

1 Einleitung

1.1 Krankheitsbild Diabetes mellitus

Im medizinischen Wörterbuch wird Diabetes mellitus definiert als chronische Stoffwechselstörung mit verzögerter oder unvollständiger Verwertung zugeführter Glukose im Organismus mit pathologischen Veränderungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel durch einen relativen oder absoluten Mangel an endogenem Insulin infolge ungenügender Bildung, Sekretion oder Wirkung am Erfolgsorgan (Zetkin, Schaldach, 1992).

Die WHO definiert den Diabetes mellitus als eine metabolische Funktionsstörung vielfältiger Ursache, die gekennzeichnet ist durch chronische Hyperglykämie mit Störungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel. Diese sind zurückzuführen auf Veränderungen der Insulinausschüttung bzw. Insulinwirkung oder beides (WHO, 1999).

Die Erkrankung tritt mit weiteren charakteristischen Symptomen neben der Hyperglykämie auf wie Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust, Glukosurie, Ketonurie, Hyperlipidämie oder verschwommenem Sehen. Oftmals sind die Symptome nicht stark ausgeprägt oder sie treten gar nicht auf, so dass ein Diabetes mellitus oft erst nach Jahren diagnostiziert wird.

Verschiedene pathogenetische Prozesse, die einerseits zum Untergang der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas und andererseits zu einer Insulinresistenz am Erfolgsorgan führen, sind an der Entwicklung des Diabetes mellitus beteiligt.

Die Auswirkungen des Diabetes mellitus umfassen Langzeitschäden, Dysfunktionen und Versagen von Organen. Diese Langzeitschäden können zu den spezifischen Komplikationen wie Retinopathie mit drohender Erblindung, Nephropathie mit Verlust der Nierenfunktion, Angiopathie mit der Gefahr des Auftretens von Fußulzera und drohenden Amputationen, Neuropathie, die sich über Paraesthesien, Reflexanomalien oder erektile Dysfunktion äußern können, führen. Menschen, die unter Diabetes mellitus leiden, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, von kardiovaskulären, peripher vaskulären oder cerebrovaskulären Erkrankungen betroffen zu sein.

Zur oralen antidiabetischen Therapie stehen verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen

Angriffspunkten zur Verfügung. Eine Klasse oraler Antidiabetika wird durch die α -Glukosidase-Hemmstoffe repräsentiert. Durch Hemmung der Kohlenhydrat-abbauenden Enzyme, u.a. α -Amylase, wird die postprandiale Blutzuckerspitze gesenkt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Potenzial pflanzlicher α -Amylase-Inhibitoren *in vitro* und *in vivo* untersucht werden.

1.1.1 Klassifikation und Einteilung des Diabetes mellitus

Die erste offizielle Einteilung des Diabetes mellitus erfolgte 1980 und wurde durch die WHO veröffentlicht. Zu dieser Zeit wurde die Unterscheidung in zwei Gruppen festgelegt: Typ 1 Diabetes mellitus, auch als Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus (IDDM = Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) bezeichnet und Typ 2 Diabetes mellitus, alternativ bezeichnet als nicht-Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM = Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). 1985 wurden die Begriffe Typ 1 bzw. Typ 2 abgeschafft, die Bezeichnungen IDDM und NIDDM blieben erhalten. Bei dieser Einteilung wurde versucht, die klinischen und ätiologischen Befunde über einen Kompromiss zu kombinieren. Dabei berücksichtigt die ätiologische Seite die Ursache für die Entstehung der Krankheit, während die klinische Einstufung nach der bestehenden Symptomatik erfolgt. Hier zeigt sich aber ein entscheidendes Problem der Erkrankung: der klinische Befund Diabetes mellitus ist nicht feststellbar, obwohl der ätiologische Befund vorliegt. So können beispielsweise bei einem beginnenden Autoimmunprozess bei einem normoglykämischen Menschen Insel-Zell-Antikörper nachgewiesen werden. Ebenso ist es möglich, dass ein Mensch unerkannt unter NIDDM leidet, ohne dass sich die klinische Symptomatik manifestiert. Aus diesen Gründen empfiehlt die WHO, dass die Begriffe Insulin-pflichtiger bzw. nicht-Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus nicht mehr länger genutzt werden sollen, sondern die Bezeichnungen Typ 1 und Typ 2 als ätiologische Klassifizierungen wieder eingeführt werden sollten. Der ätiologische Typ 1 umfasst danach die Fälle, die vorwiegend durch Untergang der pankreatischen β -Zellen hervorgerufen wird und zum Auftreten der Ketoazidose neigen. Dieser Typus beinhaltet auch die Fälle, die auf einen Autoimmunprozess zurückzuführen sind und die Fälle, für die keine Pathogenese ersichtlich ist, die also idiopathisch sind. Der ätiologische Typ 2 ordnet alle Formen von Diabetes mellitus ein, die durch Störungen der Insulinsekretion und durch Insulinresistenzen gekennzeichnet sind (WHO, 1999).

