

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. H. Lehnert

Metformin beeinflusst nicht die hormonellen und symptomatischen
Reaktionen auf rekurrende Hypoglykämien
bei gesunden Männern

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Stefan Sopke
aus Sanderbusch

Berlin 2008

1. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Achim Peters

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ludger Karl Bahlmann

3. Tag der mündlichen Prüfung : 25.08.2008

4. Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.08.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	4
2. Material und Methoden	11
2.1. Studienteilnehmer	11
2.2. Studiendesign	11
2.3. Experiment	13
2.3.1. Voruntersuchung und Medikamentenabgabe	13
2.3.2. Versuchsvorbereitungen	13
2.3.3. Versuch	14
2.4. Labormethoden	15
2.5. Statistische Auswertung	16
3. Ergebnisse	16
3.1. Insulin- und Glukosekonzentrationen	16
3.2. Hormonelle Gegenregulation	17
3.3. Symptome	19
4. Diskussion	20
5. Zusammenfassung	24
6. Literaturverzeichnis	25
7. Anhang	38
8. Danksagung	42
9. Lebenslauf	43

1. Einleitung und Fragestellung

Schwere Hypoglykämien¹ sowie eine Zunahme des Körpergewichtes⁴ sind die klinisch relevanten Nebenwirkungen der intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Aufgrund der Erkenntnisse aus großen epidemiologischen Studien^{6,98} wird zur Vermeidung der Entstehung und des Fortschreitens Diabetes bedingter Folgeerkrankungen die Einstellung der Blutglukosekonzentrationen auf nahe-normoglykämische Werte empfohlen (siehe Abbildung 1).

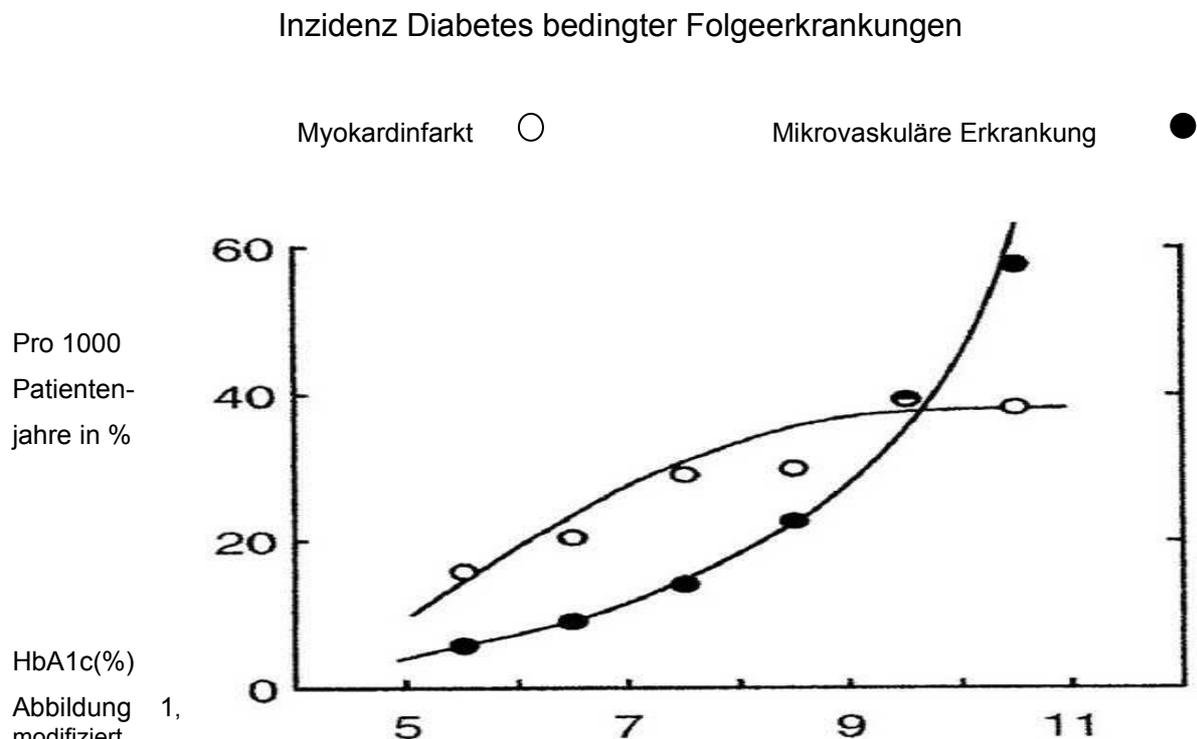


Abbildung 1, modifiziert nach Cryer³⁰:

Die Zunahme der Inzidenz von Diabetes bedingten Folgeerkrankungen und hier insbesondere der Myokardinfarkt (weiße Punkte) und mikrovaskuläre Erkrankungen (schwarze Punkte) wie z.B. die diabetische Retino- und Nephropathie in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert; Bezug nehmend auf die Ergebnisse aus der UKPDS 35 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Mit einer konsequenten Blutglukoseeinstellung geht jedoch ein erhöhtes Hypoglykämierisiko einher³. Obwohl dieses Risiko im Rahmen der Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 größer zu sein scheint als bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2⁴, muss angesichts zunehmender Bemühungen um eine verbesserte Blutglukoseeinstellung bei letztgenannter Patientengruppe von einer steigenden Inzidenz schwerer Hypoglykämien ausgegangen werden¹⁰².

Fallende Blutglukosekonzentrationen lösen die Aktivierung einer Reihe von Reaktionen aus, die ein weiteres Absinken der Glukosekonzentrationen sehr effektiv verhindern^{95,72,104}. Dieses geschieht durch die Suppression der endogenen Insulinproduktion, einer Freisetzung der insulinantagonistischen gegenregulatorischen Hormone und durch die Aktivierung des autonomen Nervensystems.

Bereits ab Blutglukosekonzentrationen unter 4,5 mmol/l (81 mg/dl) wurde eine Gegenregulation durch Suppression der pankreatischen Insulinsekretion nachgewiesen²⁹. In weiteren Versuchen, in denen Glukosekonzentrationen unter 3,9 mmol/l (70 mg/dl) beobachtet wurden, konnte eine Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone wie Glukagon, Adrenalin, ACTH, Wachstumshormon (GH) und Cortisol gezeigt werden^{95,72}. Ein Element der hormonellen Gegenregulation zur Abwehr einer akuten Hypoglykämie ist die glukagoninduzierte Zunahme der hepatischen Glukoseproduktion und Glukosefreisetzung^{49,93}. Die Funktion von GH³⁵ und Cortisol³⁴ ist bei der Gegenregulation einer andauernden Hypoglykämie wichtig, da sie den Grad der Hypoglykämie limitieren. GH und Cortisol haben im Gegensatz zu den anderen Hormonen länger wirkende und später einsetzende Effekte und spielen bei der Zurückführung einer prolongierten Hypoglykämie eine wichtige Rolle²⁸.

Neben den bekannten peripheren Wirkungen des Blutglukosemangels am endokrinen Pankreas, die über eine Glukagonfreisetzung zu einer konsekutiven Glukosefreisetzung aus der Leber führt, spielt das zentrale Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Koordinierung der hormonellen Gegenregulation^{44,86,84}. Eine bedeutende Funktion des Gehirns im Rahmen der Gegenregulation postulierten auch Bigger et al., denn eine isolierte periphere Hypoglykämie bei künstlich erhaltenem Gehirnglukosestoffwechsel führte im Tierversuch zu keiner hormonellen Gegenregulation¹⁹. Nach weiterem Absinken der Blutglukosekonzentrationen auf Werte unter 3,3 mmol/l (60 mg/dl) wurden durch eine Aktivierung des autonomen Nervensystems erstmals Symptome wie Schwitzen, Hunger sowie Palpitationen, Zittern und Angst wahrgenommen^{72,104}. Gerich et al. interpretierten die Funktion der Symptomwahrnehmung mehr als ein Alarmsystem, welches z.B. durch das Symptom *Hunger* die rasche Nahrungsaufnahme sichern soll, und sahen in der Aktivierung des autonomen Nervensystems weniger einen direkten gegenregulatorischen Mechanismus⁵⁰. Diese Hypothese wurde durch die Beobachtung untermauert, dass

tierexperimentell nach Ausschaltung des autonomen Nervensystems mittels Ganglienblockade, Sympathektomie und der Gabe adrener Antagonisten keine größere Hypoglykämie und auch keine Abschwächung der Wiederherstellung einer Euglykämie als Reaktion auf eine insulininduzierte Hypoglykämie gesehen wurde^{51,43,69}.

Führt weder die hormonelle noch die symptomatische Gegenregulation zu einem Anstieg der Glukosekonzentrationen, treten ab einem Wert unter 2,8 mmol/l (50 mg/dl) neuroglukopenische Symptome wie Schwäche, Trägheit, verschwommenes Sehen, Verwirrtheit, Schwindel und kognitive Dysfunktionen auf. Diese Symptome sind bereits Zeichen eines zerebralen Glukosemangels⁷². Eine weitere Reduktion der Glukosekonzentrationen würde ab Werten unter 1,7 mmol/l (30 mg/dl) zum Koma und bei andauernder Hypoglykämie letztendlich zu einer dauerhaften Nervenzellschädigung führen²⁹ (siehe Abbildung 2).

