. Effects of antihypertensive treatment on glukose metabolism. Thieme Verlag, Suppl. Vol 22: 69 - 74; 1990

11

Allan SG, Leonard RCF; Captopril, enalapril and blood glukose. *The Lancet* 1035; 1986

12

Herings RM C, de Boer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A; Hypoglycemia associated with the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *The Lancet* 345: 1195 - 1198; 1995

13

Bergman R, Finegood DT, Ader M; Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine reviews* 6: 45 - 86; 1985

14

Torlone E, Rambotti A M, Perriello G, Botta G, Santeusiano F, Brunetti P, Bolli G B; ACE-inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetologia* 34: 119 - 125; 1991

15

Sawicki P T, Mühlhauser I, Baba T, Berger M; Do angiotensin converting enzyme inhibitors represent a progress in hypertension care in diabetes mellitus, *Diabetologia* 33: 121 - 124; 1990

16

Heinemann L, Heise T, Ampudia J, Sawicki P, Sindelka G, Brunner G, Starke A A R; Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective  $\beta$ -blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity; Europ J clin Invest 25; 595-600; 1995

17

GCP-Kriterien

18

Heinemann L, Heise T, Ampudia J, Sawicki P; Einfluss von ACE-Hemmern auf die Insulinsensitivität: eine kritische Übersicht. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 1994

19

Weck M, Fischer S, Gerbert B; Euglykämische Glucose-Clamp-Technik. Diabetes und Stoffwechsel 4: 463-72; 1995

20

1993 guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum for a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. Hypertension 22: 392 - 403; 1993

21

Empfehlung zur Bluthochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle. Deutsche Liga zur Bekämpfung des Bluthochdruckes e.V., Heidelberg. Med. Mschr. Pharm. 16: 321 - 324; 1993

22

DeFronzo R A, Tobin J D, Andres R; Glukose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 237: E 214 - 223; 1979

23

DeFeo P, Perriello G, Ventura MM, Calcinaro F, Basta G, Lolli C, Cruciani C, Dell 'Olio A, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB; Studies on overnight insulin requirements and metabolic clearance rate of insulin in normal and diabetic man: relevance to the pathogenesis of the dawn phenomenon. *Diabetologia* 29: 475 - 480; 1986

24

Rizza R A, Mandarino L J, Gerich J E; Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilisation of glucose in man. *Am J Physiol* 240: E630; 1981

25

Hidaka H, Nagulesparan M, Klimes I, Clark R, Sasaki H, Aronoff S L, Vasquez B L, Rubenstein A H, Unger R H; Improvement of insulin secretion but not insulin resistance after short term control of plasma glucose in obese type II diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 217 - 22; 1982

26

DeFronzo R A, Hendler R, Simonson D; Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31: 795 - 801; 1982

27

Rizza R A, Mandarino L J, Gerich J E; Mechanism and significance of insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 30: 990 - 5; 1981

28

Sherwin R S, Kramer K J, Tobin J D, Insel P A, Liljenquist J E, Berman M, Anders R; A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Invest* 53: 1481-1492; 1974

29

Bratusch-Marrain P R; Die euglykämische Insulin- und hyperglykämische Clamp-Technik; *Infusionstherapie* 11; 4-10; 1984

- 30  
De Fronzo R A, Goldberg M, Agus Z S; The effects of glukose and insulin on renal electrolyte transport. J clin Invest 58: 83-90; 1976
- 31  
Roony D P et al; The effect of low dose insulin infusions on the renin angiotensin and sympathetic nervous system in normal man. Europ J clin Invest 21: 430 - 435; 1991
- 32  
Halkin H et al.; Atered erythrocyte and plasma sodium and potassium in hypertension, a facet of hyperinsulinemia. Hypertension 11: 71-77; 1988
- 33  
Krotielowski M et al; Effects of long term physical training on body fat, metabolism and blood pressure in obesity; Metabolism 28; 650-8; 1979
- 34  
Gottesman I, Mandarino L, Verdonc C, Rizza R, Gerich J; Insulin increases the maximum velocity for glukose uptake without altering the Michaelis constant in man. Evidence that insulin increases glukose uptake merely by providing additional transport sites. J Clin Invest 70: 1310- 14; 1982
- 35  
Best J D, Taborski Jr G J, Halter J B, Porte Jr D; Glukose disposal is not proportional to plasma glukose level in man. Diabetes 30: 847- 50; 1981
- 36  
Santucci A, Ferri C; Insulin resistance and essential hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. Journal of Hypertension 10: S 9 - 15; 1992
- 37  
DeFronzo R A, Soman V, Sherwin R S, Hendler R, Felig P; Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and refeeding. J clin Invest 62: 204-213; 1978