Wird in dieser Arbeit vom Typ 2 Diabetes mellitus gesprochen, ist damit der ätiologische Typ 2 gemeint.

1.1.2 Diagnose des Typ 2 Diabetes mellitus

Erster Schritt in der Diagnose des Diabetes mellitus ist die Erstellung der Familienanamnese. Dabei wird nicht nur das Auftreten von Diabetes sondern auch das Vorkommen von Hypertonie, Koronarinfarkten oder anderen arteriosklerotischen Ereignissen berücksichtigt.

Die Diagnose erfolgt dann über Bestimmung des Nüchternblutzuckers. Liegt dieser wiederholt über 140 mg/dl, muss der Befund über einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) abgeklärt werden. Dazu werden dem erwachsenen Patienten 75 g Glukose zur oralen Aufnahme gereicht. Kinder nehmen 1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht auf. Die Blutzuckerbestimmung erfolgt nach 30, 60, 90 und 120 Minuten. Die Diagnose Diabetes mellitus wird gestellt, wenn der Blutzucker nach zwei Stunden und mindestens ein weiterer Wert der Messreihe über 200 mg/dl liegen. Liegt der Blutzuckerwert nach 2 Stunden zwischen 140 und 200 mg/dl und ein weiterer Wert der Messreihe über 200 mg/dl spricht man von pathologischer Glukosetoleranz. Nach neueren Diagnosekriterien liegt ein Diabetes mellitus vor, wenn einer der folgenden Werte auftritt:

- beliebiger Blutzuckerwert > 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- Nüchtern-Blutzuckerwert > 125 mg/dl (7,0 mmol/l)
- nach oGTT > 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

1.2 Das Metabolische Syndrom

Als Syndrom wird ein Symptomenkomplex bezeichnet, also ein Muster von multiplen Symptomen mit einheitlicher, aber unbekannter formaler Pathogenese (Zetkin, Schaldach, 1992).

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass es einen engen Zusammenhang gibt zwischen Störungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Purinstoffwechsel, Übergewicht und Bluthochdruck, die durch übermäßige Nahrungsaufnahme und Bewegungsmangel gefördert werden. Das Metabolische Syndrom wird verstanden als Co-Existenz von Fettsucht, Hyper- und Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ 2, Gicht und Hypertonie verbunden mit erhöhter Inzidenz von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, Fettleber und Cholelithiasis (Hanefeld, 2004).

Der Begriff Metabolisches Syndrom („trisynndrome métabolique“) wurde erstmals 1966 von dem französischen Arzt J.P. Camus geprägt, der unter seinen Gicht-Patienten ein erhöhtes Auftreten von Diabetes und Dyslipidämie beobachtete (Camus, 1966). Allerdings wurde bereits in den 1920iger Jahren ein gemeinsames Auftreten von Hyperglykämie, Gicht und Hypertonie bei Patienten dokumentiert (Hitzenberger & Richter-Quittner, 1921).

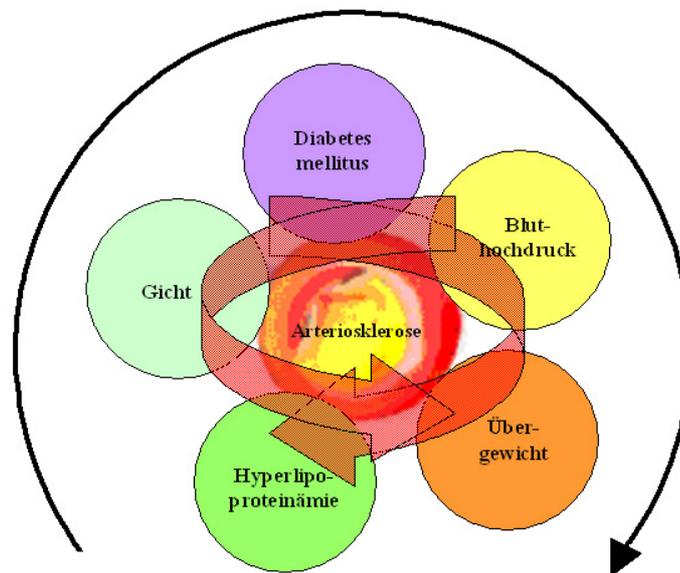


Abb. 1: das Metabolische Syndrom (nach Hanefeld, 2005)