Reaktion auf fallende Blutglukosekonzentrationen

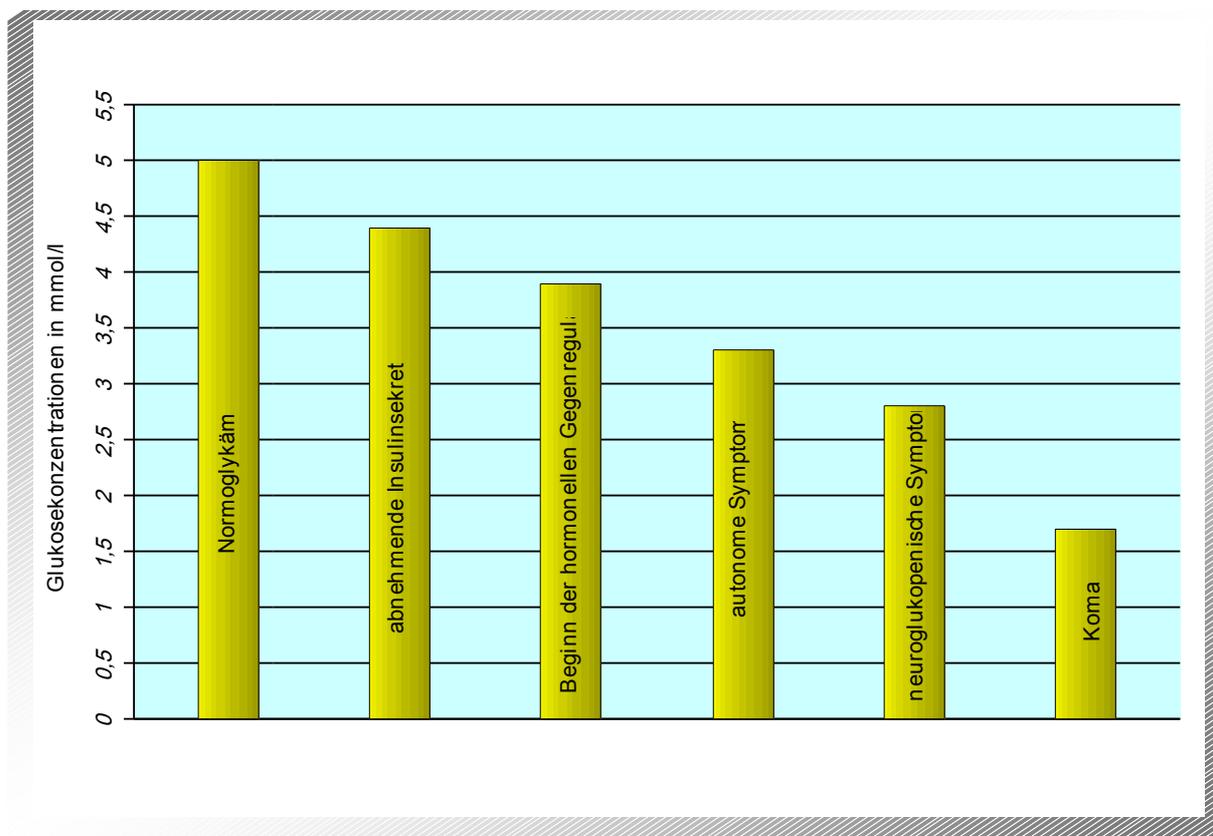


Abbildung 2, modifiziert nach Gerich⁵⁰

Wiederholte Hypoglykämien gehen mit dem Phänomen einer reduzierten hormonellen Gegenregulation und Symptomwahrnehmung einher^{31,46,47,56,103}. Diese Störung der hormonellen und symptomatischen Reaktionen hängt von der Tiefe und Länge der vorangegangenen Hypoglykämie ab. Eine verminderte Gegenregulation wurde bereits nach vorangegangenen Blutglukosewerten unter 3,9 mmol/l (70 mg/dl) beobachtet. Nach vorangegangenen Hypoglykämien mit Blutglukosewerten unter 2,9 mmol/l (52 mg/dl) wurde keine weitere Reduktion der gegenregulatorischen Hormonreaktion auf eine erneute Hypoglykämie festgestellt³³. Wiederholte fünfzehnminütige Hypoglykämien führten zu keiner Gegenregulation⁸⁵, während längere Hypoglykämien (>1h) eine deutliche Abschwächung der Gegenregulation bewirkten^{31,46,47,56,103}. Als Ursache für das Phänomen der gestörten hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien wird u.a. eine Adaptation des Gehirns an den gesteigerten proportionalen Entzug der Glukose während der Hypoglykämie vermutet, der durch Änderungen der Permeabilität im Bereich der Bluthirnschranke hervorgerufen wurde. In diesem Zusammenhang zeigte sich unter chronischen Hypoglykämiezuständen im Tiermodell eine verbesserte Passage der Glukose durch die Bluthirnschranke in das Gehirn^{82,70}. Diese erhöhte Permeabilität für Glukose könnte durch eine Synthesesteigerung von speziellen Glukosetransportern (GLUT 1), gewährleistet worden sein²⁰. Demzufolge würden rezidivierende Hypoglykämien durch eine Steigerung der Anzahl von GLUT 1-Molekülen an der Bluthirnschranke bei einer peripheren Hypoglykämie zu höheren Glukosekonzentrationen im ZNS führen und möglicherweise die hormonellen und symptomatischen Reaktionen beeinträchtigen. Ein weiterer möglicher Mechanismus, der zu einer gestörten hormonellen Gegenregulation führen könnte, für den es jedoch noch keine direkten experimentellen Beweise gibt, ist eine geänderte Funktion von zentralen hypothalamischen und peripheren Glukosesensoren, die in einigen Arbeiten beschrieben wurden^{18,45,83,97,107} und das Signal *Hypoglykämie* in eine gegenregulatorische Reaktion umsetzen könnten. Eine Adaptation der zentralen und peripheren Glukosesensoren an die jeweiligen Blutglukosekonzentrationen wäre eine Erklärung für eine Änderung der hormonellen Gegenregulation. Möglicherweise kann eine vom ZNS ausgehende Gegenregulationsstörung aber auch durch die Wirkung des Cortisols an den Mineralokortikoid- (MR) und Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) des Hippocampus hervorgerufen werden. Die Arbeitsgruppe um De Kloet beobachtete in einem Tierexperiment die stressinduzierte Downregulation der GR im

Rahmen einer prolongierten Hypoglykämie. Zudem zeigte sich eine Aktivitätssteigerung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), die mit einer gesteigerten Cortisolfreisetzung einherging³⁸. Diese stressinduzierte Aktivitätssteigerung der HHN-Achse führte De Kloet auf das zuungunsten der GR verschobene quantitative Verhältnis beider Rezeptortypen zurück. Durch die Veränderungen der HHN-Achsen-Aktivität könnte sich die Gegenregulation über die genannte Veränderung der Rezeptorverhältnisse auf die stressinduzierte Reaktion des autonomen Nervensystems auswirken, die im Rahmen einer Hypoglykämie auftritt^{25,61,63,91,94}. In diesem Zusammenhang beobachteten Davis et al.³² nach intravenöser Hydrocortisongabe auch ohne vorangegangene Hypoglykämie eine ähnliche Abschwächung der Gegenregulation auf eine nachfolgende Hypoglykämie am Folgetag, wie sie sonst nur nach vorangegangenen Hypoglykämien auftrat. Hieraus folgerte Davis, dass steigende Cortisolkonzentrationen an der Entstehung der Störung einer gegenregulatorischen Reaktion auf wiederholte Hypoglykämien maßgeblich beteiligt sind. Insgesamt führt jedoch wohl ein multifaktorieller Mechanismus zur Gegenregulationsstörung und zum Verlust der Hypoglykämiewahrnehmung.

Im Zentrum der vorliegenden Studie, die im September 2001 im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism publiziert wurde⁴⁸, steht die Frage, inwieweit sich die Therapie mit dem Antidiabetikum Metformin auf eine Gegenregulationsstörung auswirken könnte. Metformin gehört zur Substanzgruppe der Biguanide. Es leitet sich von den antidiabetisch wirkenden „Guanidine“ des französischen Flieders, der *Galega officinalis*^{15,16}, ab und ist seit 1957 als synthetisches Medikament auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlich¹¹. Die antidiabetische Wirkung erzielt Metformin hauptsächlich über eine Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und -freisetzung. Dieses geschieht durch Inhibition sowohl der Glukoneogenese^{14,90,105} als auch der Glykogenolyse⁸¹. Zusätzlich wirkt es über eine Steigerung der peripheren und hepatischen Insulinsensitivität hohen Blutglukosekonzentrationen entgegen^{80,58}. Diese Effekte erreicht Metformin durch Antagonisieren der Glukagonwirkung an den Hepatozyten⁷ und durch eine Potenzierung der Insulinwirkung¹⁰⁶. Der genaue Wirkmechanismus des Metformins auf molekularer Ebene ist unbekannt. Es gibt jedoch Hinweise für Effekte auf der post Rezeptor-Ebene, durch welche die Glukagonwirkung gehemmt und die des

Insulins verbessert werden könnte⁷. Neben den bereits beschriebenen Wirkmechanismen des Metformins wurde auch eine Inhibition der Konversion von Laktat zu Glukose in der Darmmukosa beobachtet¹⁷. Der daraus resultierende Laktatanstieg wird jedoch weitgehend durch die gleichzeitige Zunahme der Laktat-Oxidation kompensiert¹¹. Das Biguanid Phenformin führte hingegen zu einer Inhibition der Laktat-Oxidation, die im Vergleich zum Metformin mit einer 10-20 mal häufigeren Inzidenz von lebensgefährlichen Laktatazidosen vergesellschaftet war⁹⁶ und dazu geführt hat, dass Phenformin 1970 in den meisten Ländern vom Arzneimittelmarkt verschwand⁷⁹.

Es konnte gezeigt werden, dass die Monotherapie mit Metformin bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer verbesserten Blutglukoseeinstellung auch ohne Körpergewichtszunahme führt^{2,37}. Dieser Effekt resultiert wahrscheinlich aus einer Reduktion der Nahrungsaufnahme⁶⁷. Zwei weitere Studien bestätigen diese Effekte auch bei insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Kombination von Metformin- und Insulintherapie die Blutglukoseeinstellung ebenfalls verbesserte, ohne zu einer Körpergewichtszunahme zu führen, die gewöhnlich mit einer Insulintherapie verbunden ist^{10,109}.

Im Rahmen der United-Kingdom-Prospective-Diabetes-Study (UKPDS) wurde eine Metformintherapie mit einer konventionellen Therapie (nur Diabetesdiät) verglichen und eine Reduktion des Diabetes bedingten Todes um 32 % sowie der Gesamtmortalität um 36 % bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt². Der letztgenannte Effekt ist wohl auf die günstige Wirkung des Medikaments auf mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren^{16,27,37,42} zurückzuführen. Zu diesen kardiovaskulären Risikofaktoren zählen die Hypofibrinolyse, ein erhöhter Blutdruck und erhöhte Blutfettkonzentrationen. Eine direkte Reduktion der an der Hypofibrinolyse beteiligten Faktoren plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) und tissue-type plasminogen activator (tPA) durch Metformin wurde in einigen Studien beobachtet^{42,54,53,78,100}. Diese Studien berücksichtigen jedoch nicht den mit der Metformintherapie einhergehenden Gewichts- und Fettgewebsverlust, der zu einer Reduktion der Synthese von PAI-1 führen könnte, weil das Fettgewebe der Bildungsort dieses Faktors ist²⁷. Des Weiteren konnte im Rahmen der Metformintherapie eine Reduktion des Gesamtcholesterins und insbesondere des VLDL sowie der Triglyceride festgestellt

werden^{11,12,57}. In den gleichen Studien wurde zudem eine geringe Zunahme des HDL gesehen^{11,57}. Auch direkte antihypertensive Effekte des Metformins im Menschen wurden beobachtet^{26,64,101}. In diesem Zusammenhang gibt es Hinweise für die Vermutung, dass Metformin, die im Rahmen des Metabolischen Syndromes auftretenden Befunde wie z.B. die Fibrinolyseaktivität⁶⁰ und den Lipidstoffwechsel^{36,92} sowie den Blutdruck^{64,101} günstig beeinflusst und auf diese Weise möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko senkt. Auch wenn eine Verminderung der Sterblichkeit bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 unter der Kombination der Insulin- und Metformintherapie noch nicht belegt ist, stellt sie einen attraktiven Therapieansatz für viele Patienten mit dieser Erkrankung dar.