38

Doberne L, Greenfield M S, Rosenthal M, Widstrom A, Reaven G; Effect of variations in basal plasma glukose concentration on glukose utilization [M] and metabolic clearance rate [MCR] during insulin clamp studies in patients with NIDDM. *Diabetes* 31: 396 - 400; 1982

39

Rett K, Wichlmayr M, Dietze G J, Mehnert H; Das verkannte Stoffwechselsyndrom essentielle Hypertonie. Chronologie einer interdisziplinären Meinungsänderung. *Med Klin* 86: 86-91; 1991

40

Exton J H; Mechanisms involved in alpha-adrenergic phenomena: role of calcium ions in action of catecholamines in liver and other tissues. *Am J Physiol* 238: E3; 1980

41

Fontbonne A M, Eschwege E M; Insulin and cardiovascular disease. *Diabetes care* 14: 461 - 469; 1991

42

Ferriere M, Lachkar H, Richard J L, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J; Captopril and Insulinsensitivity. *Ann Intern Med* 102: 134 - 135; 1985

43

Rett K, Lotz N, Wicklmayr M, Fink E, Dietze G; Verbesserte Insulinwirkung durch ACE-Hemmung beim Typ 2 - Diabetiker. *Dtsch med Wschr* 113: 243 - 249; 1988

44

Passa P; Hyperinsulinemia, insulinresistance, and essential hypertension. *Hormone research* 38: 33 - 38; 1992

45

De Mattia G, Ferri C, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Piccoli A, Santucci A; Circulating catecholamines and metabolic effects of Captopril in NIDDM patients. *Diabetes care* 19: 226 - 230; 1996

46

Walker R J, Lewis-Barned N J, Edwards E A, Robertson M C; The effects of increasing doses of enalapril on insulin sensitivity in normotensiv non-insulin dependant diabetic subjects. Australian and New Zealand Journal of Medicine 25: 698 - 702; 1995

47

Valensi P, Derobert B, Genthon R, Riou J P; Effect of ramipril on Insulin sensitivity in obese patients; Diabetes & Metabolism 22; 197-200; 1996

48

DeFronzo R A, Tobin J D, Andres R; Glukose Clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance; Am J Physiol 237; E 214-23; 1979

## Danksagung

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer Idee von Herrn Prof. Dr. J. Köbberling. Ihm sei herzlich für die Initiierung der Studie gedankt

Bei der Durchführung der Versuche und der Laborarbeiten habe ich von verschiedener Seite Unterstützung erfahren.

Ich bedanke mich bei Dr. Christoph von Boxberg für seine Anleitung und Betreuung bei der Durchführung der Clamp-Tests sowie für seine stetige Ermunterung und kritischen Hinweise.

Die Berechnungsmodelle der gesuchten Größen wurden dankenswerterweise von Priv.-Doz. Dr. H. Tillil zur Verfügung gestellt.

Mein Dank gilt weiterhin dem Laborteam des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums unter der Leitung von Frau E. Briehl, und hier besonders Herrn Dirk Illigen für die Durchführung der laborchemischen Analysen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Frau sowie meinen zwei Kindern, für die entgegengebrachte Geduld bei der oft nicht enden wollenden Kleinarbeit.

Florian Thaddäus Buschkotte  
Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Untersuchung über den Einfluß des ACE-Hemmers Ramipril auf den Glukosestoffwechsel bei normotensiven Typ 2-Diabetikern

### Zusammenfassung

In mehreren Untersuchungen wurde über Verbesserungen des Glukosestoffwechsels unter dem Einfluß von ACE-Inhibitoren berichtet. Vereinzelt beobachtete man sogar Hypoglykämien unter einer ACE-Hemmer Therapie. Es stellte sich die Frage, ob dieser Effekt unabhängig von einer Blutdrucksenkung ist und ACE-Hemmer einen direkten Einfluß auf die Insulinsensitivität haben.