Das Metabolische Syndrom tritt auf als Folge von Überernährung und Bewegungsmangel verbunden mit einer genetischen Disposition. Überernährung führt zu einem Überangebot an Fett. Da die Zahl der Fettzellen beim Erwachsenen konstant ist, führt die vermehrte Fettzufuhr zu einem Volumenanstieg der Adipozyten (hypertrophe Fettleibigkeit). Es resultiert eine intraabdominelle Adipositas. Daraus ergeben sich enorme Veränderungen im peripheren Stoffwechsel. Die wichtigsten Veränderungen sind der Anstieg der Lipolyse, welche einen erhöhten Zufluss freier Fettsäuren aus den intraabdominellen Fettdepots zur Leber bewirkt. Die hohe Konzentration freier Fettsäuren führt in der Leber zu einer gesteigerten Triglyceridsynthese und Sekretion triglyceridreicher VLDL, welche zur Hypertriglyceridämie führt. Dies kann zur Ausbildung einer nicht-alkoholischen Fettleber und darüber zu einer hepatischen Insulinresistenz führen.

Typ 2 Diabetes mellitus ist zu einem hohen Prozentsatz (> 60%) mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert; die Diagnostik des Metabolischen Syndroms ist daher bei Typ 2 Diabetikern obligat (Hanefeld, 2004).

1.2.1 Diagnose des Metabolischen Syndroms

Neben der Familienanamnese werden Risikofaktoren für die Erstellung der Diagnose herangezogen. Bei diesen Risikofaktoren werden die unterschiedlichen Säulen, die das Syndrom tragen, berücksichtigt. Weist der Patient drei der fünf Risikofaktoren auf, wird die Diagnose Metabolisches Syndrom gestellt (Grundy et al., 2005; Reisin & Alpert, 2005; Miranda et al., 2005).

Tab. 1: Diagnose-Kriterien für das Metabolische Syndrom (basierend auf der IDF-Definition: www.idf.org)

Risikofaktor	Risikowert
Fettleibigkeit: Taillenumfang bzw.	> 102 cm (♂) bzw. > 88 cm (♀)
waist-to-hip-ratio	> 1,0 (♂) bzw. > 0,85 (♀)
Hypertriglyceridämie	> 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
niedriger HDL-C	< 40 mg/dl (1,03 mmol/l) (♂) bzw. < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) (♀)

Bluthochdruck	> 130 mm Hg systolisch oder > 85 mm Hg diastolisch
Diabetes mellitus oder pathologische Glukosetoleranz	oGTT pathologisch oder Nüchternblutzucker > 100 mg/dl (5,6 mmol/l)

1.3 Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

Der postprandiale Anstieg des Blutzuckers stimuliert die Insulinsynthese und -freisetzung aus den pankreatischen β -Zellen. Das freigesetzte Insulin bindet an Rezeptoren der Zielorgane Skelettmuskulatur, Adipozyten und Leber. Durch die Bindung des Insulins am Rezeptor wird die intrazelluläre Signaltransduktion ausgelöst, über die die Glukoneogenese gehemmt, die Lipolyse unterdrückt und die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe gesteigert wird (Cheng & Fantus, 2005). Dieser Mechanismus ist beim Diabetiker aufgrund der veränderten Insulinfreisetzung bzw. -wirkung gestört. Die medikamentöse Therapie umfasst daher die Unterstützung der Insulinfreisetzung, die Unterstützung der Wirkung des Insulins am Erfolgsorgan, das Verhindern postprandialer Blutzuckerspitzen und den Ersatz des Insulins (Perfetti et al., 1998; Inzucchi, 2002). Während die Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus über die Insulintherapie erfolgt, sind die medikamentösen Therapieansätze zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus sehr vielfältig. In der Roten Liste sind die Antidiabetika unter Punkt 12 aufgeführt (Rote Liste 2006).

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Diabetes-Therapie lässt sich unterteilen in die Insulintherapie und die Therapie mit oralen Antidiabetika.

1.3.1.1 Insuline

Das blutzuckersenkende Proteohormon Insulin wird in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet. Als Signal für die Insulinfreisetzung aus den pankreatischen β -Zellen dient der Blutzuckeranstieg nach der Nahrungsaufnahme. Um die Insulinsekretion auszulösen, muss Glukose in der β -Zelle metabolisiert werden. Dies führt im Lauf der

Reaktionskaskade zur Depolarisation der Zelle und darüber zur Exocytose von Insulin (Ammon, 2001). Ist der medikamentöse Ersatz von Insulin nötig, stehen verschiedene Insuline zur Verfügung. Diese lassen sich grob in drei Gruppen einteilen:

- kurzwirksame Insuline (Normalinsuline),
- (mittel)langwirksame Insuline (Verzögerungsinsuline) und
- Insulinanaloga.

