

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

**Glukoseverlauf bei verschiedenen metabolischen Untersuchungen (72-
Stunden-Hungertest, oraler Glukosetoleranztest und Mixed-Meal-Test) bei
Patienten mit und ohne Insulinom**

Dissertation

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

vorgelegt von
Miriam Heike Wilker

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Robert Wagner

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bódis K, Schön M, Dauben L, Wilker M, Strassburger K, Burkart V, Roden M, Müssig K. Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function for Diagnosis of Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Feb 20; 109(3): e1125-e1132

Zusammenfassung

Der 72-h-Hungertest gilt als Goldstandard in der Diagnostik eines Insulinoms. Als Kriterien zur Diagnosestellung liegen in Leitlinien formulierte Grenzwerte für Glukose, Insulin und C-Peptid vor, nicht jedoch für den in der Insulinomdiagnostik noch wenig untersuchten oralen Glukosetoleranztest (oGTT) oder *Mixed-Meal-Test* (MMT), welche zum Ausschluss einer reaktiven Hypoglykämie häufig vor dem 72-h-Hungertest erfolgen. Vor diesem Hintergrund ergab sich die Hypothese, dass sich der Glukoseverlauf von Patienten¹ mit und ohne Insulinom während oGTT und MMT voneinander unterscheidet und somit zur Beurteilung eingesetzt werden könnte. Auch stellte sich die Frage nach dem Stellenwert unterschiedlicher Insulin-Glukose-*Ratios* verglichen mit den Leitlinienkriterien.

In einer retrospektiven Datenerhebungsstudie im Zeitraum von Januar 2000 bis Juli 2019 wurde bei 204 Patienten mit Verdacht auf ein Insulinom ein 72-h-Hungertest durchgeführt. Davon erhielten 135 Patienten zusätzlich einen oGTT und 52 Patienten einen MMT. Bei 32 der 204 Patienten wurde ein Insulinom diagnostiziert. Es wurden die Glukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der einzelnen Untersuchungen zu definierten Zeitpunkten erfasst, auf Vollständigkeit hin selektiert und die entstandenen Datensätze statistisch ausgewertet.

Sowohl beim oGTT als auch beim MMT unterschieden sich die gemessenen Blutglukosekonzentrationen zu Beginn (0 Minuten) sowie am Testende (360 Minuten) zwischen Patienten mit und ohne Insulinom ($p < 0,05$), nicht jedoch die korrespondierenden Insulinkonzentrationen. Der Datensatz des Blutglukoseverlaufs im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten wurde aufgrund der größten Menge an vorhandenen Daten (11 Patienten mit und 42 Patienten ohne Insulinom) näher untersucht. Sowohl normaler oGTT (120 Minuten) als auch verlängerter oGTT (300 Minuten) lieferten keine zusätzlichen Informationen oder eine höhere Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnostik eines Insulinoms als der Nüchternwert.

Bei Anwendung unterschiedlicher Insulin-Glukose-*Ratios* zum Ende des Hungertests ergab sich die höchste Sensitivität von 0,96 (0,78-1,00) und Spezifität von 0,99 (0,93-1,00) bei der *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* nach Nauck and Meier. Die Bestimmung des HOMA-Beta als Indikator für die Insulinsekretion zum Ende des Hungertests erreichte bei einem gewählten Grenzwert von > 253 a.u. eine Sensitivität von 0,96 (0,78-1,00) und eine Spezifität von 0,97 (0,91-1,00) und könnte somit in der Insulinomdiagnostik hilfreich sein.

Dieser Ansatz sollte in größeren Studien überprüft werden. Aufgrund der limitierten Patientenzahlen, u.a. durch unvollständige venöse Glukose- und Insulinverläufe, gilt gleiches für die Überprüfung der Relevanz von oGTT und MMT bei Patienten mit Verdacht auf Insulinom.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Abstract

The 72-hour fasting test is considered the gold standard to confirm the diagnosis of insulinoma. Clinical practice guidelines define thresholds for the blood glucose, insulin, and C-peptide levels in the fasted state, however not for the oral glucose tolerance test (OGTT) or mixed-meal test (MMT). These tests are often conducted before the 72-hour fasting test to rule out reactive hypoglycemia but are less studied in diagnosing insulinoma. Against this background, the hypothesis arose that glucose patterns of patients with and without insulinoma might differ during OGTT and MMT, potentially allowing these tests to be used as diagnostic tools. Additionally, questions were raised about the value of various insulin-glucose ratios compared to established diagnostic criteria.

In a retrospective data collection study conducted from January 2000 to July 2019, a 72-hour fasting test was performed on 204 patients suspected of suffering from insulinoma. 135 of the patients also underwent an OGTT and 52 of the patients underwent a MMT. An insulinoma was diagnosed in 32 of the 204 patients. Blood glucose and corresponding insulin levels were measured at defined times, selected for completeness, and finally statistically analyzed.

In both the OGTT and MMT, measured blood glucose concentrations at the start (0 minutes) and at the end of the test (360 minutes) differed significantly between patients with and without insulinoma ($p < 0.05$), different to the corresponding insulin concentrations. The blood glucose dataset from the OGTT with a 300-minute endpoint was further analyzed due to a higher amount of available data (11 patients with and 42 patients without insulinoma). Neither the standard OGTT (120 minutes) nor the extended OGTT (300 minutes) provided additional diagnostic information or higher sensitivity and specificity for diagnosing insulinoma than fasting glucose values.

Applying various insulin-glucose ratios at the end of the fasting test, the amended insulin-glucose ratio according to Nauck and Meier achieved the highest sensitivity of 0.96 (0.78–1.00) and specificity of 0.99 (0.93–1.00). Determining the HOMA-beta as an indicator of insulin secretion at the end of the fasting test, with a chosen threshold of > 253 a.u., a sensitivity of 0.96 (0.78–1.00) and specificity of 0.97 (0.91–1.00) could be achieved. This suggests a potential utility in diagnosing insulinoma.

This approach should be validated in larger studies. Because of the limited patient numbers, partly due to incomplete venous blood glucose and insulin profiles, further validation is also needed for the relevance of OGTT and MMT in patients with suspected insulinoma.

Abkürzungsverzeichnis

μU	Mikro- <i>Unit</i>
%	Prozent
ATP	Adenosintriphosphat
α	alpha
<i>a.u.</i>	<i>Arbitrary Unit</i>
BG	Blutglukose
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
<i>et al.</i>	und andere
g	Gramm
⁶⁸ Ga-DOTATOC	⁶⁸ Gallium-DOTA-Tyrosin 3-Octreotid
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide 1</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA-Beta	<i>Homeostasis Model Assessment of beta cell function</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
ICMA	<i>immunochemiluminometric assay</i>
Ins	Insulin
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm

l	Liter
m ²	Quadratmeter
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMT	<i>Mixed-Meal-Test</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR-Inhibitor	<i>mechanistic/mammalian Target of Rapamycin Inhibitor</i>
n	Anzahl
Nr.	Nummer
NANETS	<i>North American Neuroendocrine Tumor Society</i>
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NPV	negativer prädiktiver Wert
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
Pat.	Patienten
PET	Positronenemissionstomographie
pmol	Pikomol
p-NET	pankreatischer neuroendokriner Tumor
PPV	positiver prädiktiver Wert
SAS	<i>Statistical Analysis Software</i>
u.a.	unter anderem
V.	Vene
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Insulinom.....	1
1.1.1	Vorkommen	1
1.1.2	MEN-1-Assoziation	2
1.1.3	Symptomatik.....	2
1.1.4	Diagnostik.....	3
1.1.5	Therapie	5
1.2	Ziele der Arbeit.....	7
2	Patienten, Material und Methoden	9
2.1	Patienten (inkl. Ein- und Ausschlusskriterien, Basischarakteristika)	9
2.2	Selektion der Datensätze	9
2.3	Ethikvotum	11
2.4	Klinische Messung und Labormethoden	11
2.4.1	Ablauf des verlängerten oralen Glukosetoleranztests.....	12
2.4.2	Ablauf des Mixed-Meal-Tests	12
2.4.3	Ablauf des 72-Stunden-Hungertests	12
2.5	Statistische Methoden	13
3	Ergebnisse.....	14
3.1	Ergebnisse der Gesamtkohorte.....	14
3.1.1	Basischarakteristika	14
3.1.2	Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten	Fehler!
	Textmarke nicht definiert.	
3.1.3	Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten	15
3.1.4	Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten ..	16
3.1.5	Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten ..	17
3.1.6	Blutglukoseverlauf im MMT	18
3.1.7	Blutglukose- und Insulinverlauf im MMT.....	18
3.2	Ergebnisse der Patienten mit vollständigem Hungertest.....	19
3.2.1	Basischarakteristika	19
3.2.2	Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten	20
3.2.3	Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten	21
3.2.4	Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten ..	22
3.2.5	Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten ..	22
3.2.6	Blutglukoseverlauf im MMT	23
3.2.7	Blutglukose- und Insulinverlauf im MMT.....	24

3.3 Ergebnisse zum Nutzen der Durchführung eines verlängerten oGTT (300 Minuten) in der Insulinomdiagnostik	25
3.4 Ergebnisse der Auswertung des 72-h-Hungertests	27
4 Diskussion und Schlussfolgerung	35
4.1 Stellenwert von oGTT und MMT in der Insulinomdiagnostik	35
4.2 Stellenwert unterschiedlicher Insulin-Glukose-Ratios verglichen mit den Leitlinienkriterien	38
4.3 Schlussfolgerung	43
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	45

1 Einleitung

1.1 Insulinom

1.1.1 Vorkommen

Hypoglykämien können unterschiedliche Ursachen haben, welche neben einer ausführlichen Anamnese mittels verschiedener metabolischer Untersuchungen meist gut differenziert werden können (1). Eine mögliche, aber seltene Ursache ist ein auf ein Insulinom zurückzuführender Hyperinsulinismus. Es kommt zu nachweislichen Spontanhypoglykämien bei Nahrungskarenz mit rascher Besserung der assoziierten Symptomatik nach Glukoseaufnahme (Whipple-Trias) (1). Als hormonaktiver Tumor mit fast ausschließlicher Lokalisation im Pankreas (> 99%) gehört das Insulinom zu der Entität der funktionellen pankreatischen neuroendokrinen Tumore (p-NET) (2, 3). Insulinome sind mit einer Inzidenz von 1-4 Fällen pro 1.000.000 Einwohnern pro Jahr (2-4) selten, wobei sie in der Gruppe der funktionellen p-NET am häufigsten anzutreffen sind (2). Frauen sind mit einem Anteil von 60% häufiger von dem Auftreten eines Insulinoms betroffen als Männer (3, 5). Der Häufigkeitsgipfel liegt dabei zwischen der dritten und fünften Lebensdekade (2, 3, 5).

Der in mehr als 90% der Fälle benigne Tumor geht von den neuroendokrinen Betazellen der pankreatischen Langerhans-Inseln oder den multipotenten Stammzellen des Pankreas aus (6). Losgelöst von den physiologisch regulierten Mechanismen des Glukosemetabolismus produzieren diese Tumorzellen eigenständig Insulin, was einen beständigen Hyperinsulinismus mit typischer klinischer Symptomatik zur Folge hat (6). Etwa die Hälfte der Insulinome produziert zusätzlich weitere gastrointestinale Hormone wie z.B. Glukagon, Gastrin, Somatostatin oder pankreatisches Polypeptid. Klinisch bemerkbar macht sich allerdings überwiegend der Hyperinsulinismus, welcher für den Tumor namensgebend ist (5).

Bei einer Größe von wenigen Millimetern (40% < 1cm) bis wenigen Zentimetern (häufig nicht > 2 cm) ist das Insulinom eher klein. Entgegen dessen fallen die gering anteiligen malignen Insulinome mit einer überdurchschnittlichen Größe von 3 cm (6) bis zu 6 cm (5) auf. Eindeutig liegt Malignität bei der Ausbildung von Metastasen vor. Dies ist bei ca. 5% der malignen Insulinome der Fall, wobei Metastasen überwiegend in der Leber oder den regionalen Lymphknoten vorkommen (5). Ein weiteres Malignitätskriterium ist die Gewebsinvasion angrenzender Organe. Weitere histologische Merkmale spielen bei der Diagnose eines malignen Insulinoms eine untergeordnete Rolle (6).

Während 90% der Insulinome solitär auftreten, sind sie bei ca. 10% der Patienten multipel im Pankreas verteilt. Die Lokalisation betrifft Caput, Corpus und Cauda pancreatis gleichermaßen zu jeweils einem Drittel (5, 6). Als ektope Lokalisationen, welche mit einer Häufigkeit von < 1% aller Insulinome sehr selten vorkommen, sind die Duodenalwand, die Gallengänge, das Meckel-Divertikel, das Omentum oder bei Frauen die Ovarien beschrieben (6).

Die genaue Ätiologie ist dabei wie auch bei den anderen NEN weitestgehend unbekannt. 4-5% der Insulinome können allerdings mit dem hereditären Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ 1 (MEN-1) assoziiert werden (2, 3). Dieses Krankheitsbild sollte vor allem bei den multipel vorkommenden Insulinomen bedacht und abgeklärt werden.

1.1.2 MEN-1-Assoziation

Bei den MEN handelt es sich um seltene autosomal-dominant vererbte Krankheitsbilder, welche die endokrinen Drüsen betreffen und die Bildung adenomatöser Hyperplasien sowie maligner Tumoren begünstigen (7). Man unterscheidet vier Untergruppen (MEN 1, MEN 2A, MEN 2B, MEN 4), welchen jeweils eine definierende Leiterkrankung mit weiteren Manifestationen zugrunde liegt (8).

Das MEN-1-Syndrom, auch Wermer-Syndrom genannt, wird durch eine *Loss-of-Function*-Mutation im Tumorsuppressor-Gen MEN1 in der Chromosomenregion 11q13 verursacht. Dabei kommt es zu Veränderungen in dem Menin-Protein, welches an wesentlichen (Entwicklungs-) Prozessen im Zellkern, inklusive der DNA-Reparatur beteiligt ist (4, 7).

Leiterkrankung der MEN-1 ist ein primärer Hyperparathyreoidismus (in ca. 95%). Als weitere Manifestationen treten bei betroffenen Patienten Hypophysenadenome (ca. 30-50%) und endokrine Pankreastumoren wie das Gastrinom und auch das Insulinom auf (ca. 50-80%) (8). Ca. 10% der MEN-1-Patienten sind von Insulinomen betroffen (4, 7, 8).

Im Gegensatz zu sporadisch auftretenden Insulinomen manifestieren sich MEN-1-assoziierte Insulinome meist im jüngeren Lebensalter (29-34 Jahre), zeigen ein schnelleres Wachstum, treten häufig multifokal im Pankreas auf und werden von mindestens einer weiteren Organmanifestation begleitet (4, 6).

1.1.3 Symptomatik

Die klinische Symptomatik Betroffener kann sehr umfassend, aber auch unspezifisch sein. Bedingt durch den von dem Insulinom hervorgerufenen Hyperinsulinismus kommt es bei Nahrungskarenz zu nachweislichen Spontanhypoglykämien, welche mit diversen (neuro-)glukopenischen und vegetativen Symptomen einhergehen können (4, 6).

Typische neuroglukopenische Symptome sind dabei Verwirrtheit (86%), Schläfrigkeit (58%), Sehstörungen (52%), Amnesie (44%), Schwindel (33%), Parästhesien (25%), Krämpfe (19%), Kopfschmerzen (20%), Verhaltensänderungen (Konzentrationsstörungen, Aggressivität), sowie Bewusstseinsverlust (46%) bis hin zum Koma (6).

Außerdem kommt es durch die physiologische Aktivierung des adrenergen und cholinergen Systems als Reaktion auf abfallende Blutglukosespiegel $< 60 \text{ mg/dl}$ (3 mmol/L) zu der Ausprägung vegetativer Symptome. Diese beinhalten u.a. Schwitzen (57%), Heißhunger (30%), Zittern (27%), Angst (20%), Palpitationen (18%), Tachykardien, Hitzegefühl, Übelkeit oder Schwäche (6).

Nach oraler oder i.v.-Glukosezufuhr bessert sich die Symptomatik rasch, was gemeinsam mit den zuvor genannten klinischen Manifestationen pathognomonisch ist und als Whipple-Trias bezeichnet wird (5, 6).

Neben den überwiegend bei Nahrungskarenz oder nach körperlicher Aktivität auftretenden Symptomen berichten bis zu 18% der Patienten lediglich über kurzzeitige postprandiale Symptome (4, 6, 9). Dies kann die Diagnosestellung wesentlich erschweren.

Generell wird die Diagnose eines Insulinoms trotz der speziellen Klinik häufig erst spät gestellt. Etwa 20% der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt einen prolongierten Krankheitsverlauf von bis zu 5 Jahren auf (6). Gründe dafür sind zum einen die zunächst unspezifischen Symptome, welchen zahlreiche Differenzialdiagnosen zuzuordnen sind (2, 3, 5). Zum anderen werden in manchen Fällen neuroglukopenische Symptome den psychiatrischen Krankheitsbildern zugeordnet (6). Des Weiteren wird der auftretenden Symptomatik seitens der Patienten häufig mit einem angepassten Essverhalten – sprich regelmäßige Nahrungsaufnahme oder Nachgeben von Heißhunger - entgegengesteuert, wodurch es zunächst zu einem Nachlassen bis hin zum Sistieren der Symptomatik kommt. Letzteres führt gemeinsam mit dem anabolen Effekt des Insulins zudem häufig zu einer Gewichtszunahme während des (noch unentdeckten) Krankheitsverlaufs (5).