Metformin selbst induziert selten Hypoglykämien^{2,5}, erhöht aber möglicherweise durch potentiell ungünstige Wirkungen auf die hypoglykämische Gegenregulation das Hypoglykämierisiko, wenn es in Kombination mit Insulin verabreicht wird. In Tierstudien wurde der Hinweis auf eine hemmende Wirkung des Metformins auf das sympathische Nervensystem gesehen^{8,77,87,88,89}. Weil das sympathoadrenale System als wichtiger Teil des gegenregulatorischen Systems u.a. das Wahrnehmen der Hypoglykämie herbeiführt, wäre eine sympathoinhibitorische Wirkung des Metformins angesichts des dann erhöhten Hypoglykämierisikos von klinischer Relevanz.

In Anbetracht der Attraktivität einer Kombination von Insulin- und Metformintherapie stellt sich die Frage, ob und in welchem Maße Metformin die physiologischen sympathoadrenalen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien ungünstig beeinflusst. Vor diesem Hintergrund untersucht diese Studie die Wirkungen von Metformin auf hormonelle und symptomatische Reaktionen, die durch insulininduzierte Hypoglykämien in 15 gesunden, männlichen Probanden hervorgerufen wurden. Des Weiteren wurde die Interaktion von Metformin mit der Wirkung vorangegangener Hypoglykämien untersucht, da das wiederholte Auftreten von Hypoglykämien die hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien reduziert und somit ebenfalls klinisch relevant ist^{31,33,46,47,56,103}.

2. Material und Methoden

2.1. Studienteilnehmer

An der vorliegenden Studie nahmen fünfzehn junge, gesunde männliche Probanden im Alter von 21-33 Jahren teil. Das mittlere Alter der Probanden betrug 26,7 Jahre. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde zu Beginn der Studie mit Werten von 20,3 bis 27,0 kg/m² gemessen, der Mittelwert lag bei $23,3 \pm 0,5$ kg/m². Kriterien, die zum Ausschluss von der Studie führten, waren chronische oder akute Erkrankungen, die Medikamenteneinnahme jeglicher Art, Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus sowie das Vorhandensein einer Adipositas ersten oder höheren Grades. Jeder Freiwillige wurde über die Risiken und Nebenwirkungen des Medikaments und des Versuches aufgeklärt und gab schriftlich sein Einverständnis. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck hatte dem Studiendesign am 17.12.1999 zugestimmt.

2.2. Studiendesign

Die Studie wurde placebokontrolliert, doppelblind und in einem Crossover-Design (zeitlich in der Reihenfolge der Bedingungen ausgewogen) durchgeführt. Eine Bedingung war die Einnahme von 850 mg Metformin zweimal täglich im Intervall von 12 Stunden (morgens und abends) über einen Zeitraum von 16 Tagen, die andere die Gabe eines Placebo in einem vierwöchigen Abstand zwischen beiden Behandlungsperioden unter identischen Bedingungen. An den letzten beiden Tagen der Behandlungsperiode (Tag 15 und 16) unterzogen sich die Probanden jeweils insgesamt drei standardisierten hypoglykämischen Clampexperimenten. Als hypoglykämisches Clampexperiment bezeichnet man das kontrollierte Absenken der Plasmaglukosekonzentration unter kontinuierlicher Insulin- und variabler Glukoseinfusion²⁴. Die ersten zwei Hypoglykämien habe ich am 15.Tag vor- und nachmittags und die dritte Hypoglykämie am 16. Tag vormittags induziert. Die erste und dritte Phase waren identisch, die zweite Hypoglykämie diente hingegen einzig dem Ziel, während des dritten Versuchsabschnittes eine ausreichende Reduktion der Gegenregulation zu erzeugen. Die hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien wurden während des 1. und 3. hypoglykämischen Clampversuchs gemessen (siehe Abbildungen 3 und 4).

Versuchsablauf

1. Versuchstag (15. Tag der Behandlungsperiode)

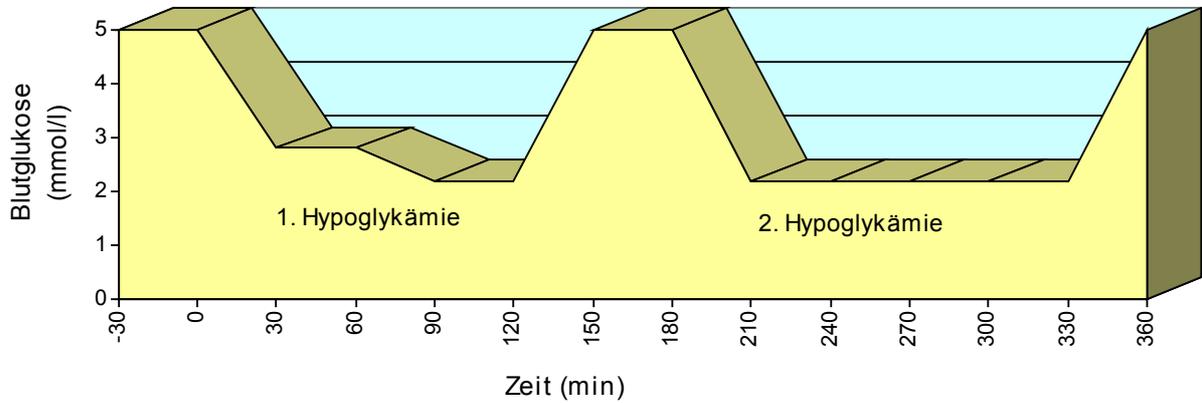


Abbildung 3

2. Versuchstag (16. Tag der Behandlungsperiode)

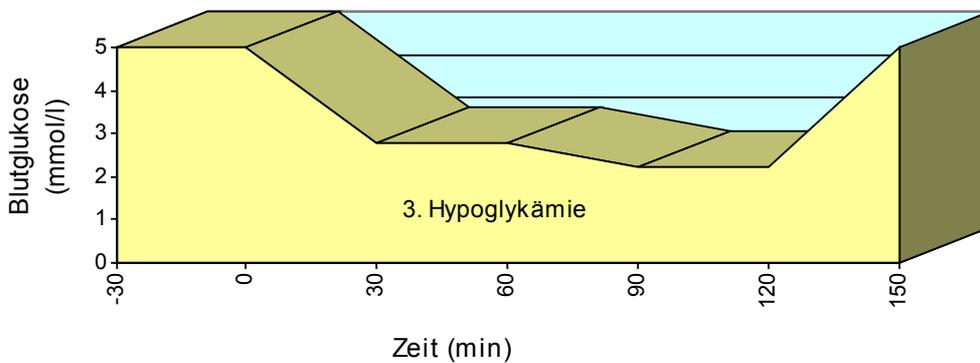


Abbildung 4

Abbildungen 3 und 4: Dargestellt ist das Design der Hypoglykämie-Experimente des ersten (Abb. 3) und zweiten (Abb. 4) Versuchstages. 1. und 3. Hypoglykämie: Messung der hormonellen und symptomatischen Reaktionen in 15-minütigen Abständen zwischen Zeitpunkt 0 Minuten (9:30 Uhr) und Zeitpunkt 150 Minuten (12 Uhr). 2. Hypoglykämie: Induktion einer Hypoglykämie zwischen Zeitpunkt 180 Minuten (13 Uhr) und Zeitpunkt 360 Minuten (15 Uhr) ohne Hormon- oder Symptommessung. Die 2. Hypoglykämie diente einzig dem Zweck eine ausreichende Gegenregulation während der 3. Hypoglykämie zu induzieren.

2.3. Experiment

2.3.1. Voruntersuchung und Medikamentenabgabe

Die Probanden erschienen am ersten Tag der Behandlungsperiode, wurden bezüglich der Ausschlusskriterien befragt und durch einen Arzt körperlich untersucht. Diese Untersuchung wurde um eine Labordiagnostik, bestehend aus kleinem Blutbild, Blutglukose- und Laktatwertbestimmung, ergänzt. Im Anschluss gab ich den Probanden einen Medikamenteneinnahmehbogen sowie die Tabletten, von denen 2x1 täglich (morgens um 8 Uhr und abends um 20 Uhr) eingenommen werden sollte. Die Probanden wurden von mir instruiert, ggf. auftretende Nebenwirkungen auf dem Einnahmehbogen zu dokumentieren und während der Behandlungsperiode auf extreme körperliche Leistungen sowie auf Alkohol zu verzichten. Die Probanden sollten am 15. Tag der Behandlungsperiode zum ersten Versuchstag wieder erscheinen und seit dem Vortag ab 20 Uhr nüchtern gewesen sein.

2.3.2. Versuchsvorbereitungen

Am 15. Tag der Behandlungsperiode erschienen die Probanden um 8 Uhr im Clamplabor der Medizinischen Universität zu Lübeck. Die Probanden befanden sich in einem Bett fast aufrecht sitzend, den Oberkörper 60 Grad aufgerichtet mit einer Unterhose und einem T-Shirt bekleidet, die Beine horizontal gehalten, in einem schallgeschützten 20° C warmen Raum. In eine Unterarmvene legte ich eine Venenverweilkanüle, um die kontinuierliche Infusion mit Insulin und Glukose zu gewährleisten, während ein zweiter venöser Zugang auf der Gegenseite im Bereich des Handrückens platziert wurde, der zur Bestimmung des Blutglukosewertes sowie der Entnahme von Blutproben zur Hormonbestimmung diente. Die Hand mit dem zweiten venösen Zugang wurde in einer speziellen Wärmebox (50-55° C) platziert, um arterialisiertes venöses Blut zur Bestimmung des Blutzuckers zu gewinnen. Beide Venenverweilkanülen waren an zwei Meter lange dünne Schläuche angeschlossen, die es mir ermöglichten, von einem angrenzenden Raum aus unbeobachtet von den Probanden Blutproben zu entnehmen und die Einstellung des Blutzuckers vorzunehmen.

2.3.3. Versuch

Der erste Versuchstag (15. Tag der Behandlungsperiode) begann um 9:00 Uhr mit einer dreißigminütigen Baseline-Phase, in der ich bereits alle 15 Minuten Blutproben abgenommen, zentrifugiert und zur späteren Bestimmung von Insulin, Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol, GH und Glukagon bei -24°C tiefgefroren habe. Zudem wurde den Probanden im gleichen Zeitintervall ein semiquantitativer Symptomfragebogen zur Dokumentation der symptomatischen Reaktionen vorgelegt. Die Versuchspersonen sollten auf einer Skala von 0 (gar nicht vorhanden) bis 10 (sehr stark ausgeprägt) die Intensität der folgenden Symptome einstufen: Zittern, Hunger, Herzklopfen, Schwitzen, Nervosität, Angst sowie Schwindel, verschwommenes Sehen, Konzentrationsfähigkeit, Kribbeln und Schwäche. Übereinstimmend mit von anderen Autoren verwendeten Klassifikationen^{72,104} habe ich die ersten sechs Symptome als autonome und die folgenden als neuroglukopenische Symptome eingestuft.