Normalinsuline können in saurer (pH 3,0 bis 3,5) oder neutraler Lösung (pH 7,0 bis 7,4) vorliegen. Nach subkutaner Injektion tritt ihre Wirkung nach ca. 15 bis 30 Minuten ein. Ihr Wirkungsmaximum erreichen sie nach 1 bis 3 Stunden, die Wirkdauer beträgt 5 bis 8 Stunden.

Die Gruppe der Verzögerungsinsuline lässt sich noch einmal unterteilen in die mittellangwirksamen (Intermediärinsuline) und die langwirksamen Insuline. Nach subkutaner Injektion von Intermediärinsulinen erfolgt der Wirkungseintritt nach 1 bis 2 Stunden, das Wirkungsmaximum wird nach 2 bis 6 Stunden erreicht. Die Wirkdauer beträgt 10 bis 20 Stunden. Langwirksame Insuline beginnen nach subkutaner Applikation nach 1 bis 4 Stunden zu wirken. Ihr Wirkungsmaximum erreichen sie zwischen 10 und 30 Stunden, ihre Wirkdauer kann mehr als 30 Stunden betragen. Gängig ist die Applikation von Kombinationsinsulinen, also Mischungen von Normal- und Verzögerungsinsulinen, so dass ein rascher Wirkungseintritt und eine mittellange Wirkdauer gewährleistet werden (Hunnius 1998).

1.3.1.2 Orale antihyperglykämische Therapie

Oral eingesetzte Antidiabetika lassen sich grob unterteilen in die, die

- (1) die Insulinsekretion steigern (Insulin-Sekretagoga)
- (2) die Insulinwirkung steigern (Insulinsensitizer)
- (3) den Insulinbedarf senken (Hemmer der Glukoseabsorption).

1.3.1.2.1 Steigerung der Insulinsekretion(Insulinsekretagoga)

Insulinsekretagoga lassen sich in zwei Unterklassen unterteilen: Sulfonylharnstoffe und nicht-Sulfonylharnstoffe.

a) Sulfonylharnstoffe

Diese Klasse von oralen Antidiabetika ist relativ umfassend, Hauptvertreter ist sicherlich das Glibenclamid. Sulfonylharnstoffe binden an Sulfonylharnstoffrezeptoren an der Oberfläche der pankreatischen β -Zellen. Der Sulfonylharnstoffrezeptor ist eng verknüpft mit Untereinheiten eines ATP-sensitiven Kaliumkanals (kir6.2). Durch Bindung des Sulfonylharnstoffs an den Sulfonylharnstoffrezeptor-kir6.2-Komplex kommt es zum Schluss des Kaliumkanals und damit zur Hemmung des Ausstroms von Kalium-Ionen aus den ruhenden β -Zellen. Das führt zu einer Depolarisation der Zellmembran und dies wiederum zur Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle. Die einströmenden Calcium-Ionen führen zu Kontraktionen am Mikrotubulus und damit zur Exocytose von Insulin aus den Vesikeln (Cheng & Fantus 2005). Sulfonylharnstoffe werden in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Da einige Metabolite aktiv sein können, kann es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu hypoglykämischen Zuständen kommen.

Nebenwirkungen, die unter der Sulfonylharnstofftherapie auftreten können, sind direkt auf die gesteigerte Insulinausschüttung zurückzuführen. Hypoglykämie und Gewichtszunahme sind daher in der Therapie zu beobachten. Des Weiteren können gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen, Augenleiden, Leberfunktionsstörungen, Störungen im Blut- und Lymphsystem und Alkoholintoleranz auftreten. Kreuzallergien zu Sulfonamidderivaten sind aufgrund der strukturellen Verwandtschaft möglich (Fachinformation Euglucon[®], 2004).

b) nicht-Sulfonylharnstoffe

In dieser sehr neuen Klasse von oralen Antidiabetika werden die Glinide, Nateglinide und Repaglinide, zusammengefasst. Der Wirkungsmechanismus ist ähnlich dem der Sulfonylharnstoffe und wird ebenfalls über die Bindung am Sulfonylharnstoffrezeptor, wenngleich an anderer Stelle, vermittelt (Cheng & Fantus, 2005). Glinide zeigen einen raschen Wirkungseintritt und eine relativ kurze Halbwertszeit. Das Risiko hypoglykämischer Zustände ist daher geringer als bei den Sulfonylharnstoffen. Weitere mögliche Nebenwirkungen, die auftreten können, sind gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen, Sehstörungen, Leberfunktionsstörungen (Fachinformationen Starlix[®], 2005; NovoNorm[®], 2005).