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Die Sicherung der Diagnose eines Insulinoms erfolgt primär laborchemisch und stützt sich auf den Nachweis eines abfallenden Blutglukosespiegels bei ausbleibender Insulinsuppression (3-5, 10, 11). Nach den Konsensus-Empfehlungen der ENETS (2012) und NANETS (2012) gelten folgende sechs etablierte Kriterien für die Diagnose eines Insulinoms (2, 3, 10):

- Dokumentierter Blutglukosespiegel von $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl)
- Insulinspiegel von ≥ 6 μ U/ml (≥ 36 pmol/l, ≥ 3 μ U/ml ICMA)
- C-Peptidspiegel von ≥ 200 pmol/l
- Proinsulinspiegel von ≥ 5 pmol/l
- beta-Hydroxybutyratspiegel $\leq 2,7$ mmol/l
- Abwesenheit von Sulfonylharnstoffen und deren Metaboliten im Plasma und/oder Urin

Daneben existieren Leitlinienkriterien der *Endocrine Society* mit anderen Grenzwerten für den dokumentierten Blutglukose- [< 55 mg/dl (3.0 mmol/l)] und Insulinspiegel [≥ 3.0 μ U/ml (18 pmol/l)] sowie dem zusätzlichen Nachweis fehlender Insulin-Antikörper im Blut und einem Anstieg der Plasmaglukose um ≥ 25 mg/dl (1.4 mmol/l) 30 Minuten nach i.v. Injektion von 1 mg Glukagon (9, 11). Manche *Reviews* zeigen zudem einen Nutzen von Insulin-Glukose-Ratios für die Diagnostik eines Insulinoms (9, 11-15).

Goldstandard zur laborchemischen Diagnosesicherung ist die Durchführung eines überwachten 72-h-Hungertests (2). Dieser Test beruht darauf, dass es im Hungerzustand

physiologisch zu einer Supprimierung der Insulinsekretion kommt, sodass niedrige Blutglukosekonzentrationen mit niedrigen Insulinkonzentrationen korrespondieren. Beim pathologischen Hyperinsulinismus (z.B. im Rahmen eines Insulinoms) bleibt trotz niedriger Plasmaglukose eine Insulinsekretion bestehen, wodurch es bei längerer Nahrungskarenz zu einer Hypoglykämie kommen kann. Dieser Zustand soll bei diesem Test unter kontrollierten Bedingungen provoziert und nachgewiesen werden.

In Studien konnte gezeigt werden, dass nach einem Fasten über Nacht nur 50% der Insulinompatienten eine Blutglukosekonzentration $< 3,0 \text{ mmol/l}$ ($< 60 \text{ mg/dl}$) aufwiesen (5). Bei einer Fastenperiode von 48 Stunden kann dieser Patientenanteil mit auftretenden Symptomen und einer Blutglukosekonzentration $\leq 2,2 \text{ mmol/l}$ ($\leq 40 \text{ mg/dl}$) auf 90-98% gesteigert werden (4, 13, 16). So wird der 48-h-Hungertest in manchen Studien als ausreichend beschrieben (4, 13, 16). Wird die Fastenperiode jedoch auf 72 Stunden verlängert, können nahezu alle Patienten mit Insulinom detektiert werden, weshalb der 72-h-Hungertest weiterhin empfohlen wird (2, 5).

Für den 72-h-Hungertest werden aus regelmäßig entnommenem Patientenblut simultan die Parameter Blutglukose, Insulin und C-Peptid bestimmt. Dabei erlaubt die Bestimmung der C-Peptid-Konzentration die Differenzierung zwischen einem endogenen Hyperinsulinismus von einer durch Insulininjektion hervorgerufenen Hypoglykämie (5). Der Hintergrund ist hier, dass kommerzielle Insulinpräparate kein C-Peptid enthalten (5). Die zusätzliche Bestimmung von Sulfonylharnstoffen und Sulfonylharnstoffanaloga sowie deren Metaboliten im Blut erlaubt eine Differenzierung zwischen einem endogenen Hyperinsulinismus und der Einnahme von Sulfonylharnstoffen und Sulfonylharnstoffanaloga. Zur Komplettierung der laborchemischen Differenzialdiagnostik sollten im Hinblick auf das mögliche Vorliegen eines autoimmunen Insulinsyndroms auch mögliche Antikörper gegen Insulin und den Insulin-Rezeptor bestimmt werden (5). Die vorliegenden laborchemischen Konstellationen im Testverlauf weisen dann den Weg zu der richtigen Diagnose.

Aufgrund der zahlreichen Differenzialdiagnosen einer Hypoglykämie kann es neben der Durchführung eines 72-h-Hungertests hilfreich sein, die endokrinologische Funktionsdiagnostik durch weitere metabolische Untersuchungen zu komplettieren. So eignen sich der orale Glukosetoleranztest oder ein *Mixed-Meal-Test*, reaktive (postprandiale) Hypoglykämien zu erkennen oder einen Diabetes mellitus zu diagnostizieren (9). Im klinischen Alltag bietet es sich somit an, den 72-h-Hungertest einem verlängerten oGTT oder MMT anzuschließen.

1.1.4.2 Lokalisationsdiagnostik

Essenzieller Bestandteil der Diagnosestellung und Therapieplanung ist es, das Insulinom mittels der zur Verfügung stehenden bildmorphologischen Verfahren zu lokalisieren. Aufgrund ihrer meist kleinen Größe ($82\% < 2 \text{ cm}$) können sie allerdings schwer zu detektieren sein (2, 3).

Im Sinne einer Stufendiagnostik werden die Abdomensonographie, CT und MRT üblicherweise zuerst durchgeführt. Hier können auch Lebermetastasen ausgeschlossen werden (2, 3). Insulinome werden mit Hilfe dieser Verfahren abhängig von ihrer Größe in ca. 30-85% der Fälle erkannt (2-4, 17). Gegenüber der CT ist die MRT dabei beim Auffinden kleinerer Läsionen überlegen (2).

Mit einer Sensitivität von 94% ist die Endosonographie das Verfahren der Wahl zur Detektion und insbesondere präzisen Lokalisation eines Insulinoms. Kombiniert man die Endosonographie mit einer Mehrphasen-CT beträgt die Sensitivität sogar bis zu 100% (2, 3).

Bei dem intraarteriellen Kalziumstimulationstest wird im Rahmen einer Angiographie Kalziumglukonat in die Pankreas versorgenden Arterien injiziert und aus darauffolgenden Blutentnahmen aus der *Vena hepatica* die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen bestimmt. Als hoch insulinomverdächtig gelten zweifach-erhöhte Insulin- oder C-Peptid-Werte im Lebervenenblut nach der Kalziumglukonatgabe im Vergleich zum Ausgangswert (18). Auf diese Weise lassen sich zu 88-100% sowohl die Lokalisation als auch die Funktionalität des Tumors nachweisen (2, 3, 18, 19).

Als ergänzende nuklearmedizinische Bildgebung stehen die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und die PET-CT-Ganzkörperuntersuchung – bevorzugt als ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET-CT zur Verfügung. Insbesondere die ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET-CT wird bei radiologisch bisher unbestätigtem Verdacht auf ein Insulinom eingesetzt. Bei häufig fehlender Expression von Somatostatin-Rezeptoren der NET bleiben dabei bis zu mehr als die Hälfte der Insulinome unentdeckt (2, 3, 9).

Anders verhält es sich bei der in wenigen Zentren durchgeführten Methode der Rezeptor-Szintigraphie mit radioaktiv markierten GLP-1-Rezeptor-Analoga. Dieses Verfahren ist sehr sensitiv, da Insulinome diesen Rezeptor häufig überexprimieren (9, 19, 20).

Mit Hilfe dieser aufgeführten präoperativen Verfahren gelingt es in den meisten Fällen, den Tumor zu lokalisieren. Ist dies nicht der Fall, kann in ausgewählten Fällen ein intraoperativer Ultraschall durchgeführt werden. Hier wird neben der Lokalisation die genaue Anatomie von Tumor zu Pankreasgewebe/-gang und angrenzenden Blutgefäßen dargestellt. Auf diese Weise kann auch das operative Vorgehen (Tumorentfernung vs. Pankreas(teil)resektion) geplant werden (2, 3).

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Operative Therapie

Die Therapie der Wahl ist die operative Resektion des Insulinoms. Das genaue Operationsprozedere ist abhängig von den präoperativ erhobenen Untersuchungsbefunden. Zu berücksichtigen sind Anzahl der Insulinome und ob sie im Rahmen eines MEN1 auftreten, Hinweise auf Metastasen und Malignität, Tumorgröße, sowie die genaue Lokalisation im Pankreas mit Evaluation der Nähe zum Pankreasgang und angrenzenden Gefäßen (21, 22).

Der operative Eingriff erfolgt trotz Zunahme laparoskopischer Eingriffe standardmäßig offen-chirurgisch unter Exploration des gesamten Abdomens (21, 23). Nach Ausschluss von Metastasen und extrapankreatischen Tumoren wird das Pankreas palpiert und mit Hilfe des intraoperativen Ultraschalls der Tumor einschließlich seiner umgebenden Strukturen lokalisiert (23).

In der überwiegenden Zahl der Fälle sind die Insulinome solitär auftretend und benigne, weshalb die meisten Patienten durch eine einfache Tumoresektion geheilt werden können. Dabei ist bei meist guter Abgrenzung von Tumor- zu Pankreasgewebe darauf zu achten, die gesamte Tumorkapsel zu entfernen, um das Rezidivrisiko zu senken (4). Ziel ist es außerdem, so viel gesundes Pankreasgewebe wie möglich zu erhalten, um das Risiko einer exokrinen/endokrinen Pankreasinsuffizienz zu minimieren (22). Reicht der Tumor bis auf 2-3 mm an den Pankreasgang heran, kann eine Tumorentfernung im Rahmen einer Pankreasteilresektion oder in seltenen Fällen einer Pankreatektomie notwendig werden (3, 4, 22, 23). Üblicherweise ist keine Lymphadenektomie notwendig (3).

Bei dem Verdacht auf Malignität erfolgt ein radikaleres Resektionsvorgehen (22). In Abhängigkeit des Vorhandenseins von Lymphknoten- und/oder Lebermetastasen kommen dann multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz. Bestandteile dessen können eine Chemotherapie, Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation, Leber(teil)resektion oder Lebertransplantation sein (22).

Handelt es sich um multiple Insulinome im Pankreas, sollten zur Stabilisierung des Glukosehaushalts alle Tumore reseziert werden (3). Bei weder präoperativ noch intraoperativ zu lokalisierenden Tumoren sollte keine operative Therapie erfolgen (2-5).

Neben dem offen-chirurgischen Operationsverfahren kommt insbesondere bei benignen, kleinen und/oder in Pankreaskörper bzw. -schwanz lokalisierten Insulinomen die Laparoskopie als minimalinvasives Verfahren zum Einsatz (2, 4, 21, 22). Auch wenn dieses Verfahren immer häufiger angewendet wird (3, 21), ist es mit ca. 10% nur selten Therapieverfahren der Wahl (23).

Die häufigste Komplikation, welche in beiden Verfahren gleichermaßen auftritt, ist die Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel. Daneben kann es zu intraabdominellen Abszessen und einer vorübergehenden Magenentleerungsstörung kommen (4).

Insgesamt ist die Heilungsrate durch operative Maßnahmen der Patienten mit Insulinom sehr hoch. Der ENETS nach können Heilungsraten von bis zu mehr als 90% erzielt werden (9). Die Rezidivrate liegt bei ungefähr 7% (23).

1.1.5.2 Medikamentöse Therapie

Ist eine operative Tumoresektion nicht möglich, kommen symptomatische Maßnahmen und eine medikamentöse Therapie zum Einsatz.

Um Nüchternhypoglykämien zu vermeiden, werden den Patienten diätetische Maßnahmen empfohlen. Diese beinhalten die Einnahme regelmäßiger, kleiner Mahlzeiten mit langsam resorbierbaren Kohlenhydraten über den gesamten Tag verteilt (4, 5).

Erstes Medikament der Wahl ist das Antihypoglykämikum Diazoxid, welches durch Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle über eine Stimulation von α -adrenergen Rezeptoren die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas hemmt (4, 5). Bei 50-60% der Patienten kann so eine Symptombefreiung erzielt werden (4). Das Medikament kann bei Nichtanwendbarkeit anderer therapeutischer Maßnahmen unter engmaschiger Kontrolle als Langzeittherapeutikum eingesetzt werden. Nebenwirkungen sind teils signifikante Natrium- und Wasserretention mit Ödembildung aufgrund der antidiuretischen Eigenschaften des Diazoxids, sowie Hyperglykämie, gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen, Neutro- und Thrombozytopenie und weitere (2, 4, 5).

Octreotid und Lanreotid sind Arzneistoffe aus der Gruppe der Somatostatin-Analoga, welche an einen Teil der Somatostatin-Rezeptor-Subtypen binden. Auf diese Weise hemmen sie neben der Freisetzung des Wachstumshormons Somatotropin die Ausschüttung von Insulin und zahlreicher anderer Hormone (4, 5). So können bei 40-60% der Patienten die Hyperinsulinismus-bedingten Symptome reduziert werden (4). Das Ansprechen der Therapie ist u.a. abhängig von dem Ausmaß der Expression von Somatostatin-Rezeptoren in Insulinomen. Die ungezielte Hormonwirkung kann die Hypoglykämien bei manchen Patienten sogar verstärken (4, 5, 9).

Weitere im Individualfall eingesetzte Medikamente mit Einfluss auf die Insulinsekretion sind Phenytoin, Verapamil und Propanolol (4). Bei refraktärem Therapieverlauf kann die Gabe von Glukokortikoiden und Glukagon - allein oder in Kombination mit Diazoxid – symptomlindernd wirken (4).

Ein etwas neuerer Therapieansatz bei Patienten mit unlokalisierbarem Insulinom und Diazoxid-Resistenz ist die Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus. Durch eine verminderte Insulinsekretion aus den Tumorzellen und den normalen Betazellen des Pankreas tritt so eine signifikante antihypoglykämische Wirkung ein (5, 9).

1.2 Ziele der Arbeit

Verschiedene Fachgesellschaften, wie etwa die *Endocrine Society*, die *North-American Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS) und die *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), haben Kriterien zur Diagnostik eines Insulinoms erstellt. Diese stützen sich auf den Nachweis eines abfallenden Blutglukosespiegels bei ausbleibender Insulinsuppression (3, 10, 11). Goldstandard ist dabei die Durchführung eines überwachten 72-Stunden-Hungertests, bei welchem in regelmäßigen Abständen die Parameter Blutglukose, Insulin und C-Peptid bestimmt werden (24). Zum Ausschluss einer reaktiven Hypoglykämie werden zudem häufig ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) oder ein *Mixed-Meal-Test* (MMT) durchgeführt, die in der Regel vor dem 72-Stunden-Hungertest erfolgen. Während jedoch der 72-Stunden-Hungertest mit in den zuvor genannten Leitlinien

formulierten Grenzwerten für Glukose, Insulin und C-Peptid ein etabliertes Verfahren in der Diagnostik eines Insulinoms ist, sind oGTT und MMT in der Insulinomdiagnostik noch wenig untersucht. So liegen beispielsweise keine verlässlichen Normalwerte für den Blutglukoseverlauf während des oGTT und des MMT vor.

Ziel im Rahmen dieser Doktorarbeit ist es daher, den Glukoseverlauf während oGTT und MMT bei Patienten mit und ohne Insulinom zu erfassen, sowie oGTT und MMT mit dem 72-Stunden-Hungertest im Hinblick auf ihren Stellenwert bei der Diagnostik eines Insulinoms zu vergleichen.

Fragestellungen zu oGTT und MMT (einmal unabhängig und einmal abhängig vom 72-h-Hungertest):

- Besteht ein Unterschied zwischen den Verläufen der venösen Blutglukosekonzentration (mg/dl) bei Patienten mit und ohne Insulinom?
- Besteht ein Unterschied zwischen den Verläufen der venösen Blutglukose- (mg/dl) und korrespondierenden Insulinkonzentration (μ U/ml) bei Patienten mit und ohne Insulinom?

Fragestellungen zum 72-h-Hungertest:

- Wie lassen sich die aktuellen Leitlinien zur Diagnose eines Insulinoms (ENETS/NANETS, *Endocrine Society*) hinsichtlich ihrer Kriterien und diagnostischen Präzision auf die untersuchte Patientenkohorte anwenden?
- Welchen Stellenwert nehmen dabei unterschiedliche Insulin-Glukose-Ratios ein?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten (inkl. Ein- und Ausschlusskriterien, Basischarakteristika)

In der vorliegenden Promotionsarbeit werden insgesamt 204 Patienten (= Gesamtkohorte) berücksichtigt, die in dem Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich Juli 2019 mit dem Verdacht auf ein Insulinom in der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellig wurden und bei denen zur Diagnostik ein 72-Stunden-Hungertest durchgeführt wurde. Ein Teil der Datenerhebung erfolgte bereits im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebungsstudie von April 2000 bis Mai 2014 zum Vergleich der diagnostischen Präzision der aktuellen Leitlinien zur Diagnose eines Insulinoms. Die Ergebnisse wurden 2019 im *European Journal of Endocrinology* veröffentlicht (25).

Die Patientendaten wurden anhand von digitalen Krankenakten des Universitätsklinikums Düsseldorf retrospektiv erhoben und in einer pseudonymisierten Datenmaske in Form einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Erfasst wurden dabei in einem ersten Schritt das Patientenalter, das Geschlecht, der anhand von Größe und Gewicht ermittelte BMI, eine eventuelle Gewichtszunahme, die klinische Symptomatik (insbesondere das Auftreten der Hypoglykämie und eine eventuelle Besserung der Symptomatik bei Kohlenhydratzufuhr) sowie die Beurteilung über das Vorliegen der Whipple-Trias im Fall eines bereits dokumentierten Nüchtern-Glukosewerts.