Um 9:30 Uhr wurde von mir mit einer kontinuierlichen Infusion von $1,5\text{ mU/min}\cdot\text{kg}$ Insulin (H Insulin, Hoechst Marion Roussel, Inc. Frankfurt, Deutschland) und variabler Glukoseinfusion (20%ige Glukoselösung) durch Messungen in fünfminütigem Abstand mittels einem Glukose-Analyzer, Beckman Coulter, Inc., München, Deutschland die Blutzuckerkonzentration auf einen Wert von $2,8\text{ mmol/l}$ (50 mg/dl) abgesenkt und ca. 60 Minuten auf diesem Niveau gehalten. Um 11 Uhr habe ich die Plasmaglukosekonzentration weiter auf $2,5\text{ mmol/l}$ (40 mg/dl) reduziert. Dieses geschah durch Erhöhung der Insulininfusionsrate auf $2,0\text{ mU/min}\cdot\text{kg}$. Um 12 Uhr stoppte ich die Insulininfusion und stellte die Glukoseinfusion auf 200 ml/min , um eine Euglykämie herzustellen. Während der vorangegangenen beiden Hypoglykämie-Plateaus erfasste ich die hormonellen und symptomatischen Reaktionen weiter analog zur Baseline-Phase in 15-minütigen Abständen.

Um 13 Uhr infundierte ich erneut Insulin mit einer Infusionsrate von $2,0\text{ mU/min}\cdot\text{kg}$, um die zweite Hypoglykämie zu erzeugen. Während dieses Clampexperiments hielt ich ein Plasmaglukose-Plateau von $2,5\text{ mmol/l}$ (40 mg/dl) über einen Zeitraum von 90 Minuten bis 15 Uhr. Danach infundierte ich die 20%ige Glukoselösung mit 200 ml/min bis zum Erreichen der Euglykämie und die Probanden erhielten ein Essen. Daheim war den Probanden die Nahrungsaufnahme bis maximal 20 Uhr desselben

Tages erlaubt. Der zweite Versuchstag (16. Tag der Behandlungsperiode) verlief wie der erste Versuchsvormittag.

2.4. Labormethoden

In Doppelbestimmung wurde von mir die Plasmaglukosekonzentration mittels der Glukoseoxidase-Methode gemessen [Intraassay-Variationskoeffizient (VK) 1,8%; Interassay-VK 2,6%, Glukose Analyser Beckmann Coulter, Inc. München, Deutschland]. Die aus dem Serum bestimmten Hormone Insulin, Glukagon und GH wurden mit Hilfe von Radioimmunoassays (RIAs) gemessen (Insulin mit Intraassay-VK 5,8%; Interassay-VK 7,5%; Pharmacia Insulin RIA 100, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden, Glukagon mit Intraassay-VK 4,9%; Interassay-VK 6,1%; BioChem ImmunoSystems, Freiburg, Deutschland und GH mit Intraassay-VK 2,8%; Interassay-VK 5,5%; Biermann Diagnostica, Nauheim, Deutschland). Das Hochdruck-Chromatographie-Verfahren wurde zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin (Intraassay-VK 2,9%; Interassay-VK 4,2%) und Noradrenalin (Intraassay-VK 2,6%; Interassay-VK 3,9%; Chromosystems, München, Deutschland) angewandt. ACTH aus dem Plasma wurde mit Hilfe eines Immunoluminometrischen Assays (ILMA; Intraassay-VK < 8%; Interassay-VK < 12%; LUMI Test ACTH, Brahms Diagnostika, Berlin, Deutschland) und die Serumcortisolkonzentration mittels eines Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays (ELISA) gemessen (Intraassay-VK 2,0%; Interassay-VK 3,9%; Boehringer Mannheim Immundiagnostica, Mannheim, Deutschland). Die Nachbestimmung des IGF-1 erfolgte ebenfalls mit dem ELISA (Intraassay-VK 6,5%; Interassay-VK 4,8%; Active IGF-1, Diagnostics, Systems, Laboratories, Inc., Sinsheim, Deutschland).

2.5. Statistische Auswertung

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Die statistische Analyse basiert auf ANOVA für wiederholte Messungen, wobei der Faktor *Drug* für die Metforminbehandlung vs. Placebo-Behandlung und *vor-Hypo* für die Effekte des vorangegangenen Hypoglykämie Experimentes (1. vs. 3. hypoglykämischer Clamp) angegeben ist. Um die hormonellen und symptomatischen Reaktionen zwischen der Behandlungs- und Placebobedingung zu vergleichen, wurden die Flächen unter der Kurve (AUC: area under the curve) berechnet. Als statistisch signifikant galt $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Insulin- und Glukosekonzentrationen

Während des 1. und 3. Hypoglykämie-Clamps wurden die Plasmaglukosekonzentrationen in identischer Weise abgesenkt und zunächst für 60 Minuten konstant auf einem Wert von 2,8 mmol/l (50 mg/dl) gehalten, um die Blutglukosekonzentrationen direkt anschließend auf einen Wert von 2,2 mmol/l (40 mg/dl) abzusenken und für weitere 60 Minuten auf diesem Niveau zu halten. Die Plasmaglukosekonzentrationen im Rahmen des 1. und 3. Clampversuchs waren sehr ähnlich und differierten kaum zwischen der Metformin und Placebobedingung. Ebenso war die Absenkung der Glukosekonzentrationen zwischen der Metformin und Placebobedingung fast identisch (siehe Abbildung 5). Sowohl die Seruminsulinkonzentration als auch die Glukoseinfusionsrate (Daten nicht angegeben), durch welche die jeweiligen Glukosekonzentrationen gehalten wurden, unterschieden sich nicht zwischen der Metformin und Placebobedingung bezogen auf alle Clampversuche.

Am 15. Tag der Behandlungsperiode, vor Beginn des 1. Clampversuchs, waren die Seruminsulin- und Plasmaglukosewerte unter der Metforminbedingung bedeutend niedriger als unter der Placebobedingung: Insulin, $29,7 \pm 3,1$ vs. $36,3 \pm 2,9$ pmol/l ($p=0,041$); Glukose, $4,9 \pm 0,1$ vs. $5,2 \pm 0,1$ mmol/l ($p=0,002$).

3.2. Hormonelle Gegenregulation

Als Reaktion auf die 1. und 3. Hypoglykämie wurde eine hormonelle gegenregulatorische Adrenalin-, Noradrenalin-, ACTH-, Cortisol-, Glukagon- und GH-Reaktion beobachtet, wobei verglichen mit der Reaktion auf die 1. Hypoglykämie, der Anstieg der gegenregulatorischen Reaktionen auf die 3. Hypoglykämie abgeschwächt war (siehe Abbildung 6).

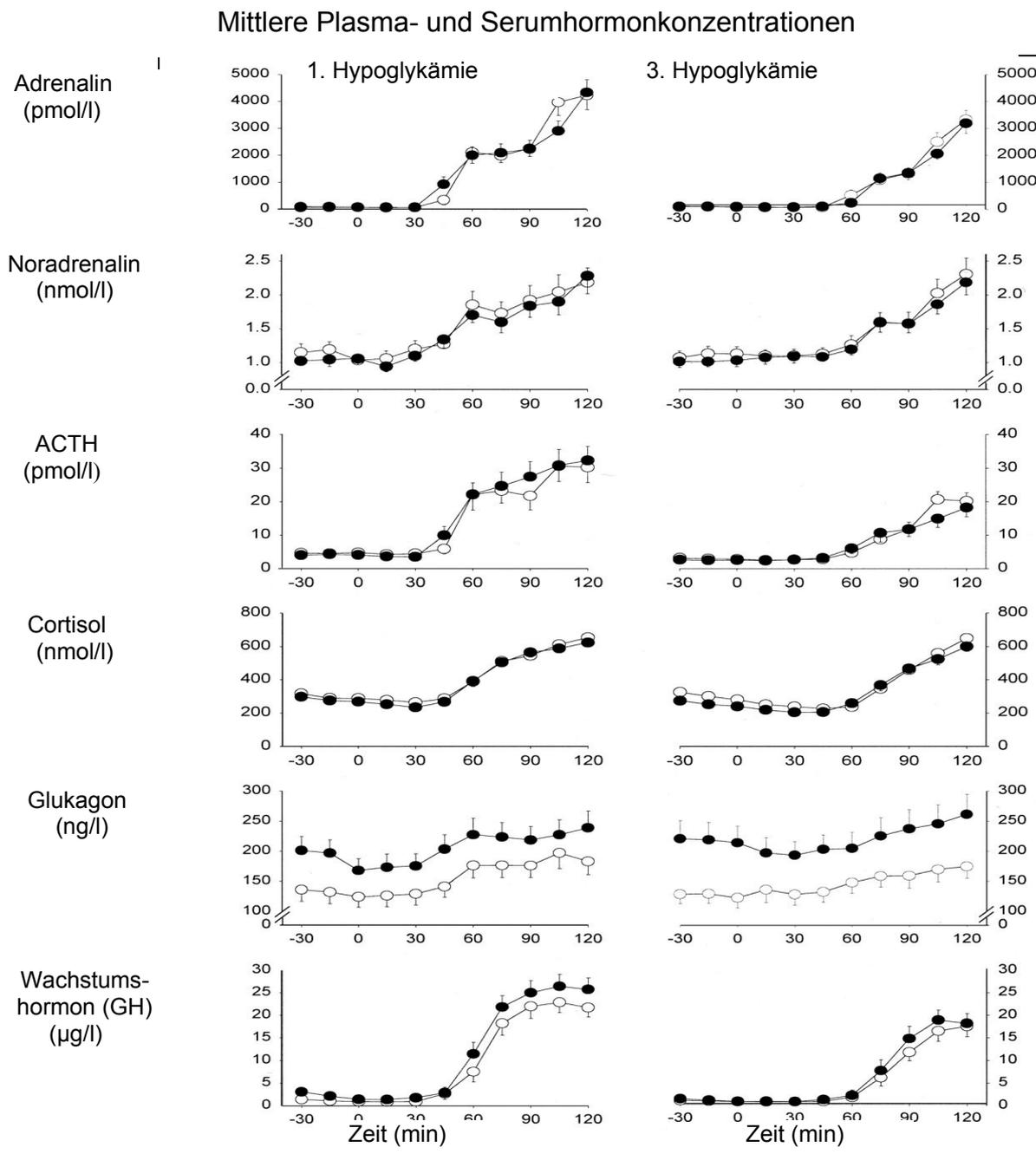


Abbildung 6

Abbildung 6: Dargestellt sind die mittleren Plasma- sowie Serumkonzentrationen (\pm Standardfehler)

von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol, Glukagon und Wachstumshormon während des 1. und des 3. Hypoglykämie-Clampversuches. Metforminbedingung (schwarze Punkte), Placebobedingung (weiße Punkte). Verglichen mit der Reaktion auf die 1. Hypoglykämie war der Anstieg der gegenregulatorischen Reaktion auf die 3. Hypoglykämie signifikant abgeschwächt.