Deshalb soll in der vorliegenden Studie der Einfluß des ACE-Inhibitors Ramipril auf den Glukosestoffwechsel und die periphere Insulinsensitivität bei Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) untersucht werden. Da die zu erwartenden Veränderungen im Glukosestoffwechsel unabhängig von einer Blutdruckveränderung sein sollten, wurde vor und nach der Untersuchung eine Langzeitblutdruckmessung durchgeführt.

Es wurde über einen Zeitraum von 28 Tagen bei normotonen Probanden mit NIDDM im Doppelblindversuch unter Einnahme von 2.5 mg Ramipril/die bzw. Placebo die Insulinsensitivität mittels der euglykämischen Glukose-Clamp Technik bestimmt.

Der euglykämisch-hyperinsulinämische Glukose-Clamp Test wurde gewählt, weil er im Vergleich zu anderen Verfahren (z.B. oraler Glukosetoleranztest, Serumglukose nüchtern) besonders sensitiv zur Bestimmung der Insulinsensitivität und Glukoseverwertung ist.

20 freiwillige Probanden wurden in die Studie einbezogen. Die Randomisierung erfolgte 1:1 nach einem zuvor festgelegten Randomisierungsplan.

Der euglykämische Glukose-Clamp-Test gliedert sich in eine Normalisierungsphase mit Serumglukosewerten im hochnormalen Bereich, eine Ruhephase wurde unter definierter Insulininfusion Glukoselösung infundiert und eine steady-state-Phase mit einem Zielwert von 110 mg/dl unter variablen Glukoseinfusionen gehalten. Die in dieser Phase infundierte Glukosemenge ist Ausdruck des Ganzkörperglukoseverbrauchs und der peripheren Insulinsensitivität. Nach Abschluß des ersten Clamp-Tests nahmen die Probanden für vier Wochen täglich eine Tablette Ramipril 2.5 mg oder Placebo ein. Innerhalb dieser 28 Tage wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Den Abschluß bildete ein zweiter Clamp-Test unter gleichen Bedingungen. Die Ergebnisse wurden anschließend nach Eröffnung des Randomisierungscodes den jeweiligen Gruppen zugeordnet.

Dabei stellten sich keine signifikanten Veränderungen des Glukosestoffwechsels dar: Der Glukoseverbrauch [mg/kg\*min] veränderte sich von 3,89 auf 3,69 (Kontrollgruppe: 3,98 auf 4,41), die metabolische Clearancerate für Glukose [ml/kg\*min] von 3,59 auf 3,34 (3,64 auf 3,98), die Insulinsensitivität [(mg/(mg\*min))/(U/l)] von 7,6 auf 6,9 (6,6 auf 7,1). Auch bei den sekundären Zielgrößen wie glykolys. Hämoglobin (HbA1c) und nüchtern bestimmte Serumglukosekonzentration war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Die mituntersuchten Kontrollgrößen Körpergewicht, Body-mass-index und Langzeitblutdruck waren ebenso wie die Lebens- und Ernährungsgewohnheiten der Probanden konstant.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich bei nicht hypertensiven Patienten keiner der diabetesrelevanten Faktoren unter der beschriebenen ACE-Hemmer Therapie positiv beeinflussen läßt. Beschriebene Verbesserungen des Glukosestoffwechsels in Verbindung mit arterieller Hypertonie lassen sich daher am ehesten auf die Stoffwechselverbesserungen bei adäquat theapiert Hypertonie zurückführen.



# Lebenslauf

## Personalien

Name	Florian Thaddäus Buschkotte
Geburtsdatum	11.03.1966
Geburtsort	Solingen
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder
Wohnort	Solingen

## Schulbildung

1972-1976	Grundschule in Solingen Wald
1976-1986	Gymnasium Vogelsang Solingen

## Zivildienst

01.01.1987- 31.08.1988	städt. Krankenhaus Solingen Malteser Hilfsdienst Solingen
---------------------------	--

## Hochschul-Studium

01.10.1988- 30.03.1995	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Humanmedizin
01.04.1995- 30.03.1996	Praktisches Jahr am Ferdinand Sauerbruch Klinikum Wuppertal Elberfeld, Wahlfach Anästhesie

## Berufstätigkeit

01.01.1997- 30.06.1999	St. Josefs Krankenhaus Hilden, Abt. f. Anästhesie und operative Intensivmedizin
Seit 01.07.1999	Marienhospital Düsseldorf, Abt. für Anästhesie