In einem weiteren Schritt wurden die durchgeführten metabolischen Untersuchungen, inklusive der Verläufe der jeweils gemessenen Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen im Blutplasma erfasst. Dazu wurde bei dem 72-h-Hungertest ein Dokumentationsintervall der laborchemischen Parameter von 12 Stunden über einen Zeitraum von 72 Stunden gewählt. Im Fall eines zusätzlich durchgeführten verlängerten oGTT lag das Intervall bei 30 Minuten über einen Zeitraum von 300 bzw. 360 Minuten und bei 30 Minuten über einen Zeitraum von 360 Minuten bei einem durchgeführten MMT. Wurde der 72-h-Hungertest vorzeitig beendet, wurde dies mit dem jeweiligen Zeitpunkt, der Begründung und den zu diesem Zeitpunkt gemessenen Parametern dokumentiert.

Ebenfalls verzeichnet wurden weitere diagnostische Maßnahmen (Endosonographie, Abdomensonographie, CT, MRT, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, selektiver Kalzium-Stimulationstest), das Vorliegen eines Insulinoms oder einer alternativen Diagnose, die eingeleitete Therapie, Medikation und Komorbiditäten des Patienten, das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie besondere Vorkommnisse während des stationären Aufenthalts. Bei diagnostiziertem Insulinom waren überdies die Lokalisation, die eventuell vorliegende Histologie, das Vorliegen einer MEN und das Therapieverfahren (operativ, diätetisch oder medikamentös) von Interesse.

2.2 Selektion der Datensätze

Ausgangspunkt für die Datenauswertung war zunächst die gesamte Patientenkohorte (n=204). Um die Verläufe der verschiedenen metabolischen Untersuchungen auswerten zu können, wurden jene nach Vollständigkeit hinsichtlich regelmäßiger venöser Blutabnahme

mit Bestimmung von Glukose- und korrespondierender Insulinkonzentration selektiert. Ein 72-h-Hungertest galt dann als vollständig, wenn gemessene venöse Plasmaglukose- und Insulinkonzentration von Testbeginn und -ende vorlagen. Um möglichst große und somit aussagekräftige Datensätze zu erhalten, wurden 72-h-Hungertest, oGTT und MMT zunächst jeweils einzeln betrachtet und teilweise mehrfach untergliedert. So wurden bei dem oGTT und MMT aufgrund häufig fehlender Insulinwerte auch die einzelnen Verläufe der venösen Blutglukosekonzentration ausgewertet. Bei dem oGTT wurde neben dem Endzeitpunkt 360 Minuten der zusätzliche Endzeitpunkt 300 Minuten definiert.

Die Gesamtkohorte betreffend ergab sich ein Datensatz von 40 Patienten mit verlängertem oGTT und ermittelter venöser Blutglukosekonzentration mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten, ein Datensatz von 53 Patienten mit verlängertem oGTT und ermittelter venöser Blutglukosekonzentration mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten, ein Datensatz von 26 Patienten mit vollständigem verlängerten oGTT (Glukose- und korrespondierende Insulinkonzentration) mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten, ein Datensatz von 37 Patienten mit vollständigem verlängerten oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten, ein Datensatz von 37 Patienten mit MMT und ermittelter venöser Blutglukosekonzentration, sowie ein Datensatz von 32 Patienten mit vollständigem MMT. Unter Ausschluss von zwei Patienten mit Hirata-Syndrom (Insulinkonzentrationen $> 1000 \text{ mU/l}$), zwei Patienten mit *Hypoglycaemia factitia* (Insulinkonzentrationen bis $> 300 \text{ mU/l}$) und einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulinmedikation ergab sich ein Datensatz von 104 Patienten mit vollständigem Hungertest.

Um die Fragestellung zu untersuchen, ob ein dem 72-h-Hungertest vorangegangener oGTT oder MMT bereits Rückschlüsse über das Vorliegen eines Insulinoms zulässt, wurden in weiteren Datensätzen lediglich die 104 Patienten mit vollständigem Hungertest berücksichtigt. Daraus ergab sich ein Datensatz von 20 Patienten mit verlängertem oGTT und ermittelter venöser Blutglukosekonzentration mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten, ein Datensatz von 29 Patienten mit verlängertem oGTT und ermittelter venöser Blutglukosekonzentration mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten, ein Datensatz von 13 Patienten mit vollständigem verlängerten oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten, ein Datensatz von 21 Patienten mit vollständigem verlängerten OGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten, ein Datensatz von 23 Patienten mit MMT und ermittelter venöser Blutglukosekonzentration, sowie ein Datensatz von 19 Patienten mit vollständigem MMT.

Bei der Auswertung dieser Datensätze wurde jeweils zwischen Patienten mit und ohne Insulinom unterschieden. Verglichen wurden die Basischarakteristika (Alter, Geschlecht, Gewicht und BMI), sowie die metabolischen Untersuchungsergebnisse.

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die entstandenen Datensätze.

Tabelle 1: Übersicht über die entstandenen Datensätze

	204 Patienten mit durchgeführtem Hungertest	104 Patienten mit vollständigem 72-h- Hungertest
Pat. mit durchgeführtem oGTT	135	61
Pat. mit vollständigem oGTT		
- Glukose 360 Minuten	40	20
- Glukose 300 Minuten	53	29
- Glukose + Insulin 360 Minuten	26	13
- Glukose + Insulin 300 Minuten	37	21
Pat. mit durchgeführtem MMT	52	34
Pat. mit vollständigem MMT		
- Glukose 360 Minuten	37	23
- Glukose + Insulin 360 Minuten	32	19

h = Stunden, Pat. = Patienten, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, MMT = *Mixed-Meal-Test*

2.3 Ethikvotum

Es liegt ein positives Ethikvotum seitens der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf von dem 22.10.2019 vor. Die Studien-Nr. lautet: 2019-675.

2.4 Klinische Messung und Labormethoden

Bei dem klinischen Verdacht auf ein Insulinom wurden die Patienten zur Durchführung eines 72-Stunden-Hungertests stationär aufgenommen. Zur weiteren Differentialdiagnostik wurden bei ausgewählten Patienten zusätzlich ein verlängerter oGTT oder ein MMT durchgeführt. Diese ergänzenden metabolischen Untersuchungen erfolgten dem goldstandardmäßigen 72-Stunden-Hungertest vorausgehend.

Für jede Untersuchung wurde nach eingehender Aufklärung die Einverständniserklärung der Patienten eingeholt und kontrollierte Testbedingungen geschaffen. Zu Letzteren gehörten regelmäßige Messungen der Vital- und Laborparameter sowie das Legen einer Venenverweilkanüle, um im Bedarfsfall Flüssigkeitslösungen (z.B. Kochsalz- oder 20%ige Glukoselösung) infundieren zu können. Es bestand zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit den jeweiligen Test abubrechen.

Grundlage der Untersuchungen war die regelmäßige venöse Blutentnahme mit Bestimmung von Glukose, Insulin- und C-Peptid-Konzentration im Labor. Dabei wurde die Plasmaglukose mittels Hexokinase-Reaktion (*Roche Diagnostics* GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Während für dieses Testprinzip Patientenblut aus einem Natriumfluoridröhrchen verwendet wurde, erfolgte die Ermittlung der korrespondierenden Insulin- und C-Peptid-Konzentration jeweils per Elektrochemilumineszenz-*Immunoassay* (*Elecsys*® Insulin und *Elecsys*® C-Peptid, *Roche Diagnostics* GmbH, Mannheim, Deutschland) aus in Serumröhrchen abgenommenem Patientenblut.

2.4.1 Ablauf des verlängerten oralen Glukosetoleranztests

Vor dem Test sollten die Patienten ab Mitternacht nüchtern bleiben (wenig Wasser erlaubt) und am Morgen keine Medikamente einnehmen. Um 8 Uhr morgens erfolgte die erste venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Ausgangswerte von Plasmaglukose, Insulin und C-Peptid zum Zeitpunkt 0 Minuten. Anschließend erhielten die Patienten eine 75 g-Glukose-Trinklösung (75 g Glukose in ca. 300 ml Flüssigkeit gelöst), welche innerhalb der nächsten 5-10 Minuten getrunken werden sollte. Ab dann erfolgte über einen Zeitraum von sechs Stunden in stündlichen Abständen (Zeitpunkt 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten) eine venöse Blutentnahme zur laborchemischen Bestimmung der genannten Parameter. Neben der Laborbestimmung wurde jeweils auch die kapilläre Blutglukose mittels Einmal-Stechhilfen, Teststreifen und Blutglukosemessgerät (*Accu-Chek®*, *Roche Diabetes Care Deutschland GmbH*) bestimmt, um gegebenenfalls sofort eine Therapie einleiten zu können. Dieser oGTT gilt als verlängert, da das Testende normalerweise beim Zeitpunkt 120 Minuten liegt und der Test direkt in den 72-h-Hungertest übergeht. Der Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 Minuten ist somit bei dem oGTT und 72-h-Hungertest identisch.

2.4.2 Ablauf des Mixed-Meal-Tests

Beim *Mixed-Meal*-Test erhielten die Patienten im Gegensatz zu dem oGTT keine Glukose-Lösung zum Trinken, sondern eine hinsichtlich Kohlenhydrat-, Fett- und Proteingehalt standardisierte Mahlzeit. Die Testmahlzeit war ein morgendliches Frühstück, mindestens bestehend aus 200 ml Saft, 2 Brötchen, 20 g Konfitüre, Honig oder Nutella und 150 g Fruchtojoghurt. Wahlweise gab es dazu Butter, Quark (Magerstufe), Käse- oder Wurstaufschnitt. In der Summe entspricht das etwa 12 Kohlenhydrateinheiten. Der grundlegende Ablauf beider Tests war ansonsten identisch.

2.4.3 Ablauf des 72-Stunden-Hungertests

Nach stationärer Aufnahme der Patienten begann der 72-Stunden-Hungertest entweder nach der letzten Mahlzeit, was in der Regel ein leichtes Frühstück war, oder als Verlängerung des oGTT oder MMT. Wenn möglich sollten für die Dauer des Tests alle Medikamente abgesetzt werden. Während des Fastens durften die Patienten keine Nahrung zu sich nehmen. Erlaubt waren 2-3 Liter energie- und koffeinfreie Flüssigkeit pro Tag. Der Patient sollte sich ausreichend körperlich bewegen. Die Materialien zur venösen Blutentnahme zur Bestimmung von Plasmaglukose, Insulin, C-Peptid und Sulfonylharnstoffen als „kritische Blutprobe“ bei Hypoglykämie wurden bereitgelegt.

Die erste venöse Blutentnahme zur Bestimmung von Plasmaglukose-, Insulin-, C-Peptid- und beta-Hydroxybutyrat-Konzentration erfolgte zu Testbeginn (Zeitpunkt 0 Minuten). Die beta-Hydroxybutyrat-Konzentration wurde auch im Urin bestimmt. Ab dann wurde die Blutglukose zunächst alle 3 Stunden oder wenn der Patient Symptome einer Hypoglykämie zeigte mittels kapillärem Schnelltest gemessen (Einmal-Stechhilfen, Teststreifen und Blutglukosemessgerät der Marke *Accu-Chek®*, *Roche Diabetes Care Deutschland GmbH*). Bei Blutglukosekonzentrationen $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl) und Fehlen von Symptomen erfolgte eine Bestätigung durch Messung der venösen Plasmaglukose. Abhängig vom

Messergebnis wurde der Test bei gleichzeitiger Verkürzung der Messintervalle fortgeführt oder beendet. Im Fall des Testabbruchs wurde die „kritische Blutprobe“ abgenommen und dem Patienten ein zuckerhaltiges Getränk verabreicht.

Beim Auftreten von Hypoglykämie-Symptomen erfolgte eine sofortige Abnahme der „kritischen Blutprobe“. Anschließend wurden 20 ml einer 20%igen Glukoselösung injiziert. Je nach Blutglukoseverlauf in den engmaschigen Kontrollen wurde Glukose als Dauerinfusion gegeben und über die Fortführung oder Beendigung des Tests entschieden.

Hat sich in den ersten 48h keine Tendenz zur Hypoglykämie abgezeichnet, konnte unter Testbedingungen versucht werden, eine solche mittels Fahrradergometrie zu provozieren. Andernfalls wurde der Test bis zu den regulären 72 Stunden durchgeführt und die Anfangsparameter auch für das Testende (Zeitpunkt 72 Stunden) bestimmt.

Der genaue Ablauf des Tests, inklusive der Messergebnisse zu den Untersuchungszeitpunkten wurde auf einem speziellen Testbogen dokumentiert. Auf Grundlage der von der ENETS und NANETS sechs definierten Kriterien zur Diagnose eines Insulinoms erfolgte dann die Auswertung des 72-Stunden-Hungertests.

In der vorliegenden Arbeit waren insbesondere die Messzeitpunkte mit dokumentierter venöser Plasmaglukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentration von Interesse.

2.5 Statistische Methoden

Die gesammelten Patientendaten wurden in einer pseudonymisierten Datenmaske in Form einer Excel-Datei erhoben. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mit der Statistikplattform *SAS Software* Version 9.4 (SAS Institute) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums. Für die Auswertung der Basischarakteristika und der Verläufe der Glukose- und Insulinkonzentration wurde der Chi-Quadrat-Test als Signifikanztest verwendet. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Bei den logistischen Regressionen erfolgten die Berechnungen mit Hilfe des Wald-Tests. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt. Sensitivität, Spezifität, diagnostische Präzision, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe einer 2 x 2 Kontingenztafel und den 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervallen berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Gesamtkohorte

3.1.1 Basischarakteristika

Die Gesamtkohorte betreffend waren von den 204 Patienten mit durchgeführtem 72-h-Hungertest 143 Patienten Frauen (70,1%) und 61 Patienten (29,9%) Männer. Der Altersdurchschnitt lag insgesamt bei 44 ± 15 Jahren, der Altersmedian bei 43 Jahren.

Bei 32 der 204 Patienten wurde tatsächlich ein Insulinom diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 15,7%, wobei 21 Frauen (65,6%) und 11 Männer (34,4%) betroffen waren.

Anders als das Gewicht und der BMI unterschied sich das Alter der Patienten mit und ohne Insulinom ($p < 0,05$). So lag der Altersdurchschnitt der Patienten mit Insulinom bei 52 ± 16 und bei den Patienten ohne Insulinom bei 43 ± 15 Jahren (Tabelle 2).

Tabelle 2: Basischarakteristika aller Patienten mit durchgeführtem 72-h-Hungertest

	Gesamt	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	204 (29,9%)	32 (34,4%)	172 (29,1%)	
Alter (Jahre)	44 ± 15	52 ± 16	43 ± 15	0,006
Gewicht (kg)	$75,4 \pm 18,3$	$75,6 \pm 13,8$	$75,3 \pm 19,0$	0,58
BMI (kg/m^2)	$25,8 \pm 5,6$	$25,5 \pm 2,9$	$25,9 \pm 6,0$	0,65

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index

Bei dem Großteil der Patienten wurde zu Beginn des 72-h-Hungertests zusätzlich entweder ein verlängerter oGTT (bei 135 Patienten) oder ein MMT (bei 52 Patienten) als weitere metabolische Untersuchung durchgeführt. Aufgrund vieler unvollständig dokumentierter Untersuchungsverläufe konnten nicht alle Untersuchungsergebnisse ausgewertet werden. Um trotzdem möglichst viele Patienten berücksichtigen zu können, erfolgte die Datenauswertung des oGTT anders als beim MMT durch Betrachtung des Testendes nach 360 und nach 300 Minuten. Desweiteren wurden Blutglukose- und Insulinverlauf teils getrennt betrachtet. Entsprechend erfolgt die Gliederung der nachfolgend dargestellten Ergebnisse. Zugehörige Tabellen zeigen die ermittelten Daten inklusive Signifikanzwert. Die Daten sind dabei angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

3.1.2 Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten

Von den 40 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 9 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht. Die Auswertung des Blutglukoseverlaufs zeigt einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360). Mit einer durchschnittlichen Blutglukosekonzentration von 56 ± 14 mg/dl (gegenüber 87 ± 11 mg/dl) zu Testbeginn und von 51 ± 21 mg/dl (gegenüber 79 ± 10 mg/dl) zu Testende,

war diese bei den Patienten mit Insulinom signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei den Patienten ohne Insulinom (Tabelle 3).

Tabelle 3: Basischarakteristika und Blutglukosekonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 360 Minuten; Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	9 (22,2%)	31 (22,6%)	
Alter (Jahre)	55 ± 19	43 ± 15	0,08
Gewicht (kg)	77,7 ± 18,6	75,9 ± 20,3	0,69
BMI (kg/m ²)	26,3 ± 3,8	26,3 ± 5,9	0,94
Verlauf oGTT			
BG 0 (mg/dl)	56 ± 14	87 ± 11	< 0,0001
BG 120 (mg/dl)	113 ± 39	117 ± 51	0,47
BG 360 (mg/dl)	51 ± 21	79 ± 10	0,0004

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, BG = Blutglukose

3.1.3 Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten

Die Auswertung des größeren Datensatzes bei Betrachtung des Endzeitpunkts 300 anstelle von 360 Minuten liefert ähnliche Ergebnisse. Von den 53 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 300 Minuten hatten 11 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht. Bei Betrachtung des Glukoseverlaufs zeigt sich auch in diesem Fall ein Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 300). Mit einer durchschnittlichen Blutglukosekonzentration von 58 ± 13 mg/dl (gegenüber 87 ± 10 mg/dl) zu Testbeginn und von 59 ± 22 mg/dl (gegenüber 77 ± 18 mg/dl) nach 300 Minuten, war diese bei den Patienten mit Insulinom signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei den Patienten ohne Insulinom (Tabelle 4).