Die Metforminbedingung hatte während der gesamten Zeit der Versuche keinen Einfluss auf die Adrenalin-, Noradrenalin-, ACTH-, Cortisol- sowie Glukagonreaktion (siehe Tabelle 1). Vor und während sämtlicher Clampversuche waren die Serumglukagonkonzentrationen deutlich höher unter der Metformin- als unter der Placebobedingung. Die Glukagonreaktion im Rahmen der hormonellen Gegenregulation als Antwort auf die Hypoglykämien blieb durch die Metforminbedingung unbeeinflusst. Es war eine leichte Erhöhung der GH-Reaktion auf eine Hypoglykämie unter der Metforminbedingung zu beobachten. Dieser Effekt interagierte aber nicht mit dem abschwächenden Effekt durch vorangegangene Hypoglykämien (siehe Tabelle 1).

Zusätzliche Bestimmungen des IGF-1 zeigten während der Baseline-Phase und dem Ende der 1. Hypoglykämie signifikant niedrigere Konzentrationen unter der Metformin- als unter der Placebobedingung (IGF-1 Baseline $236,9 \pm 13,9$ vs. $263,2 \pm 14,4$ $\mu\text{g/l}$; $p=0,015$; am Ende $232,6 \pm 13,4$ vs. $278,4 \pm 17,1$ $\mu\text{g/l}$; $p<0,001$). Während der 3. Hypoglykämie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (IGF-1 Baseline $265,2 \pm 15,9$ vs. $289,7 \pm 20,5$ $\mu\text{g/l}$; $p=0,119$; am Ende $272,3 \pm 16,9$ vs. $289,1 \pm 22,8$ $\mu\text{g/l}$, $p=0,221$).

3.3. Symptome

Die Probanden hatten deutlich mehr autonome und neuroglukopenische Symptome in der 1. als in der 3. Hypoglykämie (Abbildung 7). Metformin erhöhte geringfügig die Wahrnehmung der neuroglukopenischen Symptome während der 1. und 3. Hypoglykämie, hatte aber keinen Einfluss auf die autonomen Symptome (siehe Tabelle 1).

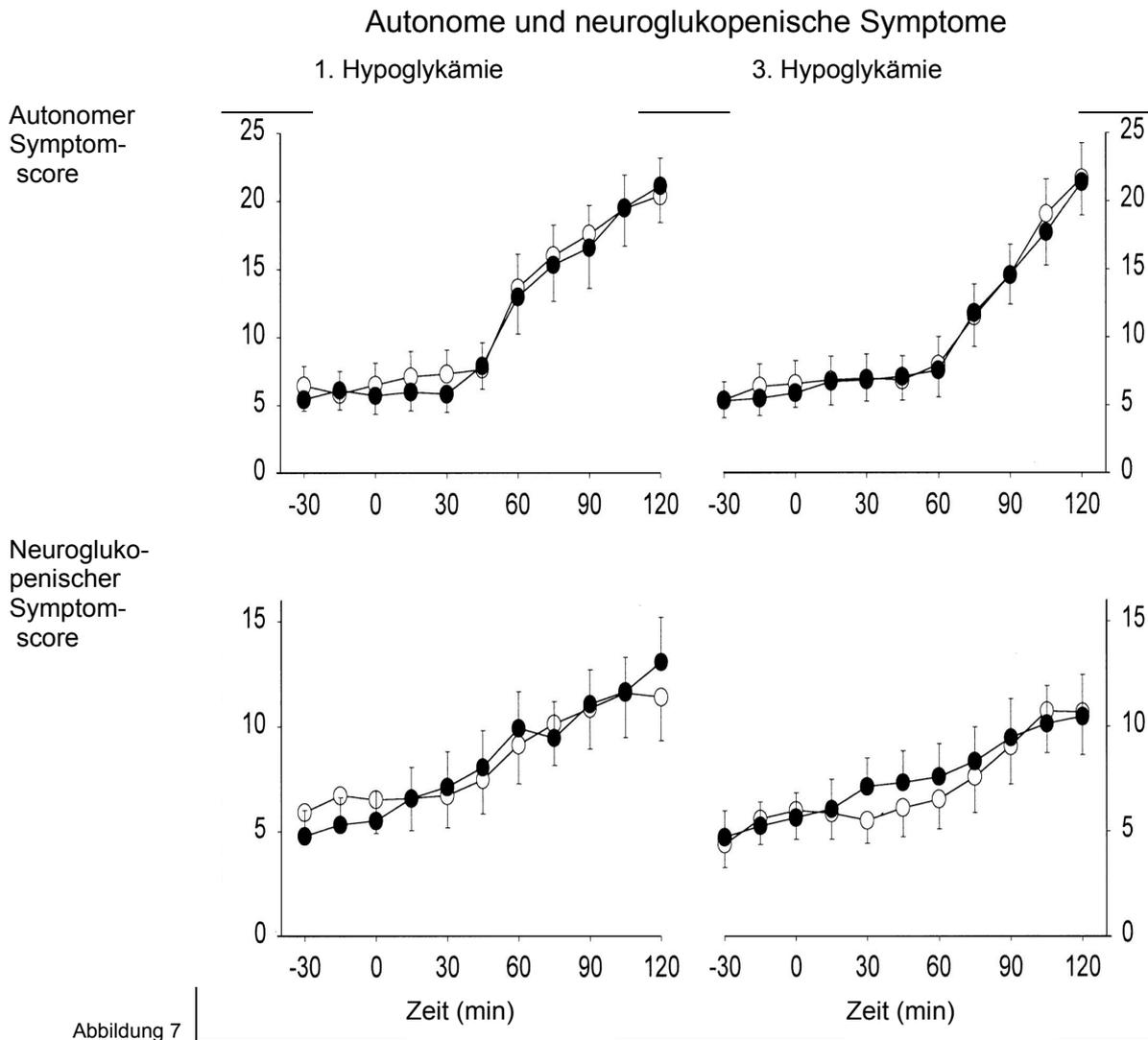


Abbildung 7

Abbildung 7: Die Mittelwerte (\pm Standardfehler) des autonomen- und neuroglukopenischen Symptom-scores während der 1. und 3. Hypoglykämie. Metforminbedingung (schwarze Punkte), Placebobedingung (weiße Punkte). Es traten mehr autonome und neuroglukopenische Symptome in der 1. als in der 3. Hypoglykämie auf. Metformin hatte keinen Einfluss auf die autonomen Symptome und erhöhte geringfügig die Wahrnehmung der neuroglukopenischen Symptome.

4. Diskussion

Eine Kurzzeitbehandlung mit täglich 1700 mg Metformin über einen Zeitraum von sechzehn Tagen führte bei 15 jungen, gesunden Männern im Vergleich zur Placebo-Bedingung nicht zu einer ungünstigen Beeinflussung der hormonellen und symptomatischen Hypoglykämie-Reaktionen. Im Rahmen einer dritten Hypoglykämie am Folgetag wurde eine Abschwächung der hormonellen und symptomatischen Reaktionen festgestellt. Letztgenannte Effekte zeigten sich unabhängig von der Metformin-Bedingung. In ähnlichen Experimenten wurden ebenfalls nach einer vorangegangenen Hypoglykämie abgeschwächte hormonelle und symptomatische Reaktionen festgestellt^{31,33,46,47,56,103}. Tierexperimentell wurde zwar eine sympathoinhibitorische Wirkung durch Metformin beobachtet^{48,77,87,88,89}. Diese Wirkung konnte allerdings in der vorliegenden Humanstudie nicht bestätigt werden.

Erstmals wurde im Rahmen dieser Studie gezeigt, dass eine Kurzzeitbehandlung mit Metformin bei gesunden, jungen Männern weder die sympathoadrenalen noch die symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die in der vorliegenden Studie verabreichte Metformindosis von 1700 mg/Tag nicht die Maximaldosis von 2550 mg/Tag war, die in der Therapie von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus durchaus vorkommt.

Andersen et al. stellten im Rahmen ihres Experiments mit normotensiven Ratten nach einer intracerebroventrikulären Gabe des Metformins sympathoinhibitorische Effekte erst unter Hochdosisbedingungen ab 1 mg täglich fest⁸. Diese Dosis entsprach fast der mittleren letalen Dosis (LD₅₀) von 1,5 mg pro Tag, bei der 50% der Ratten starben. Es bleibt unklar, ob Metformin nach oraler Applikation überhaupt die Bluthirnschranke überwindet und die genannten zentralen Effekte erzielt. Johnson et al. vermuteten eine Passage im Bereich der circumventrikulären Organe, wo die Kapillaren gefenstert sind⁵⁹.

Muntzel et al. und Petersen et al. sahen nach hochdosierter intravenöser Metformingabe ebenfalls sympathoinhibitorische Effekte^{77,87}. Petersen führte diese Effekte auf eine Blockade der sympathischen Ganglien zurück, denn Metformin wirkte dosisab-

hängig inhibitorisch auf postganglionäre renale und präganglionäre sympathische Nerven und hochdosiert sogar wie der Ganglienblocker Trimethaphan.

Eine weitere Erklärung der beobachteten sympathoinhibitorischen Effekte des Metformins^{13,67} ist, dass dieses Medikament einer Hyperinsulinämie bedingten erhöhten sympathischen Nervenaktivität^{9,74,76} entgegenwirken könnte.

Obwohl es unwahrscheinlich erscheint, dass eine höhere Dosis als 1700 mg/Tag die hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien ungünstig beeinflusst, sollte hervorgehoben werden, dass diese Möglichkeit aufgrund der in dieser Studie erhobenen Daten nicht ausgeschlossen werden kann.

Metformin verbessert die GH-Reaktion auf Hypoglykämien. Diese Wirkung erzielt es wahrscheinlich durch seine stark senkenden Effekte auf die IGF-1-Konzentration. IGF-1 hemmt über einen negativen Feedback-Mechanismus zur Hypophyse die GH-Freisetzung⁶⁵ und steigert so möglicherweise durch eine fehlende Inhibition die Ansprechbarkeit der GH-Sekretion auf Stimuli wie Hypoglykämien. Obwohl dieses Ergebnis bemerkenswert und neu ist, scheint der Befund von geringfügiger klinischer Relevanz in Bezug auf die hypoglykämische Gegenregulation zu sein, wo GH keine zentrale Rolle spielt²².