Tabelle 4: Basischarakteristika und Blutglukosekonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 300 Minuten; Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	11 (18,2%)	42 (31,0%)	
Alter (Jahre)	55 ± 18	46 ± 13	0,15
Gewicht (kg)	78,3 ± 16,5	73,4 ± 17,1	0,37
BMI (kg/m ²)	26,7 ± 3,6	25,0 ± 4,7	0,23
Verlauf oGTT			
BG 0 (mg/dl)	58 ± 13	87 ± 10	< 0,0001
BG 120 (mg/dl)	125 ± 43	113 ± 52	0,10
BG 300 (mg/dl)	59 ± 22	77 ± 18	0,0007

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, BG = Blutglukose

3.1.4 Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten

Zusätzlich zum Blutglukoseverlauf wurde der korrespondierende Insulinverlauf erfasst und ausgewertet. Von den 26 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 6 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht (Tabelle 5). Während die Auswertung des Blutglukoseverlaufs einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360) zeigte ($p < 0,05$), unterschieden sich die Insulinkonzentrationen zu allen Testzeitpunkten nicht (Tabelle 6).

Tabelle 5: Basischarakteristika der Patienten mit vollständigem oGTT (Endzeitpunkt 360 Minuten; Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	6 (16,7%)	20 (30,0%)	
Alter (Jahre)	50 ± 20	46 ± 16	0,58
Gewicht (kg)	79,1 ± 12,5	78,8 ± 19,9	0,78
BMI (kg/m ²)	27,0 ± 3,8	27,1 ± 6,3	0,94

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*

Tabelle 6: Verlauf der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 360 Minuten; Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom (n=6)	Patienten ohne Insulinom (n=20)	p-Wert
BG 0 (mg/dl)	58 ± 15	87 ± 11	0,0003
BG 120 (mg/dl)	126 ± 23	119 ± 62	0,18
BG 360 (mg/dl)	57 ± 23	80 ± 8	0,01
Ins 0 (µU/ml)	7,5 ± 3,1	9,8 ± 5,5	0,36
Ins 120 (µU/ml)	47,9 ± 22,6	99,0 ± 90,3	0,27
Ins 360 (µU/ml)	12,8 ± 8,5	7,1 ± 3,4	0,13

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BG = Blutglukose, Ins = Insulin

3.1.5 Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten

Um die Aussagekraft der Ergebnisse durch eine höhere Patientenzahl zu verbessern, wurden bei der Betrachtung des Blutglukose- und korrespondierenden Insulinverlaufs wie auch zuvor die Daten zum Endzeitpunkt 300 Minuten erfasst. Von den 37 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 300 Minuten hatten 8 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht (Tabelle 7). Auch in diesem Datensatz zeigte die Auswertung des Blutglukoseverlaufs einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und nach 300 Minuten (BG 300) ($p < 0,05$), während sich die Insulinkonzentrationen zu allen Testzeitpunkten nicht unterschieden (Tabelle 8).

Tabelle 7: Basischarakteristika der Patienten mit vollständigem oGTT (Endzeitpunkt 300 Minuten; Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	8 (12,5%)	29 (31,0%)	
Alter (Jahre)	52 ± 19	47 ± 14	0,52
Gewicht (kg)	79,5 ± 10,3	72,7 ± 16,9	0,21
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 3,3	24,5 ± 4,7	0,19

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*

Tabelle 8: Verlauf der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 300 Minuten; Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom (n=8)	Patienten ohne Insulinom (n=29)	p-Wert
BG 0 (mg/dl)	60 ± 13	87 ± 11	< 0,0001
BG 120 (mg/dl)	139 ± 30	116 ± 60	0,04
BG 300 (mg/dl)	63 ± 23	77 ± 14	0,0063
Ins 0 (µU/ml)	7,8 ± 2,7	8,6 ± 5,6	0,87
Ins 120 (µU/ml)	48,4 ± 19,4	103,5 ± 160,5	0,43
Ins 300 (µU/ml)	9,3 ± 4,8	8,0 ± 6,6	0,28

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BG = Blutglukose, Ins = Insulin

3.1.6 Blutglukoseverlauf im MMT

Von den 37 Patienten mit durchgeführtem MMT und ermittelten Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 2 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht. Die Auswertung des Blutglukoseverlaufs zeigt einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360). Mit einer durchschnittlichen Blutglukosekonzentration von 49 ± 8 mg/dl (gegenüber 93 ± 10 mg/dl) zu Testbeginn und von 50 ± 5 mg/dl (gegenüber 88 ± 12 mg/dl) zu Testende, war diese bei den Patienten mit Insulinom signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei den Patienten ohne Insulinom (Tabelle 9).

Tabelle 9: Basischarakteristika und Blutglukosekonzentrationen der Patienten mit MMT (Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	2 (0,0%)	35 (37,1%)	
Alter (Jahre)	47 ± 11	40 ± 15	0,35
Gewicht (kg)	69,5 ± 2,1	83,7 ± 21,6	0,37
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 4,6	28,2 ± 6,8	0,62
Verlauf MMT			
BG 0 (mg/dl)	49 ± 8	93 ± 10	0,02
BG 120 (mg/dl)	100 ± 15	111 ± 35	0,84
BG 360 (mg/dl)	50 ± 5	88 ± 12	0,02

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index, MMT = Mixed-Meal-Test; BG = Blutglukose

3.1.7 Blutglukose- und Insulinverlauf im MMT

Von den 32 Patienten mit durchgeführtem MMT und ermittelten Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 2 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht (Tabelle

10). Während die Auswertung des Blutglukoseverlaufs einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360) zeigte ($p < 0,05$), unterschieden sich die Insulinkonzentrationen zu allen Testzeitpunkten nicht (Tabelle 11).

Tabelle 10: Basischarakteristika der Patienten mit vollständigem MMT (Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	2 (0,0%)	30 (36,7%)	
Alter (Jahre)	47 ± 11	40 ± 14	0,35
Gewicht (kg)	69,5 ± 2,1	83,5 ± 22,6	0,44
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 4,6	28,0 ± 7,0	0,69

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index

Tabelle 11: Verlauf der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der Patienten mit MMT (Gesamtkohorte)

	Patienten mit Insulinom (n=2)	Patienten ohne Insulinom (n=30)	p-Wert
BG 0 (mg/dl)	49 ± 8	93 ± 10	0,02
BG 120 (mg/dl)	100 ± 15	109 ± 33	0,88
BG 360 (mg/dl)	50 ± 5	89 ± 12	0,02
Ins 0 (µU/ml)	31,2 ± 30,2	10,8 ± 5,2	0,28
Ins 120 (µU/ml)	31,4 ± 8,9	94,7 ± 89,2	0,21
Ins 360 (µU/ml)	21,7 ± 2,8	17,8 ± 23,7	0,16

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BG = Blutglukose, Ins = Insulin

Zusammenfassend ergibt sich, dass sich die Basischarakteristika (Alter, Gewicht, BMI) der Patienten mit und ohne Insulinom in der Gesamtkohorte nicht unterschieden. Die Auswertung des Glukose- und korrespondierenden Insulinverlaufs während oGTT und MMT liefert das übereinstimmende Ergebnis, dass sich die gemessenen Blutglukosekonzentrationen zu jeweiligem Testbeginn (0 Minuten) und Testende (360 Minuten) zwischen Patienten mit und ohne Insulinom unterschieden (alle $p < 0,05$), wohingegen sich bei den korrespondierenden Insulinkonzentrationen zu keinem Testzeitpunkt ein Unterschied zwischen den Patientengruppen zeigte. Gleiches ergibt sich bei der Betrachtung des Zeitpunkts 300 Minuten nach Testbeginn des oGTT, wo die meisten Untersuchungsergebnisse von Patienten vorlagen.

3.2 Ergebnisse der Patienten mit vollständigem Hungertest

3.2.1 Basischarakteristika

Die Patientenkohorte mit einem vollständigen Hungertest betreffend waren 79 der 104 Patienten Frauen (76%) und 25 Patienten (24%) Männer. Der Altersdurchschnitt lag insgesamt bei 45 ± 15 Jahren, der Altersmedian bei 43 Jahren.

Bei 23 der 104 Patienten wurde tatsächlich ein Insulinom diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 22,1%, wobei 17 Frauen (73,9%) und 6 Männer (26,1%) betroffen waren.

Anders als das Gewicht und der BMI unterschied sich das Alter der Patienten mit und ohne Insulinom. Patienten mit Insulinom waren mit einem Alter von durchschnittlich 55 ± 16 Jahren älter als Patienten ohne Insulinom ($p < 0,05$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Basischarakteristika der Patienten mit vollständigem Hungertest

	Gesamt	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	104 (24,0%)	23 (26,1%)	81 (23,5%)	
Alter (Jahre)	45 ± 15	55 ± 16	42 ± 14	0,0007
Gewicht (kg)	$75,3 \pm 17,9$	$75,1 \pm 12,7$	$75,4 \pm 19,3$	0,64
BMI (kg/m ²)	$26,1 \pm 5,5$	$25,9 \pm 2,8$	$26,1 \pm 6,2$	0,57

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*

Zusätzlich zum 72-h-Hungertest wurde zu Beginn bei 61 Patienten ein verlängerter oGTT und bei 34 Patienten ein MMT durchgeführt. Die Auswertung und Darstellung der Untersuchungsergebnisse aus oGTT und MMT erfolgte zunächst analog zu der Datenauswertung der Gesamtkohorte.

3.2.2 Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten

Von den 20 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 6 Patienten ein Insulinom. Anders als das Alter unterschieden sich Gewicht und BMI der Patientengruppen nicht. Die Patienten mit Insulinom waren mit einem Durchschnittsalter von 60 ± 22 Jahren älter als die Patienten ohne Insulinom ($p < 0,05$). Die Auswertung des Blutglukoseverlaufs zeigt einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360). Mit einer durchschnittlichen Blutglukosekonzentration von 58 ± 15 mg/dl (gegenüber 87 ± 12 mg/dl) zu Testbeginn und von 54 ± 25 mg/dl (gegenüber 79 ± 10 mg/dl) zu Testende, war diese bei den Patienten mit Insulinom signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei den Patienten ohne Insulinom (Tabelle 13).

Tabelle 13: Basischarakteristika und Blutglukosekonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 360 Minuten, Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	6 (0,0%)	14 (7,1%)	
Alter (Jahre)	60 ± 22	39 ± 15	0,02
Gewicht (kg)	70,5 ± 13,0	75,7 ± 21,7	1,00
BMI (kg/m ²)	26,2 ± 3,9	26,8 ± 6,8	0,96
Verlauf oGTT			
BG 0 (mg/dl)	58 ± 15	87 ± 12	0,0005
BG 120 (mg/dl)	110 ± 47	134 ± 66	1,00
BG 360 (mg/dl)	54 ± 25	79 ± 10	0,02

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, BG = Blutglukose

3.2.3 Blutglukoseverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten

Ähnliche Ergebnisse ergeben sich bei Betrachtung des größeren Datensatzes mit dem Endzeitpunkt 300 anstelle von 360 Minuten. Von den 29 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 300 Minuten hatten 8 Patienten ein Insulinom. Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht. Patienten mit Insulinom waren mit einem Durchschnittsalter von 60 ± 20 Jahren älter als Patienten ohne Insulinom ($p < 0,05$). Bei Betrachtung des Glukoseverlaufs zeigt sich auch in diesem Fall ein Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 300). Mit einer durchschnittlichen Blutglukosekonzentration von 60 ± 14 mg/dl (gegenüber 89 ± 11 mg/dl) zu Testbeginn und von 60 ± 26 mg/dl (gegenüber 81 ± 21 mg/dl) nach 300 Minuten, war diese bei den Patienten mit Insulinom signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei den Patienten ohne Insulinom (Tabelle 14).

Tabelle 14: Basischarakteristika und Blutglukosekonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 300 Minuten; Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	8 (0,0%)	21 (19,0%)	
Alter (Jahre)	60 ± 20	42 ± 13	0,02
Gewicht (kg)	73,4 ± 11,8	72,3 ± 18,6	0,27
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 3,4	24,6 ± 5,0	0,23
Verlauf oGTT			
BG 0 (mg/dl)	60 ± 14	89 ± 11	< 0,0001
BG 120 (mg/dl)	127 ± 51	121 ± 57	0,16
BG 300 (mg/dl)	60 ± 26	81 ± 21	0,0054

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, BG = Blutglukose

3.2.4 Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 360 Minuten

Von den 13 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 4 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht (Tabelle 15). Während die Auswertung des Blutglukoseverlaufs einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) zeigte ($p < 0,05$), unterschieden sich die Insulinkonzentrationen zu allen Testzeitpunkten nicht. Anders als bei den bisher erhobenen Ergebnissen ist in diesem Datensatz kein Unterschied der Blutglukosekonzentration zwischen den Patientengruppen zu Testende (BG 360) nachweisbar. Dabei ist anzumerken, dass es sich bei Berücksichtigung von lediglich 13 Patienten um einen kleinen Datensatz handelt (Tabelle 16).

Tabelle 15: Basischarakteristika der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 360 Minuten; Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	4 (0,0%)	9 (11,1%)	
Alter (Jahre)	54 ± 24	41 ± 18	0,16
Gewicht (kg)	78,2 ± 6,1	75,7 ± 23,1	0,41
BMI (kg/m ²)	28,4 ± 2,4	26,8 ± 8,0	0,68

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index

Tabelle 16: Verlauf der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 360 Minuten; Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom (n=4)	Patienten ohne Insulinom (n=9)	p-Wert
BG 0 (mg/dl)	64 ± 13	86 ± 13	0,0054
BG 120 (mg/dl)	132 ± 24	144 ± 80	0,44
BG 360 (mg/dl)	63 ± 27	79 ± 6	0,16
Ins 0 (µU/ml)	8,1 ± 3,8	9,3 ± 4,0	0,76
Ins 120 (µU/ml)	52,1 ± 25,7	117,9 ± 109,0	0,28
Ins 360 (µU/ml)	15,0 ± 10,0	8,0 ± 3,9	0,25

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BG = Blutglukose, Ins = Insulin

3.2.5 Blutglukose- und Insulinverlauf im oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten

Um die Aussagekraft der Ergebnisse durch eine höhere Patientenzahl zu verbessern, wurden bei der Betrachtung des Blutglukose- und korrespondierenden Insulinverlaufs wie auch zuvor die Daten zum Endzeitpunkt 300 Minuten erfasst. Von den 21 Patienten mit durchgeführtem oGTT und ermittelten Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zu den

Zeitpunkten 0, 120 und 300 Minuten hatten 6 Patienten ein Insulinom. Alter und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht. Patienten mit Insulinom wiesen mit durchschnittlich $79,1 \pm 4,8$ kg ein höheres Gewicht auf als Patienten ohne Insulinom ($p < 0,05$), die durchschnittlich $68,5 \pm 17,9$ kg wogen (Tabelle 17). In diesem Datensatz mit mehr Patienteneinschlüssen zeigte die Auswertung des Blutglukoseverlaufs einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen wieder sowohl zu Testbeginn (BG 0) als auch nach 300 Minuten (BG 300) ($p < 0,05$), während sich die Insulinkonzentrationen zu allen Testzeitpunkten nicht unterschieden (Tabelle 18).

Tabelle 17: Basischarakteristika der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 300 Minuten; Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	6 (0,0%)	15 (20,0%)	
Alter (Jahre)	56 ± 21	43 ± 14	0,17
Gewicht (kg)	$79,1 \pm 4,8$	$68,5 \pm 17,9$	0,04
BMI (kg/m ²)	$28,5 \pm 1,9$	$24,0 \pm 4,9$	0,05

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index

Tabelle 18: Verlauf der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der Patienten mit oGTT (Endzeitpunkt 300 Minuten; Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom (n=6)	Patienten ohne Insulinom (n=15)	p-Wert
BG 0 (mg/dl)	65 ± 11	88 ± 12	0,0005
BG 120 (mg/dl)	147 ± 30	127 ± 66	0,05
BG 300 (mg/dl)	66 ± 27	81 ± 14	0,02
Ins 0 (μ U/ml)	$8,3 \pm 3,0$	$8,1 \pm 3,8$	0,64
Ins 120 (μ U/ml)	$51,3 \pm 20,3$	$81,5 \pm 78,4$	0,73
Ins 300 (μ U/ml)	$9,9 \pm 5,5$	$8,3 \pm 8,7$	0,19

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; n = Anzahl, BG = Blutglukose, Ins = Insulin

3.2.6 Blutglukoseverlauf im MMT

Von den 23 Patienten mit durchgeführtem MMT und ermittelten Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 2 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht. Die Auswertung des Blutglukoseverlaufs zeigt einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360). Mit einer durchschnittlichen Blutglukosekonzentration von 49 ± 8 mg/dl (gegenüber 90 ± 8 mg/dl) zu Testbeginn und von 50 ± 5 mg/dl (gegenüber 87 ± 13 mg/dl) zu Testende, war diese bei den Patienten mit Insulinom signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei den Patienten ohne Insulinom (Tabelle 19).

Tabelle 19: Basischarakteristika und Blutglukosekonzentrationen der Patienten mit MMT (Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	2 (0,0%)	21 (28,6%)	
Alter (Jahre)	47 ± 11	40 ± 16	0,41
Gewicht (kg)	69,5 ± 2,1	80,8 ± 22,8	0,69
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 4,6	27,8 ± 7,6	0,82
Verlauf MMT			
BG 0 (mg/dl)	49 ± 8	90 ± 8	0,02
BG 120 (mg/dl)	100 ± 15	114 ± 35	0,66
BG 360 (mg/dl)	50 ± 5	87 ± 13	0,02

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*, MMT = *Mixed-Meal-Test*, BG = Blutglukose

3.2.7 Blutglukose- und Insulinverlauf im MMT

Von den 19 Patienten mit durchgeführtem MMT und ermittelten Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120 und 360 Minuten hatten 2 Patienten ein Insulinom. Alter, Gewicht und BMI der Patientengruppen unterschieden sich nicht (Tabelle 20). Während die Auswertung des Blutglukoseverlaufs einen Unterschied der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Patientengruppen zu Testbeginn (BG 0) und Testende (BG 360) zeigte ($p < 0,05$), unterschieden sich die Insulinkonzentrationen zu allen Testzeitpunkten nicht (Tabelle 21).