Die Serumglukagonkonzentrationen waren während sämtlicher Clampversuche höher unter der Metformin- als unter der Placebobedingung und zeigten, dass Metformin die Glukagonkonzentrationen unabhängig vom Glukosezustand erhöht. Es kann mehrere Erklärungen für dieses Phänomen geben. Metformin könnte die Glukagonkonzentration über seine reduzierenden Einflüsse auf die Insulin- und IGF-1-Sekretion steigern, denn sowohl Insulin^{55,66} als auch IGF-1⁶⁵ unterdrücken direkt die Glukagonsekretion aus dem endokrinen Pankreas. Alternativ könnte Metformin die Glukagonkonzentrationen durch Beeinträchtigung des Glukagonabbaues steigern. Gegen die letztgenannte These spricht die metformininduzierte Erhöhung der Sekretion des Hormons Glukagon-like Peptid 1 (GLP 1)^{68,108}, welches eher die Glukagonkonzentrationen senkt. GLP 1 wird in den neuroendokrinen L-Zellen der Darmmukosa gebildet, nach der Nahrungsaufnahme freigesetzt und ist an der Regulation des Körpergewichtes beteiligt, indem es u.a. die Nahrungsaufnahme hemmt³⁹.

Möglicherweise erreicht Metformin über eine Erhöhung des GLP 1 seine bekannten gewichtsreduzierenden Effekte¹⁰⁸.

Im Zusammenhang mit den hormonellen Reaktionen auf Hypoglykämien ist zu bemerken, dass durch Metformin in dieser Studie zwar die Glukagonkonzentrationen stiegen, die Reaktion von Glukagon auf eine Hypoglykämie jedoch nicht beeinflusst wurde. Ungünstige Effekte durch Metformin auf die Glukoseerholung nach einer Hypoglykämie können durch die erhobenen Daten nicht ausgeschlossen werden. Es gibt sogar einige Hinweise darauf, dass Metformin die hepatische Glukosefreisetzung durch Inhibition der Glukagoneffekte auf den Leberstoffwechsel senkt^{7,110}.

Metformin verminderte die Nüchtern-Plasmaglukosekonzentrationen leichtgradig. Möglicherweise war dieser Effekt eine Folge der verminderten endogenen Glukoseproduktion¹⁶. Eine reduzierte Insulinsekretion und gesteigerte Glukagonsekretion stellen wahrscheinlich physiologische Reaktionen auf verminderte Plasmaglukosekonzentrationen dar, die ein weiteres Absinken der Blutglukosekonzentrationen verhindern. Die Tatsache, dass die Verminderung der Plasmaglukosekonzentrationen während der Metforminbehandlung gering war, legt den Schluss nahe, dass die letztgenannten Mechanismen, die einer Hypoglykämie vorbeugen, aktiv und wirksam waren. Man kann vermuten, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Diabetes mellitus Typ 2 diese Mechanismen geringer wirksam sind, was das Auftreten von Hypoglykämien während einer Metformin Monotherapie bei Menschen mit Diabetes mellitus erklären könnte^{2,5}. Diese Ansicht wird durch den Befund von unveränderten Glukagonkonzentrationen während der Metformintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unterstützt⁹⁹.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse wurden in Versuchen mit gesunden Probanden gewonnen, was Rückschlüsse auf die Bedingungen bei Patienten mit Diabetes mellitus eingrenzt. Gesunde Probanden wurden hier untersucht, weil sie eine andere, niedrigere Variabilität in physiologischen Reaktionen auf Hypoglykämien als Diabetespatienten zeigen. Bei Menschen mit Diabetes mellitus hängt das Ausmaß von hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien von unterschiedlichen Faktoren ab: der vorherigen Blutglukoseeinstellung^{23,62}, kürzlich stattgehabter Hypoglykämieepisoden^{31,33,56,103} und der Prävalenz von

diabetischen Neuropathien^{21,41,71}. So liegt z.B. die Blutglukoseschwelle für eine Gegenregulationsreaktion bei Diabetespatienten mit hohen Blutglukosewerten höher als bei Gesunden und deutlich höher als bei Patienten mit Diabetes mellitus die nahenormoglykämische Blutglukosewerte aufweisen⁶². Diese Variablen sind experimentell nur mit größtem Aufwand zu kontrollieren, um Rückschlüsse bezüglich der Wirkungen von Metformin auf die hormonellen und symptomatischen Reaktionen im Rahmen von Hypoglykämien zu ziehen. Andererseits gibt es aktuell keine Beweise gegen die Annahme, dass sich der Einfluss von Metformin auf die klinisch wichtigen Variablen, die sympathoadrenalen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien, zwischen Gesunden und Menschen mit Diabetes mellitus unterscheidet.

Vom klinischen Standpunkt aus ist der relevante Befund dieser Studie, dass Metformin die sympathoadrenalen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien nicht beeinträchtigt und dadurch das Wahrnehmen von Hypoglykämien erhalten bleibt. Vorherige Studien^{52,73,75} haben eindeutig gezeigt, dass die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von schweren Hypoglykämien ist, weil die Entstehung rezidivierender Hypoglykämien durch wechselseitige Beeinflussung von Hypoglykämieepisodes und Störung der Hypoglykämie-Wahrnehmung begünstigt wird²³. Eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien führte bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, die eine kurze Krankheitsdauer aufwiesen, über eine Durchbrechung des oben genannten Circulus vitiosus zu einer fast vollständigen Rückbildung der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung⁴⁰. Die erhobenen Daten lassen die Prognose zu, dass Metformin in Verbindung mit einer Insulintherapie die Häufigkeit und den Schweregrad von Hypoglykämien nicht steigert. Aufgrund von Erkenntnissen neuerer Untersuchungen wird sogar empfohlen, dass die Kombination von Insulin- und Metformintherapie genutzt werden sollte, da die Frequenz von symptomatischen und biochemischen Hypoglykämieepisodes bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eher verringert als erhöht wird¹⁰⁹.

5. Zusammenfassung

Eine Körpergewichtszunahme und schwere Hypoglykämien sind die klinisch relevanten Nebenwirkungen der Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es wurde gezeigt, dass Metformin einer insulininduzierten Körpergewichtszunahme vorbeugt, wenn es in Kombination mit Insulin gegeben wird. Die Wirkungen dieses Medikaments auf die hormonellen und symptomatischen Reaktionen, die das Wahrnehmen einer Hypoglykämie vermitteln und einer Hypoglykämie entgegenwirken, wurden bisher noch nicht untersucht. Fünfzehn junge, gesunde Männer wurden mit 2x 850 mg Metformin vs. Placebo täglich über einen Zeitraum von 16 Tagen behandelt. An den letzten beiden Tagen (Tag 15 und 16) der Behandlungsperiode wurden insgesamt drei standardisierte insulininduzierte Hypoglykämien erzeugt. Die 1. und 3. Hypoglykämie waren identisch, wobei die zweite Hypoglykämie nur dem Zwecke diente, eine Abschwächung der Gegenregulation während der dritten Hypoglykämie am Folgetag zu erzielen. Untersucht wurden sowohl die Wirkungen des Medikaments im Vergleich zu Placebo auf die symptomatischen und hormonellen Reaktionen im Rahmen einer Hypoglykämie, als auch die Veränderungen durch Metformin vs. Placebo zwischen der 1. und 3. Hypoglykämie. Vorangegangene Hypoglykämien reduzierten die Adrenalin-, ACTH-, Cortisol-, Glukagon-, GH- und symptomatischen Reaktionen auf nachfolgende Hypoglykämien ($p > 0,05$ für alle Variablen). Es gab keinen messbaren Effekt von Metformin auf die Adrenalin-, ACTH-, Cortisol-, Glukagon-, GH- und symptomatischen Reaktionen auf sämtliche Hypoglykämien ($p > 0,05$ für alle Vergleiche). Die GH-Reaktion auf die Hypoglykämie war jedoch leicht erhöht ($p = 0,039$). Dieser Befund könnte durch einen IGF-1-reduzierenden Effekt des Metformins verursacht worden sein, denn nach vierzehntägiger Metforminbehandlung waren die basalen IGF-1-Konzentrationen deutlich niedriger als unter Placebo ($236,9 \pm 13,9$ vs. $263,2 \pm 14,4$ $\mu\text{g/Liter}$; $p = 0,015$). Die Ergebnisse zeigen, dass Metformin die hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf Hypoglykämien nicht ungünstig beeinflusst. Dieser Befund ist klinisch relevant in Bezug auf die Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Metformin und Insulin bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2.

6. Literaturverzeichnis

1. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 18: 1415–1427 (1995)
2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854–865 (1998)
3. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am.J.Med.* 90: 450-459 (1991)
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837–853 (1998)
5. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study 16. *Diabetes* 44: 1249–1258 (1995)
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *N.Engl.J.Med.* 329: 977-986 (1993)
7. Alengrin F, Grossi G, Canivet B, Dolais-Kitabgi J: Inhibitory effects of metformin on insulin and glucagon action in rat hepatocytes involve post-receptor alterations. *Diabet.Metab.* 13: 591–597 (1987)
8. Andersen D, Haugan K, Sorensen AM, Christensen S, Petersen JS: Cardiovascular actions of chronic intracerebroventricular administration of metformin in normotensive rats. *Pharmacol.Toxicol.* 81: 7–12 (1997)

9. Anderson EA, Mark AL: The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis in hypertension. *Hypertension* 21: 136-141 (1993)
10. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 131: 182–188 (1999)
11. Bailey CJ: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 15: 755-772 (1992)
12. Bailey CJ: Metformin – an update. *Gen.Pharmacol.* 24: 1299-309 (1993)
13. Bailey CJ: Metformin: a useful adjunct to insulin therapy? *Diabet.Med.* 17: 83–84 (2000)
14. Bailey CJ and Nattrass M: Treatment-metformin. *Baillieres Clin. Endocrinol.Metab.* 2: 455-476 (1988)
15. Bailey CJ, Day C: Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 12: 553-64 (1989)
16. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N.Engl.J.Med.* 334: 574–579 (1996)
17. Bailey CJ, Wilcock C, Day C: Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br.J.Pharmacol.* 105: 1009-1013 (1992)
18. Benzo C: The hypothalamus and blood glucose regulation. *Life Sci.* 32: 2509-2515 (1983)
19. Biggers DW, Myers SR, Neal D, Stinson R, Cooper NB, Jaspan JB, Williams PE, Cherrington AD, Frizzell RT: Role of brain in counterregulation of insulin-induced hypoglycemia in dogs. *Diabetes* 38: 7-16 (1989)
20. Boado RJ, Pardridge WM: Glucose deprivation causes posttranscriptional enhancement of brain capillary endothelial glucose transporter gene