Tabelle 20: Basischarakteristika der Patienten mit MMT (Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	2 (0,0%)	17 (29,4%)	
Alter (Jahre)	47 ± 11	41 ± 15	0,39
Gewicht (kg)	69,5 ± 2,1	79,8 ± 24,7	0,94
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 4,6	27,3 ± 8,1	1,00

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*

Tabelle 21: Verlauf der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentrationen der Patienten mit MMT (Patientenkohorte mit vollständigem Hungertest)

	Patienten mit Insulinom (n=2)	Patienten ohne Insulinom (n=17)	p-Wert
BG 0 (mg/dl)	49 ± 8	89 ± 8	0,02
BG 120 (mg/dl)	100 ± 15	110 ± 30	0,69
BG 360 (mg/dl)	50 ± 5	88 ± 13	0,02
Ins 0 (µU/ml)	31,2 ± 30,2	11,0 ± 6,5	0,29
Ins 120 (µU/ml)	31,4 ± 8,9	93,1 ± 73,9	0,23
Ins 360 (µU/ml)	21,7 ± 2,8	23,3 ± 30,5	0,43

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl; BG = Blutglukose, Ins = Insulin

Letztlich liefern die ausgewerteten Datensätze der Gesamtkohorte und die der Patienten mit vollständigem Hungertest das gleiche Ergebnis, dass sich sowohl bei dem verlängerten oGTT als auch bei dem MMT die gemessenen Blutglukosekonzentrationen zu Testbeginn (0 Minuten) und Testende (360 Minuten) zwischen Patienten mit und ohne Insulinom signifikant unterschieden (alle $p < 0,05$). Das konnte auch für den oGTT mit dem Endzeitpunkt 300 Minuten nachgewiesen werden. Bei den korrespondierenden Insulinkonzentrationen zeigte sich zu keinem Testzeitpunkt ein Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Einzig bei dem Datensatz mit lediglich 13 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4) lag die Abweichung vor, dass sich die gemessene Blutglukosekonzentration nur zu Testbeginn (0 Minuten) zwischen den Vergleichsgruppen signifikant unterschied ($p < 0,05$).

3.3 Ergebnisse zum Nutzen der Durchführung eines verlängerten oGTT (300 Minuten) in der Insulinomdiagnostik

Da sich die Blutglukosekonzentration zwischen Patienten mit und ohne Insulinom also bereits zu Testbeginn unterschied, wurde im Weiteren untersucht, ob die Durchführung eines verlängerten oGTT gegenüber der alleinigen Bestimmung der Plasmaglukose im Nüchternzustand überhaupt einen zusätzlichen Nutzen in der Insulinomdiagnostik bringt. Da in den bisherigen Auswertungen zum MMT nur zwei Probanden mit Insulinom berücksichtigt werden konnten, konnte diese Fragestellung nicht für den MMT untersucht werden. Mit der Intention, ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, erfolgte die weitere Untersuchung daher mit dem Datensatz der am meisten eingeschlossenen Probanden. Unter Berücksichtigung der Gesamtkohorte war dies bei dem Datensatz der Patienten mit durchgeführtem oGTT und dem gewählten Endzeitpunkt 300 Minuten der Fall. Hier lagen mit 11 Patienten mit und 42 Patienten ohne Insulinom die meisten Patientendaten vor (Tabelle 4).

Mittels logistischer Regression konnte nachgewiesen werden, dass sowohl der normale oGTT (120 Minuten) als auch der verlängerte oGTT (300 Minuten) keine zusätzlichen Informationen bezüglich der Diagnostik eines Insulinoms lieferten als der Nüchternwert. So

lag in der Untersuchung lediglich bei dem Nüchternglukosewert (BG 0) eine statistische Signifikanz vor (alle p-Werte < 0,05), nicht aber gleichzeitig für die Differenz zwischen den Blutglukosekonzentrationen zum Zeitpunkt 120 Minuten und Testbeginn (BG 120 – BG 0) sowie zum Zeitpunkt 300 Minuten und Testbeginn (BG 300 – BG 0). Tabelle 22 zeigt eine genaue Auflistung der ermittelten Ergebnisse.

Tabelle 22: Testung der Glukosewerte zum Zeitpunkt 0 und 300 Minuten zur Beurteilung des Nutzens der Durchführung eines verlängerten oGTT in der Insulinomdiagnostik durch logistische Regression

Logistische Regression	p-Wert BG 0	p-Wert Differenz BG 120 – BG 0	p-Wert BG 120	p-Wert Differenz BG 300 – BG 0	p-Wert BG 300
BG 0 und Differenz BG 120 – BG 0	0,0193	0,1792			
BG 0 und BG 120	0,0087		0,1792		
BG 0 und Differenz BG 300 – BG 0	0,0245			0,7905	
BG 0 und BG 300	0,0174				0,7905

BG = Blutglukose

Auch ein Vergleich von Sensitivität, Spezifität und des daraus errechneten Youden-Index, dargestellt in Tabelle 23, zeigte keine Überlegenheit bei Durchführung eines verlängerten oGTT. Unter der Zielsetzung, dass bei möglichst hohem Youden-Index eine Sensitivität von 100% erreicht und somit alle Patienten mit Insulinom diagnostisch korrekt erfasst werden, wurde für die Blutglukosekonzentration im Nüchternzustand ein Grenzwert von < 74 mg/dl (*Cutoff* BG 0) ermittelt. Hier lag die Sensitivität bei 1,00 (0,72-1,00), die Spezifität bei 0,95 (0,84-0,99) und der Youden-Index bei 0,95. Bei einem Grenzwert von < 64 mg/dl 300 Minuten nach Beginn des oGTT (*Cutoff* BG 300) konnte bei einem Youden-Index von 0,7 lediglich eine Sensitivität von 0,91 (0,59-1,00) erreicht werden. Die Spezifität lag bei 0,79 (0,63-0,90). Um auch die Möglichkeit zu überprüfen, ob eine Kombination aus Bestimmung der Nüchternglukose und Durchführung eines verlängerten oGTT den höchsten diagnostischen Nutzen bringen, erfolgte die zusätzliche Berechnung von Sensitivität, Spezifität und Youden-Index aus kombinierten Grenzwerten zum Zeitpunkt 0 und 300 Minuten (BG 0 und 300 Minuten). Die Ergebnisse zeigten, dass dies nicht der Fall war. Um den gleichen diagnostischen Nutzen wie die alleinige Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Nüchternzustand zu erzielen, ergäbe sich bei einem Grenzwert von den zuvor ermittelten < 74 mg/dl im Nüchternzustand (*Cutoff* BG 0) ein Grenzwert von < 141,5 mg/dl zum Zeitpunkt 300 Minuten (*Cutoff* BG 300). Da dieser Grenzwert, ausgehend von den durchschnittlichen Blutglukosekonzentrationen bei Patienten mit und ohne Insulinom (Vergleich Tabelle 4) allerdings die meisten Patienten einschließen würde, stellt dies keinen weiteren Nutzen zur Diagnostizierung eines Insulinoms dar. Bei einem

Grenzwert der Blutglukosekonzentration von < 74 mg/dl im Nüchternzustand und von < 64 mg/dl 300 Minuten nach Beginn des oGTT lag die Sensitivität bei 0,91 (0,59-1,00), die Spezifität bei 0,98 (0,87-1,00) und der Youden-Index bei 0,89.

Tabelle 23: Testung der Glukosewerte zum Zeitpunkt 0 und 300 Minuten zur Beurteilung des Nutzens der Durchführung eines verlängerten oGTT in der Insulinomdiagnostik durch Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und Youden-Index

	Cutoff BG 0 (mg/dl)	Cutoff BG 300 (mg/dl)	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index
BG 0 (mg/dl)	< 74		1,00 (0,72-1,00)	0,95 (0,84-0,99)	0,95
BG 300 (mg/dl)		< 64	0,91 (0,59-1,00)	0,79 (0,63-0,90)	0,70
BG 0 und 300 (mg/dl)	< 74	< 141,5	1,00 (0,72-1,00)	0,95 (0,84-0,99)	0,95
	< 74	< 64	0,91 (0,59-1,00)	0,98 (0,87-1,00)	0,89

Sensitivität und Spezifität sind angegeben als 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle; BG = Blutglukose; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1

3.4 Ergebnisse der Auswertung des 72-h-Hungertests

Die Basischarakteristika der Patienten mit vollständigem Hungertest wurden bereits in Abschnitt 3.2.1 ausgewertet und in Tabelle 12 dargestellt. Tabelle 24 greift diese aus Gründen der Vollständigkeit an dieser Stelle noch einmal auf. Zusätzlich zu den Basischarakteristika wurde die durchschnittliche Blutglukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentration sowie der durchschnittliche Zeitpunkt des Abbruchs der Patienten mit und ohne Insulinom zum Ende des 72-h-Hungertests erhoben und miteinander verglichen. Der Vergleich zeigte, dass sich alle Parameter signifikant unterschieden. So lag die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der Patienten mit Insulinom zum Ende des 72-h-Hungertest bei 36 ± 6 mg/dl, die der Patienten ohne Insulinom bei 63 ± 13 mg/dl ($p = 0,0023$). Die korrespondierende Insulinkonzentration der Insulinompatienten betrug durchschnittlich $21,8 \pm 24,5$ μ U/ml gegenüber einer durchschnittlichen Insulinkonzentration von $4,4 \pm 3,3$ μ U/ml der Vergleichsgruppe ($p < 0,0001$). Gleichzeitig wurde bei den Patienten mit Insulinom eine durchschnittliche C-Peptid-Konzentration von $3,4 \pm 2,4$ ng/ml, bei den Patienten ohne Insulinom eine durchschnittliche C-Peptid-Konzentration von $1,2 \pm 0,9$ ng/ml gemessen ($p < 0,0001$). Während der 72-h-Hungertest bei den Patienten mit Insulinom bereits nach durchschnittlich 16 ± 12 Stunden abgebrochen wurde, lag der durchschnittliche Zeitpunkt des Abbruchs bei den gesunden Patienten bei 67 ± 13 Stunden ($p < 0,0001$) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Basischarakteristika und Daten zum Ende des 72-h-Hungertests der Patienten mit vollständigem 72-h-Hungertest

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n (% männlich)	23 (26,1%)	81 (23,5%)	
Alter (Jahre)	55 ± 16	42 ± 14	0,0007
Gewicht (kg)	75,1 ± 12,7	75,4 ± 19,3	0,64
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 2,8	26,1 ± 6,2	0,57
Ende des 72-h-Hungertests			
Blutglukosekonzentration (mg/dl)	36 ± 6	63 ± 13	0,0023
Korrespondierende Insulinkonzentration (µU/ml)	21,8 ± 24,5	4,4 ± 3,3	< 0,0001
Korrespondierende C-Peptid-Konzentration (ng/ml)*	3,4 ± 2,4	1,2 ± 0,9	< 0,0001
Zeitpunkt des Abbruchs (h)	16 ± 12	67 ± 13	< 0,0001

Daten sind angegeben als n (%) und Mittelwert ± Standardabweichung; n = Anzahl, BMI = *Body-Mass-Index*, h = Stunden

Um weitere Informationen über die Glukose-Insulin-Homöostase bei Patienten mit und ohne Insulinom zu erhalten und auch hier eventuelle Unterschiede als diagnostischen Ansatzpunkt feststellen zu können, wurde zusätzlich der HOMA-Index herangezogen. So wurde für die Vergleichsgruppen jeweils der HOMA-IR zur Beurteilung der Insulinresistenz und der HOMA-Beta zur Beurteilung der Betazellfunktion zum Ende des 72-h-Hungertests bestimmt sowie auf Unterschiede hin überprüft. Neben den üblichen Berechnungen aus Nüchtern-Insulinspiegel (mU/l) und Nüchternglukosespiegel (mg/dl) wurden die Indizes jeweils auch unter Berücksichtigung des C-Peptids anstelle des Insulins berechnet.

Bezüglich der Einbeziehung des C-Peptids in die Analysen ist anzumerken, dass nur bei 101 und nicht bei allen 104 Patienten die C-Peptid-Konzentration bestimmt wurde. Von den 101 Patienten hatten 23 Patienten ein Insulinom und 78 Patienten kein Insulinom.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 25 dargestellt, wobei bei dem HOMA-IR jeweils der berechnete Logarithmus angegeben ist. Sowohl berechneter HOMA-IR als auch HOMA-Beta unterschieden sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Insulinom (alle p-Werte < 0,05). Gleiches ergab sich für die Version unter Berücksichtigung des C-Peptids.

Aufgrund der Signifikanz dieser Ergebnisse wurden die HOMA-Indizes nach dem gleichen Schema zusätzlich auf die Untersuchungsdaten zu Beginn des Hungertests angewandt (Tabelle 26). Hier lagen die bestimmte venöse Glukose- und Insulinkonzentration von insgesamt 71 Patienten vor. Bei 66 Patienten wurde zudem die C-Peptid-Konzentration

bestimmt. 13 Patienten hatten ein Insulinom. Während sich der HOMA-IR zwischen Patienten mit und ohne Insulinom nicht unterschied, wiesen die Patienten mit Insulinom zu Beginn des 72-h-Hungertests einen signifikant höheren HOMA-Beta auf als die Patienten ohne Insulinom ($p = 0,0054$ bzw. $p = 0,0033$ unter Einbeziehung des C-Peptids).

Tabelle 25: HOMA zum Ende des 72-h-Hungertests

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n	23	81	
HOMA zum Ende des 72-h-Hungertests			
HOMA-IR	$0,3 \pm 1,0$	$-0,9 \pm 0,9$	< 0,0001
HOMA-IR (C-Peptid)*	$0,3 \pm 0,8$	$-0,5 \pm 0,6$	< 0,0001
HOMA-Beta	1278 ± 1145	135 ± 62	0,0006
HOMA-Beta (C-Peptid)*	1174 ± 804	180 ± 93	< 0,0001

Daten sind angegeben als n und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; n = Anzahl, HOMA = *Homeostasis Model Assessment*, h = Stunden, HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, HOMA-Beta = *Homeostasis Model Assessment of beta cell function*; *n=101 (23 Patienten mit Insulinom und 78 Patienten ohne Insulinom); HOMA-IR: Angabe der logarithmierten Werte

Tabelle 26: HOMA zum Beginn des 72-h-Hungertests

	Patienten mit Insulinom	Patienten ohne Insulinom	p-Wert
n	13	58	
HOMA zum Beginn des 72-h-Hungertests			
HOMA-IR	$0,5 \pm 1,0$	$0,05 \pm 0,7$	0,0693
HOMA-IR (C-Peptid)*	$0,5 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,4$	0,4215
HOMA-Beta	488 ± 393	115 ± 48	0,0054
HOMA-Beta (C-Peptid)*	433 ± 271	136 ± 37	0,0033

Daten sind angegeben als n und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; n = Anzahl, HOMA = *Homeostasis Model Assessment*, h = Stunden, HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, HOMA-Beta = *Homeostasis Model Assessment of beta cell function*; *n=66 (13 Patienten mit Insulinom und 53 Patienten ohne Insulinom); HOMA-IR: Angabe der logarithmierten Werte

Da sich der 72-h-Hungertest auf die Leitlinienkriterien der ENETS/NANETS und der *Endocrine Society* zur Diagnose eines Insulinoms stützt, wurden diese hinsichtlich ihrer diagnostischen Präzision auf die hier untersuchte Patientenkohorte angewandt. Die Berechnungen von Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Präzision, PPV, NPV und Youden-Index erfolgten einmal für die 104 Patienten mit ermittelter Blutglukose- und Insulinkonzentration und einmal für die 101 Patienten mit ermittelter Blutglukose- und C-Peptid-Konzentration zum Ende des 72-h-Hungertests. Die Ergebnisse inklusive Angabe der 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle lassen sich der Tabelle 27 entnehmen.

Insgesamt konnte bei Anwendung der Leitlinienkriterien der *Endocrine Society* jeweils eine höhere Sensitivität erreicht werden. Diese lag bei der Kohorte mit 104 Patienten bei 0,91 (0,72-0,99) und bei den 101 Patienten bei 0,96 (0,78-1,00). Bezogen auf die Spezifität hingegen war diese mit 1,00 (0,96-1,00) bei den 104 Patienten und mit 0,99 (0,93-1,00) bei den 101 Patienten bei Anwendung der Kriterien der ENETS/NANETS höher.

Tabelle 27: Diagnostische Präzision der aktuellen Leitlinien zur Diagnose eines Insulinoms

	Blutglukose und Insulin		Blutglukose und C-Peptid	
	ENETS/NANETS	Endocrine Society	ENETS/NANETS	Endocrine Society
n	104	104	101	101
Sensitivität	0,74 (0,52-0,90)	0,91 (0,72-0,99)	0,83 (0,61-0,95)	0,96 (0,78-1,00)
Spezifität	1,00 (0,96-1,00)	0,85 (0,76-0,92)	0,99 (0,93-1,00)	0,83 (0,73-0,91)
Präzision*	0,94 (0,88-0,98)	0,87 (0,78-0,92)	0,95 (0,89-0,98)	0,86 (0,78-0,92)
PPV	1,00 (0,80-1,00)	0,64 (0,45-0,80)	0,95 (0,75-1,00)	0,63 (0,45-0,79)
NPV	0,93 (0,86-0,97)	0,97 (0,90-1,00)	0,95 (0,88-0,99)	0,98 (0,92-1,00)
Youden-Index	0,74	0,76	0,82	0,79

Daten sind angegeben als n = Anzahl und 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle;
 *Diagnostische Präzision, ENETS = *European Neuroendocrine Tumor Society*, NANETS = *North American Neuroendocrine Tumor Society*, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1

Neben den Leitlinienkriterien existieren unterschiedliche Insulin-Glukose-*Ratios*, welche im Rahmen dieser Promotionsarbeit hinsichtlich ihres Stellenwerts in der Insulinomdiagnostik überprüft wurden. Dafür wurden, analog zur Untersuchung der Leitlinienkriterien, Sensitivität, Spezifität, diagnostische Präzision, PPV, NPV und Youden-Index der Insulin-Glukose-*Ratios* nach Wiesli *et al.* (2002), Quinkler *et al.* (2007), Nauck und Meier (2012; *simple* und *amended*) und die C-Peptid-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier bestimmt. Die *Ratios* stützen sich dabei auf unterschiedliche Grenzwerte zum Ende des Hungertests, welche neben den anderen Ergebnissen in Tabelle 28 dargestellt sind. Zusammenfassend ergab sich die höchste Sensitivität von 0,96 (0,78-1,00) und Spezifität von 0,99 (0,93-1,00) bei der *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier mit einem definierten Grenzwert von > 53,6 pmol/l / mmol/l.

Tabelle 28: Diagnostische Präzision unterschiedlicher Insulin-Glukose-Ratios und einer C-Peptid-Glukose-Ratio

	Wiesli <i>et al.</i> (2002)	Quinkler <i>et al.</i> (2007)	Nauck und Meier (2012) - <i>simple</i>	Nauck und Meier (2012) - <i>amended</i>	Nauck und Meier (2012) – C-Peptid- Glukose*
Grenz- werte	≥ 30,0 pmol/l / mmol/l	≥ 60,0 pmol/l / mmol/l	> 32,2 pmol/l / mmol/l	> 53,6 pmol/l / mmol/l	> 0,24 nmol/l / mmol/l
Sensitivität	0,70 (0,47-0,87)	0,39 (0,20-0,61)	0,65 (0,43-0,84)	0,96 (0,78-1,00)	0,74 (0,52-0,90)
Spezifität	1,00 (0,96-1,00)	1,00 (0,96-1,00)	1,00 (0,96-1,00)	0,99 (0,93-1,00)	0,95 (0,87-0,99)
Präzision*	0,93 (0,87-0,97)	0,87 (0,78-0,92)	0,92 (0,85-0,97)	0,98 (0,93-1,00)	0,90 (0,83-0,95)
PPV	1,00 (0,79-1,00)	1,00 (0,66-1,00)	1,00 (0,78-1,00)	0,96 (0,78-1,00)	0,81 (0,58-0,95)
NPV	0,92 (0,84-0,97)	0,85 (0,77-0,92)	0,91 (0,83-0,96)	0,99 (0,93-1,00)	0,93 (0,84-0,97)
Youden- Index	0,70	0,39	0,65	0,95	0,69

Daten sind angegeben als 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle; *Diagnostische Präzision; PPV = positiver prädiktiver Wert; NPV = negativer prädiktiver Wert; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1; *n=101 (23 Patienten mit Insulinom und 78 Patienten ohne Insulinom)

Bezogen auf die zuvor ermittelten Ergebnisse stellte sich auf Grundlage der in dieser Promotionsarbeit untersuchten Patientenkohorte die Frage, ob es Indizes gibt, die eine bessere Sensitivität und Spezifität im 72-h-Hungertest liefern. Dafür wurden in einem ersten Schritt die Grenzwerte von Glukose und Insulin zum Ende des Hungertests ermittelt, deren Kombination eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und Insulinom erlaubt. So ergab sich bei einem Grenzwert von < 49 mg/dl für die Blutglukose- (*Cutoff* BG) und von > 1,3 µU/ml für die korrespondierende Insulinkonzentration (*Cutoff* Insulin) eine Sensitivität von 1,00 (0,85-1,99), eine Spezifität von 0,94 (0,86-0,98) und ein Youden-Index von 0,94 (Tabelle 29).

Tabelle 29: Testung von Glukose- und korrespondierenden Insulinwerten zum Ende des Hungertests hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Youden-Index (n=104)

Cutoff BG (mg/dl)	Cutoff Insulin (μ U/ml)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
< 49	> 1,3	1,00 (0,85-1,00)	0,94 (0,86-0,98)	0,94

Sensitivität und Spezifität sind angegeben als 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle; BG = Blutglukose; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1

Gleiches wurde für die Kombination aus Glukose und C-Peptid anstelle des Insulins ermittelt (Tabelle 30). Bei einem Grenzwert von < 49 mg/dl für die Glukose- (*Cutoff* BG) und von > 0,35 ng/ml für die korrespondierende C-Peptid-Konzentration (*Cutoff* C-Peptid) ergab sich eine Sensitivität von 1,00 (0,85-1,00), eine Spezifität von 0,90 (0,81-0,95) und ein Youden-Index von 0,90. Da ein Grenzwert für die C-Peptid-Konzentration von > 35 ng/ml aufgrund der begrenzten Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Insulinom unter klinischen Gesichtspunkten allerdings nicht so viel Sinn ergeben würde, erfolgte eine erneute Berechnung zugunsten des optimalen Schwellenwerts. Mit Grenzwerten von < 50 mg/dl für die Glukose- (*Cutoff* BG) und von > 0,79 ng/ml für die korrespondierende C-Peptid-Konzentration (*Cutoff* C-Peptid) konnte bei einer Sensitivität von 0,96 (0,78-1,00) und einer Spezifität von 0,97 (0,91-1,00) ein Youden-Index von 0,93 erreicht werden.

Tabelle 30: Testung von Glukose- und korrespondierenden C-Peptid-Werten zum Ende des Hungertests hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Youden-Index (n=101)

Cutoff BG (mg/dl)	Cutoff C-Peptid (ng/ml)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
< 50	> 0,79	0,96 (0,78-1,00)	0,97 (0,91-1,00)	0,93
< 49	> 0,35	1,00 (0,85-1,00)	0,90 (0,81-0,95)	0,90

Sensitivität und Spezifität sind angegeben als 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle; BG = Blutglukose; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1

Entsprechend des vorherigen Prozederes erfolgte die Berechnung der Grenzwerte für die Insulin-Glukose-*Ratio* und für die C-Peptid-Glukose-*Ratio* einmal zugunsten der Sensitivität und einmal zugunsten des Youden-Index (optimaler Schwellenwert). Die ausführlichen Ergebnisse sind in Tabelle 31 zusammengestellt. Für die Insulin-Glukose-*Ratio* ergab sich bei einem Grenzwert (*Cutoff*) von > 18,07 μ U/ml / mg/dl ein Youden-Index von 0,81. Die Sensitivität betrug 0,87 (0,66-0,97), die Spezifität 0,94 (0,86-0,98). Um eine 100%ige Sensitivität zu erreichen, läge der Grenzwert bei > 4,4 μ U/ml / mg/dl. Der Youden-Index würde in diesem Fall allerdings lediglich 0,25 betragen. Für die C-Peptid-Glukose-*Ratio* ergab sich bei einem Grenzwert (*Cutoff*) von > 0,18 ng/ml / mg/dl ein Youden-Index von 0,78, während die Sensitivität bei 0,91 (0,72-0,99) und die Spezifität bei 0,87 (0,78-0,94)

lag. Bei einem Grenzwert von $> 0,0605$ ng/ml / mg/dl könnte eine Sensitivität von 1,00 (0,85-1,00) erzielt werden. Gleichzeitig ergäbe sich eine Spezifität von 0,18 (0,10-0,28) und ein Youden-Index von 0,18.

Verglichen mit der *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier (2012) konnte in dieser Testung der Insulin-Glukose-*Ratio* keine höhere Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Anderes lässt sich für die hier getestete C-Peptid-Glukose-*Ratio* festhalten, welche eine höhere Sensitivität und einen höheren Youden-Index aufweist als die C-Peptid-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier (2012).

Tabelle 31: Testung der Insulin-Glukose- und C-Peptid-Glukose-*Ratio* zum Ende des Hungertests

	<i>Cutoff</i>	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Insulin-Glukose- <i>Ratio</i>	$> 18,07$	0,87 (0,66-0,97)	0,94 (0,86-0,98)	0,81
	$> 4,44$	1,00 (0,85-1,00)	0,25 (0,16-0,36)	0,25
C-Peptid-Glukose- <i>Ratio</i> *	$> 0,18$	0,91 (0,72-0,99)	0,87 (0,78-0,94)	0,78
	$> 0,0605$	1,00 (0,85-1,00)	0,18 (0,10-0,28)	0,18

Sensitivität und Spezifität sind angegeben als 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1; *n=101 (23 Patienten mit Insulinom und 78 Patienten ohne Insulinom)

Da der HOMA-Index zur Abschätzung der Betazellfunktion und der Insulinresistenz in der Diabetologie weit verbreitet ist, in der Insulinomdiagnostik bisher jedoch nicht angewendet wird, stellte sich die Frage, ob HOMA-IR und HOMA-Beta neben den bereits bestehenden Leitlinienkriterien und Insulin-Glukose- bzw. C-Peptid-Glukose-*Ratios* nicht eine Rolle in der Diagnostik von Insulinomen einnehmen könnten. Die Bestimmung von HOMA-IR und HOMA-Beta zum Ende des Hungertests zeigte bereits signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Insulinom (alle $p < 0,05$).

Um den Stellenwert der Leitlinienkriterien und der Insulin- (bzw. C-Peptid-) Glukose-*Ratios* mit den HOMA-Indizes zum Ende des 72-h-Hungertests zu vergleichen, wurde nach dem gleichen Schema wie in den vorherigen Abschnitten vorgegangen. Letztlich ergab sich für die Testung des HOMA-IR ein Grenzwert von $> 1,165$ a.u. bei einer Sensitivität von 0,65 (0,43-0,84) und einer Spezifität von 0,90 (0,81-0,96). Für die C-Peptid-Variante des HOMA-IR ergab sich ein Grenzwert von $> 1,471$ a.u. bei einer Sensitivität von 0,61 (0,39-0,80) und einer Spezifität von 0,90 (0,81-0,95). Der Vollständigkeit halber sind die Ergebnisse der Grenzwerte zum Erreichen einer 100%igen Sensitivität wie die anderen Ergebnisse dieser Untersuchung in Tabelle 32 aufgeführt. Mit einer Spezifität von 0,11 (0,05-0,20) bzw. 0,03 für die C-Peptid-Version (0,01-0,09) handelt es sich hierbei allerdings um keine optimalen Schwellenwerte von klinischer Relevanz.

Die Bestimmung des HOMA-Beta als Indikator für die Insulinsekretion zum Ende des Hungertests erreichte bei einem gewählten Grenzwert von > 253 a.u. eine Sensitivität von

0,96 (0,78-1,00) und eine Spezifität von 0,97 (0,91-1,00). Bei einem Grenzwert von > 174 *a.u.* lag die Sensitivität zwar bei 1,00 (0,85-1,00), die Spezifität aber nur bei 0,74 (0,63-0,83). In der Version des HOMA-Beta unter Einbeziehung des C-Peptids wurde zugunsten des optimalen Schwellenwerts ein Grenzwert von > 270 *a.u.* gewählt. Hier betrug die Sensitivität 0,96 (0,78-1,00) und die Spezifität 0,96 (0,89-0,99). Zugunsten einer 100%igen Sensitivität lag der Grenzwert mit einer Spezifität von 0,87 (0,78-0,94) bei > 224 *a.u.*.

Tabelle 32: Testung der HOMA-Werte zum Ende des Hungertests

	<i>Cutoff</i>	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
HOMA-IR	$> 1,165$	0,65 (0,43-0,84)	0,90 (0,81-0,96)	0,55
	$> 0,147$	1,00 (0,85-1,00)	0,11 (0,05-0,20)	0,11
HOMA-IR (C-Peptid)*	$> 1,471$	0,61 (0,39-0,80)	0,90 (0,81-0,95)	0,51
	$> 0,21$	1,00 (0,85-1,00)	0,03 (0,01-0,09)	0,03
HOMA-Beta	> 253	0,96 (0,78-1,00)	0,97 (0,91-1,00)	0,93
	> 174	1,00 (0,85-1,00)	0,74 (0,63-0,83)	0,74
HOMA-Beta (C-Peptid)*	> 270	0,96 (0,78-1,00)	0,96 (0,89-0,99)	0,92
	> 224	1,00 (0,85-1,00)	0,87 (0,78-0,94)	0,87

Sensitivität und Spezifität sind angegeben als 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, HOMA-Beta = *Homeostasis Model Assessment of beta cell function*; Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1; *n=101 (23 Patienten mit Insulinom und 78 Patienten ohne Insulinom)

4 Diskussion und Schlussfolgerung

4.1 Stellenwert von oGTT und MMT in der Insulinomdiagnostik

Der 72-h-Hungertest gilt als Goldstandard in der Diagnostik eines Insulinoms. Der Test ist jedoch sehr aufwendig, fordert viele Ressourcen und ist insbesondere für den Patienten eine große Belastung. Es gab schon mehrere Ansätze, den 72-h-Hungertest patientengerecht zu optimieren. Beispielsweise wurde der Frage nachgegangen, ob der Test auf 48 Stunden verkürzt werden könne (13, 16).

In einer retrospektiven monozentrischen Studie der *Charité* in Berlin kamen Quinkler *et al.* zu der Schlussfolgerung, dass eine Fastenperiode über 48 Stunden nicht nötig sei (13). Allein 22 von 23 der Patienten mit Insulinom (95,7%) wurden aufgrund von neuroglukopenischen Symptomen innerhalb der 48 Stunden auffällig (13). In einer größeren Studie mit 127 Patienten mit Insulinom kamen Hirshberg *et al.* zu ähnlichen Ergebnissen (16). Hier wurde der Test bei 120 der 127 Patienten mit Insulinom (94,5%) aufgrund einer Hypoglykämie spätestens nach 48 Stunden beendet. Zusammen mit der Bestimmung von Insulin und Proinsulin könne die Diagnose eines Insulinoms innerhalb von 48 Stunden gestellt werden, sodass der 72-h-Hungertest Hirshberg *et al.* nach ersetzt werden könne (16).

Einer Studie von Felício *et al.* nach reiche es zur Diagnose eines endogenen Hyperinsulinismus in den meisten Fällen sogar aus, wenn an drei aufeinanderfolgenden Tagen ein 12-h-Mini-Fastentest inklusive Bestimmung von Blutglukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentration stattfände (26).

Dem gegenüber belegen andere Studie weiterhin die Notwendigkeit der Durchführung des 72-h-Hungertest. In einer Studie der Mayo-Klinik konnten nach 48 Stunden lediglich 93%, nach 72 Stunden 99% der Patienten mit Insulinom diagnostiziert werden (27). Ein Review von de Herder *et al.* bestätigt, dass mehr als 95% der Fälle mit Hilfe des 72-Hungertests detektiert werden können (28).

Derzeitiger Stand bleibt somit, dass bei hochgradigem Verdacht auf ein Insulinom nicht auf den 72-h-Hungertest verzichtet werden kann. Da dem 72-h-Hungertest aus differentialdiagnostischen Aspekten jedoch häufig ein oGTT oder MMT vorausgeht (13), wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit u.a. der Frage nachgegangen, welchen Stellenwert oGTT und MMT bei der Diagnostik eines Insulinoms einnehmen und ob diese zusätzlichen metabolischen Untersuchungen eventuell als Screeningverfahren dienen können. Wären oGTT und MMT geeignet, eine Aussage darüber treffen zu können, ob ein Insulinom vorliegt oder nicht, könnte der 72-h-Hungertest nur noch bei den Patienten mit auffälligen Testergebnissen eingesetzt werden. Dies wäre ein Ansatz, um Patienten und Kliniken ohne Einschränkungen in der Diagnosestellung zu entlasten.

Tatsächlich zeigte sich, dass sich sowohl bei dem verlängerten oGTT als auch bei dem MMT die gemessenen Blutglukosekonzentrationen zu Testbeginn (0 Minuten) und Testende (360 Minuten) zwischen Patienten mit und ohne Insulinom signifikant unterschieden. Gleiches ergab sich bei der Auswertung der Datensätze des oGTT mit dem gewählten Endzeitpunkt

300 Minuten. Bei den korrespondierenden Insulinkonzentrationen konnte jeweils zu keinem Testzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden. Einzig bei einem Datensatz lag die Abweichung vor, dass sich die gemessene Blutglukosekonzentration nur zu Testbeginn (0 Minuten) zwischen den Vergleichsgruppen signifikant unterschied. Grund für die Abweichung ist am wahrscheinlichsten, dass in diesem Datensatz lediglich 13 Patienten eingeschlossen waren. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass es Untersuchungsergebnisse von möglichst vielen Patienten bedarf, um aussagekräftige Schlussfolgerungen über den Stellenwert von oGTT und MMT in der Insulinomdiagnostik ziehen zu können. Dies ist bei den vorliegenden Datensätzen des MMT mit nur zwei Probanden mit diagnostiziertem Insulinom nicht der Fall. So konnte der MMT trotz des Nachweises eines signifikanten Unterschieds des Glukoseverlaufs zwischen Patienten mit und ohne Insulinom in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt werden und der Stellenwert des MMT in der Insulinomdiagnostik bleibt zu diesem Zeitpunkt offen. Bezüglich der Ergebnisse der gemessenen Insulinkonzentrationen lässt sich vermuten, dass der Insulinverlauf während oGTT und MMT keinen Stellenwert in der Insulinomdiagnostik einnimmt und zu vernachlässigen ist. Diese Schlussfolgerung wäre jedoch mit einer größeren als der in dieser Arbeit vorliegenden Patientenkohorte zu überprüfen.