- expression via GLUT1 mRNA stabilization. *J.Neurochem.* 60: 2290-2296 (1993)
21. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, et al.: Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM. Evidence for a nonselective defect. *Diabetes* 46: 814–823 (1997)
 22. Boyle PJ, Cryer PE: Growth hormone, cortisol, or both are involved in defense against, but are not critical to recovery from, hypoglycemia. *Am.J.Physiol.* 260: E395–E402 (1991)
 23. Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, Nagy RJ: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 333: 1726–1731 (1995)
 24. Bratusch-Marrain PR: Die euglykämische Insulin- und hyperglykämische Clamp-Technik. *Infusionsther.Klein.Ernahr.* 11: 4-10 (1984)
 25. Brown, M.R., and L.A. Fisher: Glucocorticoid suppression of the sympathetic nervous system and adrenal medulla. *Life Sci.* 39: 1003-1012 (1986)
 26. Chan, J.C.N., B. Tomlinson, J.A.J.H. Critchley, C.S. Cockram & R.J. Walden: Metabolic and hemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 16: 1035-1038 (1993)
 27. Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I: Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity.* *Diabetes Care* 21: 1967–1972 (1998)
 28. Cryer PE: Role of growth hormone in glucose counterregulation. *Horm.Res.* 46: 192-194 (1996)

29. Cryer PE: Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J.Clin.Invest.* 117: 868-70 (2007)
30. Cryer PE, MD and Belinda P. Childs, ARNP, MN, CDE: Negotiating the Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Spectrum* 15: 20-27 (2002)
31. Davis MR, Shamoon H: Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 73: 995–1001 (1991)
32. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda Garcia R: Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J.Clin.Invest.* 98: 680–691 (1996)
33. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F: Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 46: 1328–1335 (1997)
34. De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Fanelli C, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE, Bolli GB: Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am.J.Physiol.* 257: E35-42 (1989)
35. De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE, Bolli GB: Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am.J.Physiol.* 256: E835-843 (1989)
36. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-194 (1991)
37. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 333: 541–549 (1995)

38. De Kloet ER, Reul JM: Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain functions: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology* 12: 83-105 (1987)
39. Drucker J: Minireview: The Glucagon-Like Peptides. *Endocrinology* Vol. 142: 521-527 (2001)
40. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P, et al.: Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42: 1683-1689 (1993)
41. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, Porcellati F, Bottini P, Di Vincenzo A, Brunetti P, Bolli GB: Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 46: 1172–1181 (1997)
42. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar ME, Eschwège E: The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 19: 920–926 (1996)
43. French EB, Kilpatrick R: The role of adrenaline in hypoglycaemic reactions in man. *Clin.Sci.* 14: 639-651 (1955)
44. Frizzell RT, Jones EM, Davis SN, Biggers DW, Myers SR, Connolly CC, Neal DW, Jaspán JB, Cherrington AD: Counterregulation during hypoglycemia is directed by widespread brain regions. *Diabetes* 42: 1253-1261 (1993)
45. Frohman L: CNS peptides, glucoregulation, *Annu.Rev.Physiol* 45: 95-107 (1983)

46. Fruehwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HL: Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care* 23: 1059-1066 (2000)
47. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Deininger E, Wellhoener P, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A: Protective effect of insulin against hypoglycemia-associated counterregulatory failure. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84: 1551-1557 (1999)
48. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Oltmanns KM, Sopke S, Toschek B, Born J, Fehm HL, Peters A: Metformin does not adversely affect hormonal and symptomatic responses to recurrent hypoglycemia. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 86: 4187-4192 (2001)
49. Gerich J, Davis J, Lorenzi M, Rizza R, Karam J, Lewis S, Kaplan R, Schultz T, Cryer P: Hormonal mechanisms of recovery from insulin-induced hypoglycemia in man. *Am.J.Physiol.* 236: E380-385 (1979)
50. Gerich JE, Mookan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A: Hypoglycemia unawareness. *Endocr.Rev.* 12: 356–371 (1991)
51. Ginsburg J, Paton A.: Effects of insulin after adrenalectomy. *Lancet* 271: 491-4 (1956)
52. Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B, Schlundt D, Clarke W: A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 20: 661–669 (1997)
53. Grant PJ: The effects of metformin on the fibrinolytic system in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabete.Metab.* 17: 168-173 (1991)
54. Grant PJ, Stickland MH, Booth NA, Prentice CR: Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen activator inhibitor-1 in type 2 diabetic patients. *Diabet.Med.* 8: 361-365 (1991)

55. Havel PJ, Taborsky GJ: The contribution of the autonomic nervous system to changes of glucagon and insulin secretion during hypoglycemic stress. *Endocr.Rev.* 10: 332–350 (1989)
56. Heller SR, Cryer PE: Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 40: 223–226 (1991)
57. Hermann LS, Melander A. Biguanides: basic aspects and clinical uses. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Vol 1. Chichester, England: John Wiley & Sons Inc; 1992:773-795. (1992)
58. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG, Taylor R: The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 42: 1217-1222 (1993)
59. Johnson AK, Gross PM: Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. *FASEB J.* 7: 678-686 (1993)
60. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J: Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler.Thromb.* 13: 1865-1873 (1993)
61. Komesaroff PA, Funder JW: Differential glucocorticoid effects on catecholamine responses to stress. *Am.J.Physiol.* 266: E118-E128 (1994)
62. Korzon-Burakowska A, Hopkins D, Matyka K, Lomas J, Pernet A, Macdonald I, Amiel S: Effects of glycemic control on protective responses against hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21: 283–290 (1998)

63. Kvetnanský R, Fukuhara K, Pacák K, Cizza G, Goldstein DS, Kopin IJ: Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology*. 133: 1411-1419 (1993)
64. Landin K, Tengborn L, Smith U: Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors *J.Intern.Med*. 229: 181-187 (1991)
65. Le Roith D: Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N.Engl.J.Med*. 336: 633–640 (1997)
66. Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U: A high concentration of circulating insulin suppresses the glucagon response to hypoglycemia in normal man. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 73: 1123-1128 (1991)
67. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H: Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 406-412 (1999)
68. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Messeri G, Rotella CM: Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 24: 489-494 (2001)
69. Mathias C, Frankel H, Turner R, Christensen N: Physiological responses to insulin hypoglycaemia in spinal man. *Paraplegia* 17: 319-326 (1979)
70. McCall AL, Fixman LB, Fleming N, Tornheim K, Chick W, Ruderman NB: Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am.J.Physiol*. 251: E442-E447 (1986)

71. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Veneman T, Gerich J, Bretzel RG: Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1960–1966 (1998)
72. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Moka M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, cerebral dysfunction. *Am.J.Physiol.* 260: E67-E74 (1991)
73. Moka M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, Gerich J: Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 17: 1397–1403 (1994)
74. Morgan DA, Balon TW, Ginsberg BH, Mark AL: Nonuniform regional sympathetic nerve responses to hyperinsulinemia in rats. *Am.J.Physiol.* 264: R423-R427 (1993)
75. Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M: Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with Type I diabetes—a prospective population based study. *Diabetologia* 41: 1274–1282 (1998)
76. Muntzel M, Beltz T, Mark AL, Johnson AK: Anteroventral third ventricle lesions abolish lumbar sympathetic responses to insulin. *Hypertension* 23(6 Pt 2): 1059-1062 (1994)
77. Muntzel MS, Abe A, Petersen JS: Effects of adrenergic, cholinergic and ganglionic blockade on acute depressor responses to metformin in spontaneously hypertensive rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 281: 618–623 (1997)
78. Nagi DK, Yudkin JS: Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 16: 621-629 (1993)

79. Natrass M, Alberti KG: Biguanides. *Diabetologia* 14: 71-74 (1978)
80. Nosadini R, Avogaro A, Trevisan R, Valerio A, Tessari P, Duner E, Tiengo A, Velussi M, Del Prato S, De Kreutzenberg S, et al.: Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes. *Diabetes Care* 10: 62-67 (1987)
81. Otto M, Breinholt J, Westergaard N: Metformin inhibits glycogen synthesis and gluconeogenesis in cultured rat hepatocytes. *Diabetes Obes.Metab.* 5: 189-194 (2003)
82. Pelligrino DA, Segil LJ, Albrecht RF: Brain glucose utilization and transport and cortical function in chronic vs. acute hypoglycemia. *Am.J.Physiol.* 259: E729-35 (1990)
83. Peters A: The energy request of inflammation. *Endocrinology* 147: 4550-4552 (2006)
84. Peters A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, Fehm HL: Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog.Neurobiol.* 81: 61-88 (2007)
85. Peters A, Rohloff F, Kerner W: Preserved counterregulatory hormone release and symptoms after short term hypoglycemic episodes in normal men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 80: 2894–2898 (1995)
86. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL: The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 28: 143-80 (2004)
87. Petersen JS, DiBona GF: Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 27: 619–625 (1996)

88. Petersen JS, DiBona GF: Effects of central metformin administration on responses to air-jet stress and on arterial baroreflex function in spontaneously hypertensive rats. *J.Hypertens.* 15: 285–291 (1997)
89. Petersen JS, Liu W, Kapusta DR, Varner KJ: Metformin inhibits ganglionic neurotransmission in renal nerves. *Hypertension* 29: 1173–1177 (1997)
90. Purrello F, Gullo D, Brunetti A, Buscema M, Italia S, Goldfine ID and Vigneri R: Direct effects of biguanides on glucose utilization in vitro. *Metabolism* 36: 774-776 (1987)
91. Ramey ER, Goldstein MS: The adrenal cortex and the sympathetic nervous system. *Physiol.Rev.* 37: 155-195 (1957)
92. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607 (1988)
93. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE: Role of glucagon, epinephrine, growth hormone in glucose counterregulation. *J.Clin.Invest.* 64: 62-71 (1979)
94. Roberts-Thomson IC, Jonsson JR, Pannall PR, Taylor WB, Frewin DB: Differential effect of glucocorticoids on abdominal pain induced by morphine. *Pain* 46: 133-137 (1991)
95. Schwartz N, Clutter W, Shah S, Cryer P: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the thresholds for symptoms. *J.Clin.Invest.* 79: 777-781 (1987)
96. Searle GL, Siperstein MD: Lactic acidosis associated with phenformin therapy: evidence that inhibited lactate oxidation is the causative factor. *Diabetes* 24: 741-745 (1975)
97. Shimazu T: Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism. *Diabetologia* 20: 343-356 (1981)

98. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405–412 (2000)
99. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 333: 550–554 (1995)
100. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J: Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb.Haemost.* 57: 326-328 (1987)
101. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43: 647-654 (1994)
102. Veneman TF, Erkelens DW: Clinical review 88: hypoglycemia unawareness in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 82: 1682–1684 (1997)
103. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J: Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 42: 1233–1237 (1993)
104. Widom B, Simonson D: Glycemic control, neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes. *Ann.Intern.Med.* 112: 904-912 (1990)
105. Wollen N and Bailey CJ: Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. *Biochem.Pharmacol.* 37: 4353-4358 (1988)

106. Wollen N and Bailey CJ: Metformin potentiates the antigluconeogenic action of insulin. *Diabete.Metab.* 14: 88-91 (1988)
107. Woods S, Porte D: Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol.Rev.* 54: 596-619 (1974)
108. Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I: Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 298: 779-784 (2002)
109. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M: Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 130: 389–396 (1999)
110. Yu B, Pugazhenth S, Khandelwal RL: Effects of metformin on glucose and glucagon regulated gluconeogenesis in cultured normal and diabetic hepatocytes. *Biochem.Pharmacol.* 48: 949–954 (1994)

7. Anhang

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Stefan Sopke, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel: „Metformin beeinflusst nicht die hormonellen und symptomatischen Reaktionen auf rekurrende Hypoglykämien bei gesunden Männern“ selbstständig verfasst habe und die Literaturquellen vollständig angegeben sind. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Schrift dienten mir die darin angegebenen Materialien und Geräte.