Mithilfe logistischer Regression sowie Berechnung von Sensitivität, Spezifität und Youden-Index wurde in dieser Arbeit im Weiteren der Frage nachgegangen, ob die Durchführung eines oGTT gegenüber der alleinigen Bestimmung der Plasmaglukose im Nüchternzustand überhaupt einen zusätzlichen Nutzen in der Insulinomdiagnostik bringt. Schließlich konnte bereits zu Testbeginn von oGTT und MMT ein signifikanter Unterschied der Blutglukosekonzentrationen zwischen Patienten mit und ohne Insulinom nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl ein normaler oGTT (120 Minuten) als auch ein verlängerter oGTT (300 Minuten) keine zusätzlichen Informationen oder eine höhere Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnostik eines Insulinoms lieferten als der Nüchternglukosewert. Ausgehend von den ausgewerteten Daten der Patienten aus der Gesamtkohorte mit vollständig dokumentiertem verlängerten oGTT (300 Minuten) lässt sich schlussfolgern, dass es sinnvoll wäre, bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf ein Insulinom die Blutglukosekonzentration im nüchternen Zustand zu bestimmen, da diese einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Insulinoms liefern kann. Nämlich ergab sich hier bei einem ermittelten Grenzwert von $< 74 \text{ mg/dl}$ eine Sensitivität von 1,00 (0,72-1,00), eine Spezifität von 0,95 (0,84-0,99) und ein Youden-Index von 0,95. Allerdings sind die Differenzialdiagnosen zu bedenken, bei denen es im Nüchternzustand ebenfalls zu Abfällen der Blutglukose kommt. Die Bestimmung einer auffällig niedrigen Blutglukosekonzentration ersetzt also keinesfalls die Durchführung weiterer diagnostischen Tests, insbesondere des 72-h-Hungertests.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen anderer Studien, fällt insgesamt auf, dass die Frage des Stellenwerts von oGTT und MMT in der Insulinomdiagnostik wenig untersucht ist. Eine systematische Übersichtsarbeit von Chandra *et al.* aus dem Jahr 2024 fasst den

Forschungsstand bezüglich des diagnostischen Nutzens des oGTT in der Insulinomdiagnostik zusammen (29). Dabei wurden zwei Fall-Kontroll-Studien berücksichtigt (30, 31), welche beide zu dem Ergebnis kamen, dass die kombinierte Bestimmung der Insulin- und C-Peptid-Konzentration während des oGTT eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie einen hohen positiven und negativen prädiktiven Wert erreichte (29).

In der Fall-Kontroll-Studie von Liao *et al.* wurde bei 79 Patienten (37 Patienten mit Insulinom und 42 Patienten mit Hypoglykämie anderer Ursache) ein 3-h-oGTT durchgeführt und die HbA1c-, Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen gemessen (30). Im Anschluss wurde die jeweilige Insulin- und C-Peptid-*Ratio* zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3 Stunden nach Testbeginn bestimmt und mit den Werten zu Testbeginn verglichen. Ergebnis der Studie war, dass sich einerseits die HbA1c-, Nüchternglukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen zwischen den Gruppen signifikant unterschieden ($p < 0,05$), andererseits die 2-h/0-h Insulin-*Ratio* und die 1-h/0-h C-Peptid-*Ratio* eine hohe diagnostische Effizienz in der Diagnose eines Insulinoms aufwies (30). Die 2-h/0-h Insulin-*Ratio* kombiniert mit der 1-h/0-h C-Peptid-*Ratio* wies die höchste diagnostische Genauigkeit auf (Sensitivität 86.5%, Spezifität 95.2%, PPV 94,1%, NPV 88,9%, AUC 0,97) (30).

Verglichen mit den in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnissen liegt die Gemeinsamkeit in der signifikanten Unterscheidung der Nüchternglukosekonzentration, welche in der Studie von Liao *et al.* allerdings keine weitere Berücksichtigung findet. So liegen bei Liao *et al.* der Schwerpunkt auf der Bestimmung des Insulins und C-Peptids sowie deren *Ratios*, wobei sich in dieser Arbeit die Insulinkonzentration zwischen Patienten mit und ohne Insulinom nicht signifikant unterschied und bei zu wenig Patienten die C-Peptid-Konzentration während des oGTT dokumentiert wurde, sodass hier keine weiteren Untersuchungen durchgeführt wurden. Laut Chandra *et al.* lag eine Stärke der Studie von Liao *et al.* darin, dass der diagnostische Nutzen der Kombination aus 2-h/0-h Insulin-*Ratio* und 1-h/0-h C-Peptid-*Ratio* mit dem des 72-h-Hungertest als Referenzstandard verglichen wurde (29). Solch ein Vergleich hat in dieser Arbeit nicht stattgefunden. Dafür wurde der Glukoseverlauf während verlängertem oGTT näher untersucht sowie der 72-h-Hungertest mit vielfältigen Untersuchungen ausgewertet.

Eine andere Fall-Kontroll-Studie von Li *et al.* mit 27 eingeschlossenen Patienten (15 Patienten mit Insulinom, 12 Patienten mit reaktiver Hypoglykämie) untersuchte den Nutzen von Insulin-Glukose- und C-Peptid-Glukose-*Ratios* während eines 5-Stunden-oGTT zur Diagnose eines Insulinoms sowie deren optimalen Grenzwerte (31). Dafür wurden ähnlich wie in dieser Promotionsarbeit Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen während des Verlaufs eines verlängerten oGTT gemessen und zwischen den Patienten mit und ohne Insulinom miteinander verglichen. Beide Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Konzentrationen nur zu Testbeginn (Nüchternwert) und nach 5 Stunden signifikant voneinander unterschieden. Während dies in dieser Promotionsarbeit nur für die Blutglukose zutraf, konnte dies in der Arbeit von Li *et al.* auch für die Insulin- und C-Peptid-

Konzentrationen nachgewiesen werden. Vergleicht man diese Ergebnisse zusätzlich mit der Studie von Liao *et al.* zeigt sich, dass sich die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen auch zu anderen Zeitpunkten voneinander unterscheiden und die Ergebnisse somit heterogen sind und sich nicht verallgemeinern lassen. Abschließend kamen Li *et al.* zu dem Schluss, dass die Kombination einer Insulin-Glukose-*Ratio* nach 5 Stunden höher als 20,45 pmol/mmol und einer C-Peptid-Glukose-*Ratio* zu Testbeginn (Zeitpunkt 0 Stunden) kleiner als 0,19 nmol/mmol die höchste Spezifität (83,3%) und Sensitivität (100%) in Bezug auf die Diagnose eines Insulinoms aufwies (AUC 0,94, PPV 88,2%, NPV 100%) (31).

Während in dieser Arbeit kein zusätzlicher als ein differentialdiagnostischer Nutzen des oGTT in der Insulinomdiagnostik nachgewiesen werden konnte, kamen sowohl Liao *et al.* als auch Li *et al.* zu dem Schluss, dass der oGTT einen guten diagnostischen Nutzen zur Identifizierung von Insulinompatienten haben kann (29). Auch weitere Studien belegen, dass es sinnvoll ist, den oGTT bei Verdacht auf ein Insulinom durchzuführen. So wurde beispielsweise in einem klinischen Fallbericht von Kar *et al.* von zwei Patienten berichtet, bei welchen der 72-h-Hungertest unauffällig war, während eine durch Hyperinsulinismus induzierte Hypoglykämie in einem verlängerten oGTT offensichtlich wurde (32). Dabei sei ein verlängerter oGTT von fünfständiger Dauer gegenüber einem kürzeren oGTT besser geeignet, eine Hypoglykämie zu erfassen (31, 33). Wang *et al.* identifizierten in ihrer Studie mit Hilfe der Auswertung des oGTT wiederum fünf Faktoren, welche Hinweise auf das Vorliegen eines Insulinoms liefern können (34). Dazu gehören ein höherer BMI, ein niedriger HbA1c sowie eine erhöhte 0-h-C-Peptid-Konzentration und erniedrigte 0-h-Plasmaglukose- und 1-h-Plasmaglukose-Konzentrationen während eines oGTT (34).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz ähnlicher Untersuchungsmethoden unterschiedliche Ergebnisse inklusive unterschiedlicher optimaler Grenzwerte erzielt wurden. Zusammen mit den Ergebnissen dieser Promotionsarbeit zeigt sich, dass nicht ein einziger Test wie die Bestimmung der (Nüchtern)Blutglukose-, Insulin- oder C-Peptid-Konzentrationen im Blut oder die Bestimmung einer oder mehrerer *Ratios* sowie deren Grenzwerte ausreicht, um den 72-h-Hungertest als Goldstandard zu ersetzen. Vielmehr handelt es sich um ein zusätzliches Diagnostikum, das in Kombination mit allen erhobenen Befunden nützlich sein kann. Zudem ist die Aussagekraft über den diagnostischen Nutzen des oGTT in Bezug auf die Diagnose eines Insulinoms durch die dünne Studienlage sowie mehrerer Limitationen der Studien wie beispielsweise zu wenig Patientendaten und niedrigem Evidenzgrad der Studien begrenzt, sodass weitere Forschung nötig ist (29). Gleiches gilt für den MMT, welcher auf Grund einer zu geringen Anzahl an Probanden in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt werden konnte und auch in der Literatur kaum im Zusammenhang mit der Insulinomdiagnostik auftaucht.

4.2 Stellenwert unterschiedlicher Insulin-Glukose-*Ratios* verglichen mit den Leitlinienkriterien

Der ausschlaggebende Nachweis eines abfallenden Blutglukosespiegels bei ausbleibender Insulinsuppression bei Patienten mit Insulinom konnte auch bei der in dieser Arbeit

untersuchten Patientenkohorte von 104 Patienten (23 Patienten mit Insulinom) mit vollständigem Hungertest nachgewiesen werden. So lag die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der Patienten mit Insulinom zum Ende des 72-h-Hungertests oder bei Testabbruch bei 36 ± 6 mg/dl und die der Patienten ohne Insulinom bei 63 ± 13 mg/dl ($p = 0,0023$). Die korrespondierende Insulinkonzentration der Insulinompatienten betrug durchschnittlich $21,8 \pm 24,5$ μ U/ml gegenüber einer durchschnittlichen Insulinkonzentration von $4,4 \pm 3,3$ μ U/ml der Vergleichsgruppe ($p < 0,0001$). Gleichzeitig wurde bei den Patienten mit Insulinom eine durchschnittliche C-Peptid-Konzentration von $3,4 \pm 2,4$ ng/ml und bei den Patienten ohne Insulinom eine durchschnittliche C-Peptid-Konzentration von $1,2 \pm 0,9$ ng/ml gemessen ($p < 0,0001$). Während der 72-h-Hungertest bei den Patienten mit Insulinom bereits nach durchschnittlich 16 ± 12 h abgebrochen wurde, lag der durchschnittliche Zeitpunkt des Abbruchs bei den gesunden Patienten bei 67 ± 13 h ($p < 0,0001$). Diese signifikanten Ergebnisse decken sich bei leichten Unterschieden in der Datenanalyse mit denen zahlreicher anderer Studien (14, 25, 35). Ähnlich wie in der Studie von Nauck und Meier mit 114 eingeschlossenen Patienten (49 Patienten mit Insulinom) waren hier die Parameter Blutglukose, Insulin und C-Peptid bei Testende sowie der Zeitpunkt eines eventuellen Testabbruchs von Interesse (14). Während sich die Daten von Nauck and Meier jedoch auf einen 48-h-Hungertest beziehen (14), wurden in der vorliegenden Untersuchung die Daten zum Ende eines 72-h-Hungertests ausgewertet. In einer anderen Studie von Dauben *et al.* wurden beispielsweise wiederum die Daten zum Zeitpunkt der niedrigsten während eines 72-h-Hungertests gemessenen Glukose- und korrespondierenden Insulinkonzentration ausgewertet (25). Das C-Peptid wurde dabei nicht erfasst (25).

Bezogen auf die Untersuchung der diagnostischen Präzision der Leitlinien wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit sowohl auf die Leitlinien der ENETS/NANETS als auch auf die der *Endocrine Society* Bezug genommen. Zusätzlich wurde neben der Blutglukose- und korrespondierenden Insulinkonzentration auch die korrespondierende C-Peptid-Konzentration anstelle des Insulins berücksichtigt, welche bei 101 der 104 Patienten dokumentiert war. Grund hierfür war einerseits, dass eine erhöhte C-Peptid-Konzentration laut Leitlinien eins der Kriterien zur Diagnose eines Insulinoms ist (9, 11). Andererseits bietet dessen zusätzliche Bestimmung nachgewiesenermaßen einige Vorteile gegenüber der Messung der Insulin-Konzentration (14, 24, 36). Nämlich besitzt das C-Peptid eine längere Halbwertszeit und unterliegt keinen kurzzeitigen Schwankungen der Hormonsynthese, sodass die Messung des C-Peptids als verlässlicher gilt (37). Zudem sind bei der Bestimmung des Insulins mögliche Einflüsse wie Hämolyse (38), die Abhängigkeit vom Proinsulin (37), endogene Insulin-Antikörper (39), exogene Insulingaben (40) sowie die Messmethode selbst (41) zu bedenken. So unterscheiden sich die gemessenen Insulinkonzentrationen je nach verwendeter Messmethode (12, 13), was bei einem Vergleich verschiedener Studien zu berücksichtigen ist und Insulin-Assays in Zukunft bestenfalls zu standardisieren sind (41). Daraus folgt, dass das Insulin für eine aussagekräftige Diagnostik am besten in Kombination mit dem C-Peptid und weiterer Parameter bestimmt werden sollte

(37). So werden in den Leitlinien der ENETS/NANETS und der *Endocrine Society* zusätzlich ein erhöhtes Proinsulin, ein erniedrigter beta-Hydroxybutyratspiegel und die Abwesenheit von Sulfonylharnstoffen und deren Metaboliten im Plasma und/oder Urin als Kriterien zur Diagnose eines Insulinoms aufgeführt (2, 3, 10). Als weitere Kriterien der *Endocrine Society* gelten der zusätzliche Nachweis fehlender Insulin-Antikörper im Blut und ein Anstieg der Plasmaglukose um ≥ 25 mg/dl (1.4 mmol/l) 30 Minuten nach i.v. Injektion von 1 mg Glukagon (11).

Diese zusätzlichen Parameter wurden bei der in dieser Promotionsarbeit durchgeführten Untersuchung der diagnostischen Präzision der Leitlinien vernachlässigt. Dies gilt allerdings auch für andere Studien, welche die Leitlinien auf ihre Sensitivität und Spezifität hin überprüft haben (14, 25, 35). Grund hierfür könnte einerseits sein, dass wie in dieser durchgeführten Studie möglicherweise nur bei wenigen Probanden verlässlich dokumentierte Messwerte für die anderen Parameter vorlagen. Andererseits sind die Leitlinien bis auf die Grenzwerte für Glukose und Insulin nahezu deckungsgleich. Folglich resultiert eine sich zwischen den Leitlinien unterscheidende diagnostische Präzision aus den unterschiedlich definierten Grenzwerten für Glukose und Insulin. Diese lagen bei den ENETS/NANETS bei ≤ 40 mg/dl für Glukose und ≥ 6 μ U/ml für Insulin (9) und bei der *Endocrine Society* bei < 55 mg für Glukose und ≥ 3 μ U/ml für Insulin (11).

Letztlich ergab sich in der vorliegenden Promotionsarbeit jeweils eine höhere Sensitivität für die Kriterien der *Endocrine Society* (91% für Glukose und Insulin und 96% für Glukose und C-Peptid) bei geringerer Spezifität (85% für Glukose und Insulin und 83% für Glukose und C-Peptid) und eine höhere Spezifität für die Kriterien der ENETS/NANETS (100% für Glukose und Insulin und 99% für Glukose und C-Peptid) bei geringerer Sensitivität (74% für Glukose und Insulin und 83% für Glukose und C-Peptid).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Dauben *et al.*, welche in ihrer Publikation von 2019 die diagnostische Präzision der Leitlinien zur Diagnose eines Insulinoms sowie Insulin-Glukose-*Ratios* miteinander verglichen haben. Im Rahmen dessen wurden 64 Patientendaten ausgewertet (18 Patienten mit Insulinom) wobei auch hier die Kriterien der *Endocrine Society* sensitiver und die der ENETS/NANETS spezifischer waren. Vergleichbare Studien hatten sich bis dato nur auf die Untersuchung einer der Leitlinien fokussiert (14, 35, 42).

Darauf aufbauend, dass neben den Leitlinien in mehrfachen Studien ein diagnostischer Nutzen von Insulin-Glukose-*Ratios* nachgewiesen werden konnte (12, 14, 25, 35), wurden ausgewählte *Ratios* im Rahmen dieser Arbeit zunächst auf ihre diagnostische Präzision hin überprüft. Dazu gehörte die Insulin-Glukose-*Ratio* nach Wiesli *et al.* (2002), Quinkler *et al.* (2007), Nauck und Meier (2012; *simple* und *amended*) und die C-Peptid-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier (2012). Auf die hier untersuchte Patientenkohorte ergab sich die höchste Sensitivität von 96% und Spezifität von 99% bei der *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier (2012). Nauck und Meier kamen in ihrer 2012 veröffentlichten Studie zur diagnostischen Präzision der *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* für die biochemische Diagnose von Insulinomen zu dem Schluss, dass diese *Ratio* aufgrund ihrer besseren diagnostischen

Präzision gegenüber den Leitlinien der *Endocrine Society* ein bedeutendes Hilfsmittel in der Insulinomdiagnostik darstellen könnte (14). In ihren Analysen erreichte die *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 98%. Demgegenüber waren die Leitlinienkriterien der *Endocrine Society* unter Berücksichtigung von Glukose, Insulin und C-Peptid ähnlich sensitiv (98%), aber weniger spezifisch (75%). Auch Dauben *et al.* konnten mit ihren Ergebnissen der höchsten Sensitivität (92%) und Spezifität (100%) bei Anwendung der *amended* Insulin-Glukose-*Ratio* die Schlussfolgerung von Nauck und Meier teilen (25). Daneben gibt es wiederum ähnliche Untersuchungen, welche zwar einen Nutzen in Insulin-Glukose-*Ratios* sehen, bei Erfüllung der Kriterien zu den Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen der *Endocrine Society* allerdings die höchste Sensitivität und Spezifität nachweisen konnten (35). Eine Limitation sei außerdem, dass die Anwendung der genannten Quotienten im Vergleich zu den Leitlinienkriterien lediglich zwei Parameter berücksichtige und somit schwierig als diagnostischer Ersatz dienen könne (25). Zumal laut mehrerer Publikationen dem Kriterium des Proinsulins in den Leitlinien aufgrund seiner guten Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Insulinom eine hohe Bedeutung zukomme (24, 42).

Daraus ergibt sich, dass Insulin-Glukose-*Ratios* einen wichtigen Stellenwert in der Insulinomdiagnostik einnehmen können. Daneben bedarf es jedoch weiterer diagnostischer Hilfsmittel, welche zusammengefasst möglicherweise als *Score* zur Diagnose eines Insulinoms dienen können (25). Auf Grundlage dessen wurden in dieser Arbeit Indizes auf eine bestmögliche Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Insulinom hin untersucht und in Bezug auf ihren möglichen diagnostischen Nutzen mit bestehenden Indizes verglichen.

Für die auf die hier untersuchte Patientenkohorte angewandte Insulin-Glukose-*Ratio* ergab sich der optimale Schwellenwert bei einem Grenzwert von $> 18,07 \mu\text{U/ml} / \text{mg/dl}$. Hier betrug die Sensitivität 87% und die Spezifität 94%. Verglichen mit der modifizierten Insulin-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier (2012) konnte in dieser Testung folglich keine höhere Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Anderes lässt sich für die hier getestete C-Peptid-Glukose-*Ratio* mit einem festgelegten Grenzwert von $> 0,18 \text{ ng/ml} / \text{mg/dl}$ festhalten, welche mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 87% einen höheren Youden-Index aufweist als die C-Peptid-Glukose-*Ratio* nach Nauck und Meier (0,78 gegenüber 0,69). Generell zeigt sich die C-Peptid-Glukose-*Ratio* der Insulin-Glukose-*Ratio* unterlegen. Aus diesen zwei Untersuchungen geht folglich kein diagnostisch präziserer Test hervor.

Anderes lässt sich für die Grenzwerte von Glukose und Insulin bzw. Glukose und C-Peptid zum Ende des Hungertests festhalten, welche auf Grundlage einer bestmöglichen Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Insulinom ermittelt wurden. Bei einem Grenzwert von $< 49 \text{ mg/dl}$ für die Blutglukose- und von $> 1,3 \mu\text{U/ml}$ für die korrespondierende Insulinkonzentration konnte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 94% erreicht werden. Bei Grenzwerten von $< 50 \text{ mg/dl}$ für die Glukose- und von $> 0,79 \text{ ng/ml}$ für die korrespondierende C-Peptid-Konzentration betrug die Sensitivität

96% und die Spezifität 97%. Verglichen mit den in den Leitlinienkriterien festgelegten Grenzwerten zeigten sich die hier gewählten Grenzwerte überlegen. Diese Ergebnisse sind jedoch insofern als kritisch zu betrachten, als dass die Grenzwerte für Glukose und Insulin selbst zwischen den Leitlinien der ENETS/NANETS und der *Endocrine Society* variieren. Wiederum anders definierte Grenzwerte mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität finden sich in anderen Publikationen (24, 42). Auch die Insulin-Glukose-*Ratios* weisen je nach Studie unterschiedliche Grenzwerte auf (12-14). Ein Grund für die Abweichungen könnte in einer Überschneidung der Messwerte von Patienten mit und ohne Insulinom liegen, welche je nach untersuchter Studienpopulation unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann (35). So berichten mehrere Autoren (12, 14, 42) über sich teilweise überschneidende Glukose- und Insulinkonzentrationen während des Hungertests.

Letztlich führen neben Insulinomen zahlreiche Erkrankungen zu einem veränderten Glukosemetabolismus (1, 43), welche wiederum auf die Untersuchungsergebnisse Einfluss nehmen. Um diesen Einfluss zu minimieren, wurden im Rahmen dieser Arbeit Patienten mit *Hypoglycaemia factitia* und Insulin-Autoimmunsyndrom von den Untersuchungen ausgeschlossen. Vergleichend dazu wurden in anderen Studienpopulationen auch Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (35), schwerer Niereninsuffizienz sowie mit Einnahme jeglicher Medikamente, welche den Glukosemetabolismus beeinflussen, ausgeschlossen (14). Eine Nebenniereninsuffizienz oder Hypothyreose als Differenzialdiagnose fanden in der von Wiesli *et al.* durchgeführten Studie Berücksichtigung (12). Placzkowski *et al.* schlossen Patienten mit Magenbypass von ihren Analysen aus (44). Weitere Gründe für die Abweichungen der Grenzwerte könnten in den Charakteristika Geschlecht und BMI der jeweils untersuchten Studienpopulation oder dem angewandten Messverfahren liegen (45).

Während die Leitlinien und verschiedene Glukose-Insulin-*Ratios* mit ihren unterschiedlichen Grenzwerten mehrfach untersucht sind, findet sich zur Anwendung des HOMA-Index in der Insulinomdiagnostik kaum Literatur. Dabei zeigte sich der neuartige Ansatz, den HOMA-Index mit definierten Grenzwerten zur Diagnostik von Insulinomen heranzuziehen, insbesondere für HOMA-Beta vielversprechend. Das galt gleichermaßen für die Einbeziehung des Insulins wie unter Berücksichtigung des C-Peptids.

Bei dem *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) handelt es sich um ein computerbasiertes Modell zur Abbildung der Glukose-Insulin-Homöostase im Hungerzustand (46), mit dessen Hilfe die endogene Insulinresistenz und die Betazellfunktion beurteilt werden können (47). Anwendungsgebiet ist dabei vor allem das Krankheitsbild des (Prä-)Diabetes (48, 49). Ein Nutzen in der Insulinomdiagnostik ist trotz der Pathophysiologie des Hyperinsulinismus aufgrund einer gesteigerten Funktion der Betazellen des Pankreas (50) kaum untersucht. Im Rahmen einer Studie von Furnica *et al.*, welche die Insulinsensitivität vor und nach einer chirurgischen Resektion von Insulinomen untersuchten, konnte mittels HOMA neben einer reduzierten Insulinsensitivität eine erhöhte Betazellfunktion bei Patienten mit Insulinom nachgewiesen werden (51). Bei allen 40 untersuchten Patienten mit Insulinom war die Funktion der Betazellen um 110,6 – 678,6% gesteigert (51). Auch Škrah *et al.* kamen bei

der Untersuchung mehrerer den Insulinmetabolismus beeinflussenden Erkrankungen zu dem Ergebnis, dass sich der HOMA-Index zwischen Patienten mit und ohne Insulinom unterschied (49). Auch wenn der Fokus dieser beiden Studien nicht auf der Diagnostik von Insulinomen mittels Einbeziehung des *Homeostasis Model Assessment* lag, bestätigten sie, dass der HOMA-Index als Parameter dienen kann, den pathologischen Glukosemetabolismus bei Vorliegen eines Insulinoms nachzuweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass sich HOMA-IR und HOMA-Beta zum Ende des 72-h-Hungertests zwischen Patienten mit und ohne Insulinom unterschieden (alle $p < 0,05$). Für HOMA-Beta konnte dieser Unterschied auch zu Testbeginn nachgewiesen werden. Bei Testung verschiedener Grenzwerte zum Ende des Hungertests zeigte sich die höchste Sensitivität von 96% und Spezifität von 97% für HOMA-Beta bei einem gewählten Grenzwert von $> 253 \text{ a.u.}$. Verglichen mit den Leitlinienkriterien und den Insulin-Glukose-Ratios könnte dieser in der Insulinomdiagnostik somit hilfreich sein. In den hier durchgeführten Untersuchungen erreichte nur die *amended* Insulin-Glukose-Ratio nach Nauck und Meier bei gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität (99%). Diese Ergebnisse zu der Frage nach der Effizienz von HOMA-Beta im Vergleich zu den bestehenden Leitlinienkriterien zur Diagnostik eines Insulinoms wurden im März 2024 in der Fachzeitschrift „*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*“ veröffentlicht (52). Dieser Ansatz sollte in weiteren Studien weiterverfolgt werden. Zumal der HOMA-Index unabhängig vom 72-h-Hungertest bestimmt werden kann und insbesondere HOMA-Beta in den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen auch unabhängig vom Fastenzustand aussagekräftig war.

4.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es vielversprechende diagnostische Hilfsmittel gibt, welche in der Diagnostik eines Insulinoms hilfreich sein können. Dazu zählen vor allem die Bestimmung von Insulin-Glukose-Ratios, insbesondere die modifizierte Insulin-Glukose-Ratio nach Nauck und Meier, sowie des HOMA-Index zum Ende des 72-h-Hungertests, welche verglichen mit den Leitlinienkriterien der ENETS/NANETS und der *Endocrine Society* jeweils eine höhere diagnostische Präzision zeigten. Die Einbeziehung des C-Peptids anstelle des Insulins zeigte bei Berechnung der Indizes keine Vorteile. Während Insulin-Glukose-Ratios bereits in zahlreichen Studien untersucht wurden, ist die Bestimmung von HOMA-Beta ein neuer Ansatz in der Insulinomdiagnostik. Dieser Ansatz sollte unter Einbeziehung größerer Patientenkohorten in folgenden Studien weiter untersucht werden. Daneben ist auf die Limitationen aufmerksam zu machen, sodass diese diagnostischen Hilfsmittel weder den 72-h-Hungertest, noch in einzelner Form die Leitlinienkriterien ersetzen können. Ziel könnte es aber sein, sie neben weiteren Kriterien in einem *Score* zur Diagnose von Insulinomen zusammenfassen und auf nicht-invasive Weise eine noch bessere Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Insulinom zu ermöglichen. Da sich in der hier untersuchten Patientenkohorte bereits der Nüchternglukosewert zwischen Patienten mit und ohne Insulinom voneinander unterschied, könnte dabei auch dieser Parameter

berücksichtigt werden. Aufgrund von limitierten Patientenzahlen wäre auch dies im Rahmen weiterer Studien zu prüfen.

Demgegenüber scheinen den Ergebnissen dieser Promotionsarbeit nach, oGTT und MMT außer aus differentialdiagnostischen Zwecken keinen größeren Stellenwert in der Insulinomdiagnostik einzunehmen. Auch wenn sich der Glukoseverlauf zwischen Patienten mit und ohne Insulinom während oGTT und MMT unterschied, lieferten sie keinen Mehrwert gegenüber der Bestimmung der Nüchternglukose. Vor allem auf den MMT bezogen ist auch in diesem Fall auf eine geringe Anzahl an Probanden, insbesondere an Probanden mit Insulinom, hinzuweisen. Gemeinsam mit der Tatsache, dass oGTT und MMT in Bezug auf ihren Stellenwert zum 72-h-Hungertest weiterhin wenig untersucht sind, könnten die hier untersuchten Ansätze weiterverfolgt werden. Nämlich erscheint es langfristig lohnend eine Alternative zum aufwendigen und kostenintensiven, wenn auch diagnostisch präzisen, 72-h-Hungertest zu finden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995 Apr 27; 332 (17): 1144-52
2. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006; 84 (3): 183-8
3. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (2): 98-119
4. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am*. 2009 Oct; 89 (5): 1105-21
5. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol*. 2010 Dec; 37 (6): 594-618
6. Maggio I, Mollica V, Brighi N, Lamberti G, Manuzzi L, Ricci AD, Campana D. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020 Feb; 43 (2): 139-148
7. Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008 Aug; 88 (4): 863-95, viii
8. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019 Aug; 49 (8): 954-961
9. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103 (2): 153-71
10. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010 Aug; 39 (6): 713-34
11. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar; 94 (3): 709-28
12. Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Lehmann R, Spinass GA, Schmid C. A plasma glucose concentration below 2.5 mmol L⁻¹ is not an appropriate criterion to end the 72-h fast. *J Intern Med*. 2002 Dec; 252 (6): 504-9
13. Quinkler M, Strelow F, Pirlich M, Rohde W, Biering H, Lochs H, Gerl H, Strasburger CJ, Venz M. Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: a retrospective monocentric study of 23 cases. *Horm Metab Res*. 2007 Jul; 39 (7): 507-10
14. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 4; 157 (11): 767-75

15. Turner RC, Oakley NW, Nabarro JD. Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. *Br Med J*. 1971 Apr 17; 2 (5754): 132-5
16. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, Skarulis MC, Gorden P. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep; 85 (9): 3222-6
17. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun; 19 (2): 195-211
18. Braatvedt G, Jennison E, Holdaway IM. Comparison of two low-dose calcium infusion schedules for localization of insulinomas by selective pancreatic arterial injection with hepatic venous sampling for insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jan; 80 (1): 80-4
19. Morganstein DL, Lewis DH, Jackson J, Isla A, Lynn J, Devendra D, Meeran K, Todd JF. The role of arterial stimulation and simultaneous venous sampling in addition to cross-sectional imaging for localisation of biochemically proven insulinoma. *Eur Radiol*. 2009 Oct; 19 (10): 2467-73
20. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikołajczak R, Mäcke H, Jabrocka-Hybel A, Stefańska A, Tomaszuk M, Janota B, Gilis-Januszewska A, Małeck M, Kamiński G, Kowalska A, Kulig J, Matyja A, Osuch C, Hubalewska-Dydejczyk A. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC- 99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr; 40 (4): 524-31
21. Aggeli C, Nixon AM, Karoumpalis I, Kaltsas G, Zografos GN. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: an update. *Hormones (Athens)*. 2016 Apr; 15 (2): 157-169
22. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 14; 19 (6): 829-37
23. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Büchler MW. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014 Jul; 43 (5): 675-86
24. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jul; 157 (1): 75-83
25. Dauben L, Simon MC, Strassburger K, Burkart V, Weber KS, Schinner S, Roden M, Müssig K. Comparison of the diagnostic accuracy of the current guidelines for detecting insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2019 Jun 1; 180 (6): 381-386
26. Felício JS, Koury CC, Martins CL, Miléo KB, Neto JF, de Melo FT, de Souza AC. Mini-fasting tests diagnosing endogenous hyperinsulinism: a follow-up of 26 cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014 Mar; 122 (3): 149-53
27. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov; 85 (11): 3973-4
28. de Herder WW, Hofland J. Insulinoma. 2023 Apr 4. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis

CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–

29. Chandra FM, Tahapary D. A Systematic Review of the Accuracy of Insulin and C-peptide Secretion Ratios During the Oral Glucose Tolerance Test to Diagnose Insulinoma. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2024; 39 (1): 79-83

30. Liao J, Ding F, Luo W, Nie X, He Y, Li G. Using the Secretion Ratios of Insulin and C-peptide During the 2-h Oral Glucose Tolerance Test to Diagnose Insulinoma. *Dig Dis Sci.* 2021 May; 66 (5): 1533-1539

31. Li X, Zhang F, Chen H, Yu H, Zhou J, Li M, Li Q, Li L, Yin J, Liu F, Bao Y, Han J, Jia W. Diagnosis of insulinoma using the ratios of serum concentrations of insulin and C-peptide to glucose during a 5-hour oral glucose tolerance test. *Endocr J.* 2017 Jan 30; 64 (1): 49-57

32. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznick RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec; 91 (12): 4733-6

33. Kong YG. [Value of 5-hour glucose tolerance test in the diagnosis of insulinoma]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1990 Jun; 28 (6): 331-2, 380

34. Wang F, Yang Z, Chen X, Peng Y, Jiang H, Qin S. A novel diagnostic model for insulinoma. *Discov Oncol.* 2022 Aug 2; 13 (1): 68

35. Ahn CH, Kim LK, Lee JE, Jung CH, Min SH, Park KS, Kim SY, Cho YM. Clinical implications of various criteria for the biochemical diagnosis of insulinoma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014 Dec 29; 29 (4): 498-504.

36. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, Karrison T, Frank B. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J Clin Invest.* 1986 Jan; 77 (1): 98-105

37. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 27 (6): 763-9

38. Chevenne D, Letailleur A, Trivin F, Porquet D. Effect of hemolysis on the concentration of insulin in serum determined by RIA and IRMA. *Clin Chem.* 1998 Feb; 44 (2): 354-6

39. Sapin R. The interference of insulin antibodies in insulin immunometric assays. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Jul; 40 (7): 705-8

40. Rendell M. The expanding clinical use of C-peptide radioimmunoassay. *Acta Diabetol Lat.* 1983 Apr-Jun; 20 (2): 105-13

41. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv.* 2020 Mar-Apr; 39: 107359

42. Guettier JM, Lungu A, Goodling A, Cochran C, Gorden P. The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 98 (12): 4752-8

43. Giddings AE. Diagnosis and management of insulinoma. *Proc R Soc Med*. 1974 Sep; 67 (9): 833-6
44. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr; 94 (4): 1069-73
45. Yu J, Liu Y, Lyu L, Zhao Y, Qi M, Ping F, Xu L, Li W, Xu Q, Zhang H, Wu W, Li Y. The optimal diagnostic criteria of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia based on a large cohort of Chinese patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 19; 13: 994707
46. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998 Dec; 21 (12): 2191-2
47. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul; 28 (7): 412-9
48. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun; 27 (6): 1487-95
49. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prázný M, Widimský J, Cibula D, Svacina S. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan; 89 (1): 135-41
50. Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep; 5 (9): 729-742
51. Furnica RM, Istasse L, Maiter D. A severe but reversible reduction in insulin sensitivity is observed in patients with insulinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Feb; 79 (1): 30-36
52. Bódis K, Schön M, Dauben L, Wilker M, Strassburger K, Burkart V, Roden M, Müssig K. Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function for Diagnosis of Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Feb 20; 109 (3): e1125-e1132