Stefan Sopke

Erklärung über die dem Betreuer von einer Ethikkommission genehmigten Untersuchungen

Hiermit erkläre ich, Stefan Sopke, dass die von mir durchgeführten Untersuchungen von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck geprüft und am 17. Dezember 1999 genehmigt wurden. Aktenzeichen: 99-129

Stefan Sopke

Tabelle 1: Mittelwerte (\pm Standardfehler) für hormonelle und symptomatische Reaktionen (AUC*_{120 min}) auf die 1. und 3. Hypoglykämie.

Variable	Drug	1. Hypoglykämie	3. Hypoglykämie	'vor-Hypo'	<i>p</i> Wert Drug'	'Drug x vor-Hypo'
AUC Adrenalin (pmol/l)	Metformin	209,880 \pm 23,770	112,530 \pm 12,550	< 0,001	0,660	0,848
	Placebo	214,930 \pm 25,950	122,350 \pm 16,480			
AUC Noradrenalin (nmol/l)	Metformin	79,3 \pm 14,7	58,8 \pm 12,3	0,127	0,817	0,476
	Placebo	72,1 \pm 12,2	63,0 \pm 12,2			
AUC ACTH (pmol/l)	Metformin	1,821 \pm 293	743 \pm 143	0,002	0,514	0,303
	Placebo	1,584 \pm 307	755 \pm 99			
AUC Cortisol (nmol/l)	Metformin	22,620 \pm 3,610	16,770 \pm 3,920	0,045	0,286	0,472
	Placebo	21,630 \pm 4,390	11,810 \pm 3,230			
AUC Glukagon (ng/l)	Metformin	2,231 \pm 860	7,760 \pm 496	< 0,001	0,156	0,662
	Placebo	3,895 \pm 862	2,878 \pm 822			
AUC Wachstumshormon (GH) (μ g/l)	Metformin	2,082 \pm 248	1,226 \pm 159	< 0,001	0,039	0,456
	Placebo	1,844 \pm 216	1,098 \pm 130			
AUC autonomer Symptomscore	Metformin	887 \pm 148	736 \pm 118	0,005	0,501	0,430
	Placebo	884 \pm 125	631 \pm 84			
AUC neuroglukopenischer Symptomscore	Metformin	528 \pm 91	371 \pm 95	0,018	0,006	0,247
	Placebo	341 \pm 76	292 \pm 82			

'vor-Hypo' zeigt die Effekte der vorangegangenen Hypoglykämie (1. vs. 3. Hypoglykämie).

'Drug' zeigt die Effekte des Metformins (vs. Placebo).

'Drug x vor-Hypo' zeigt die Interaktionen zwischen Metformin und der vorangegangenen Hypoglykämie.

* AUC: area under the curve; Fläche unter der Kurve

Plasmaglukosekonzentrationen

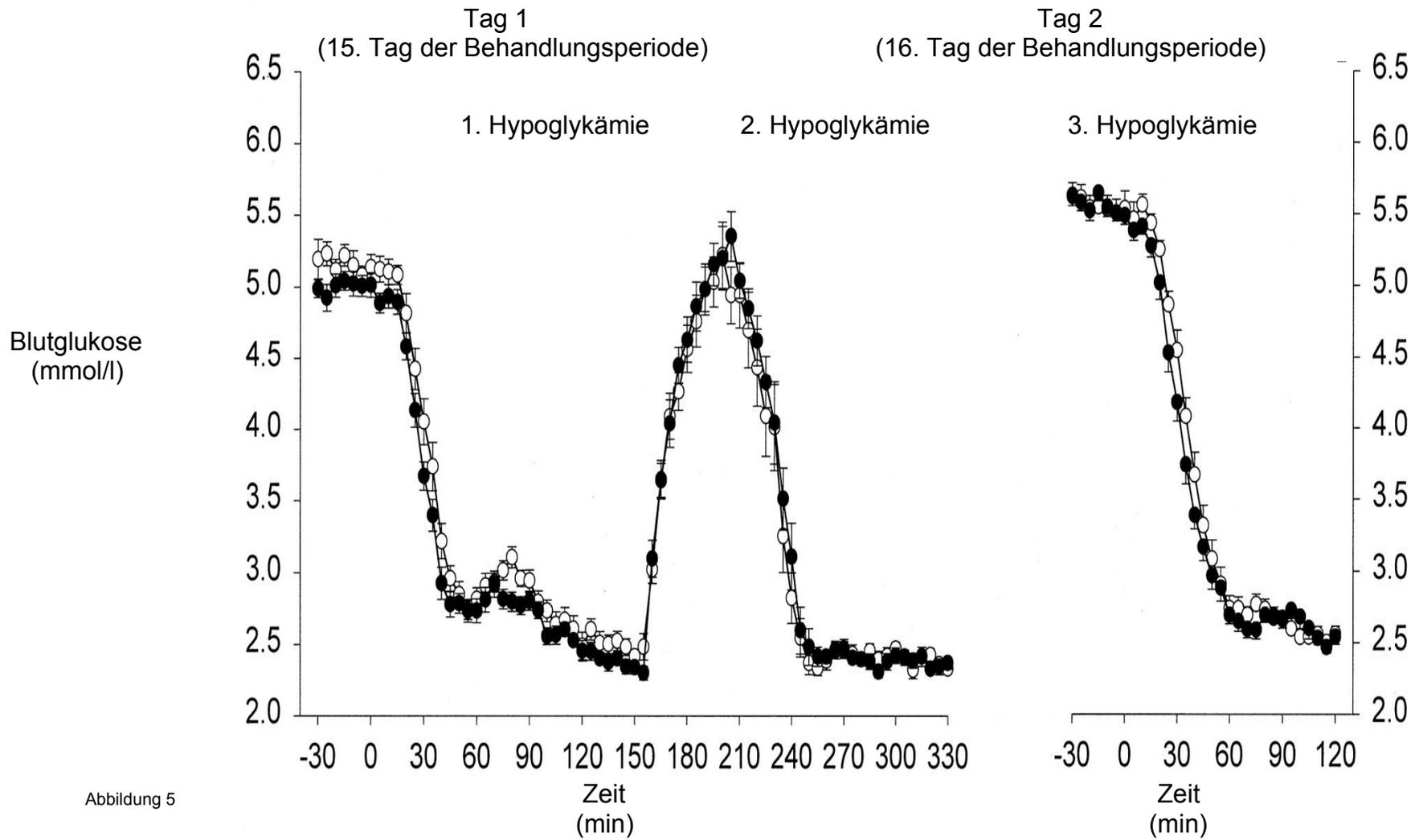


Abbildung 5

Abbildung 5: Dargestellt sind die mittleren Blutglukosekonzentrationen (\pm Standardfehler) während des 1. und 2. Versuchstages am 15. und 16. Tag der Behandlungsperiode unter Metformin (schwarze Punkte) vs. Placebo (weiße Punkte). Die Plasmaglukosekonzentrationen im Rahmen der 1., 2. und 3. Hypoglykämie waren sehr ähnlich und differierten kaum zwischen der Metformin- und Placebobedingung. Die Absenkung der Glukosekonzentrationen war fast identisch.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Lehnert (Medizinische Klinik I) und Herrn Prof. Dr. J. Born (Klinische Forschergruppe) sowie insbesondere Herrn Prof. Dr. H.L. Fehm (ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik I) für die Möglichkeit, in ihren wissenschaftlichen Einrichtungen arbeiten zu können.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Prof. Dr. A. Peters für die Überlassung des Dissertationsthemas, die sehr gute Betreuung meiner Arbeit und für die Ratschläge bezüglich der Literaturoauswahl, Versuchsdurchführung, Datenerhebung und Datenauswertung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Mitdoktorantin Barbara Toschek für die gute Zusammenarbeit bei der Versuchsdurchführung und Versuchsauswertung bedanken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten danke ich besonders Herrn PD. Dr. B. Schultes.

Frau Dr. E. Deininger und Herrn Prof. Dr. W. Kern möchte ich für die Hilfe bei der Planung der Versuche danken.

Christiane Zinke danke ich für die sachkundige und tatkräftige Unterstützung bei der Versuchsvorbereitung und für die Durchführung der Hormonanalysen.

Den Mitarbeitern der klinischen Forschergruppe möchte ich für die organisatorische Arbeit und Betreuung ganz herzlich danken.

Sehr dankbar bin ich auch Herrn Thomas Grüßing aus Berlin, der mir bei der graphischen Darstellung der Daten behilflich war.

9. Lebenslauf

Name : Sopke
Vorname: Stefan Gerhard
Geburtsdatum : 02. Februar 1968
Geburtsort : Sanderbusch

Schulbildung :

1974/1979 Grundschule Jungfernbusch in Schortens
1979/1981 Orientierungsstufe Schortens
1981/1982 Realschule Schortens
1982/1985 Hauptschule Schortens
1985/1986 Berufsfachschule Hauswirtschaft für
1987/1988 Realschulabsolventen in Jever
1988/1991 Fachgymnasium Ernährung und Hauswirtschaft in Jever

Außerschulischer Werdegang :

1986/1987 Freiwilliges Soziales Jahr im Kindergarten Lindenallee in Jever
1991/1993 Zivildienst beim Rettungsdienst Friesland in Jever

Hochschulausbildung :

10/1994 Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Universität zu Lübeck
03/1997 Ärztliche Vorprüfung
03/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2003 Approbation als Arzt

Berufsausbildung :

11/2001-04/2003 AiP, Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Lübeck
06/2003-07/2005 Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Wittmund bei Dr. med. Dieter Seidler
11/2005-07/2006 Allgemeinmedizin in einer allgemeinmedizinisch-internistischen Gemeinschaftspraxis bei Dr. med. Heinz Ullrich in Jever
11/2006-01/2007 Chirurgie in einer Praxis bei Dr. med. Herbert A.F. Hofmann in Berlin-Prenzlauer Berg
02/2007-07/2007 Chirurgie in einer Praxis bei Dr. med. Martin Walczak-Pohlig in Berlin-Neukölln
09/2007 Allgemeinmedizin in einer Hausarztpraxis bei Herrn Hartmut Klähn in Berlin-Kreuzberg

Berlin, den 14. Februar 2008