1.3.1.2.2 Steigerung der Insulinwirkung (Insulinsensitizer)

Insulinsensitizer sind Substanzen, die die Wirkung des Insulins am Zielorgan verstärken. Es sind zwei Substanzklassen zu unterscheiden.

a) Biguanide

Der einzige noch eingesetzte Vertreter dieser Gruppe ist das Metformin. Der vollständige Wirkungsmechanismus von Metformin ist nicht bekannt. Seine Haupteffekte liegen in der Senkung der hepatischen Glukoneogenese und einer verbesserten Wirkung des Insulins an den Muskelzellen, welche möglicherweise mit der Fähigkeit, die FFS-Serumkonzentration zu senken, zusammenhängt. Nebenwirkungen, die unter der Therapie auftreten können, sind gastrointestinale Störungen, Geschmacksveränderungen, Leberfunktionsstörungen und Hautreaktionen. Sehr selten kann es zum Auftreten von Laktatazidosen kommen (Fachinformation Glucophage[®], 2005).

b) Thiazolidindione

In Deutschland sind derzeit zwei Thiazolidindione verfügbar, Rosiglitazon und Pioglitazon (Rote Liste 2006). Sie wirken als Liganden am Peroxisomen-Proliferator-Aktivator-Rezeptor γ (PPAR γ), welcher in hoher Zahl in Adipozyten vorkommt. Diese Kern-lokaliserten Rezeptoren fungieren als Liganden-aktivierbare Transkriptionsfaktoren und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Expression einer Reihe von Genen, die im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel wichtig sind (Cheng & Fantus, 2005). Der Angriff in den Adipozyten bewirkt eine Hemmung der Lipolyse und somit ist zunächst eine Senkung der FFS-Serum-Konzentration von 20-40% festzustellen (Sheehan, 2003). Ebenso kommt es zu veränderten Konzentrationen zirkulierender Adipo-Cytokine, beispielsweise ist eine Senkung von Tumornekrosefaktor α (TNF α) und Leptin und ein Anstieg von Adiponectin festzustellen. Durch die Reduktion der FFS-Serum-Konzentration wird die Insulinwirkung am Muskel verbessert. Des weiteren wird die β -Zellfunktion durch gesenkte Lipotoxizität, einem Prozess, der durch gesteigerte FFS-Konzentration zum β -Zell-Tod führen kann, verbessert (Sheehan, 2003). Die Therapie mit Thiazolidindionen kann als Mono- oder Kombinationstherapie erfolgen. Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Glitazonen (Mono- und Kombinationstherapie) auftreten können, sind unter anderem Gewichtszunahme, Ödeme,

Anämie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Herzinsuffizienz. Das Risiko einer Hypoglykämie ist bei der Kombinationstherapie gesteigert (Fachinformation Avandia[®], 2005).

1.3.1.2.3 Senkung des Insulinbedarfs

Der Insulinbedarf kann durch eine verzögerte Glukoseabsorption gesenkt werden. Dies kann über verschiedene Mechanismen reguliert werden.

a) α -Glukosidase-Inhibitoren

In Deutschland sind zwei α -Glukosidase-Hemmstoffe zur Diabetes-Therapie zugelassen: Acarbose und Miglitol. Diese Substanzen hemmen reversibel intestinale α -Glukosidasen, wodurch die enzymatische Spaltung von Kohlenhydraten in resorbierbare Monosaccharide im Dünndarm verzögert wird (Fachinformationen Glucobay[®], 2003; Diastabol[®], 2002). Diese Substanzen wirken hauptsächlich in der proximalen Hälfte des Dünndarms. Die intestinale Glukoseabsorption ist verschoben auf den distalen Anteil des Dünndarms und das Kolon. Das führt zu einer verzögerten Glukoseaufnahme in den Blutkreislauf und somit zu einem verminderten postprandialen Blutzuckeranstieg. α -Glukosidase-Inhibitoren wirken lokal im Bürstensaum des Dünndarms. Sie werden kaum resorbiert und hauptsächlich unverändert mit den Fäces ausgeschieden. Der Einsatz der Substanzen erfolgt gewöhnlich als Kombinationstherapie. Häufig auftretende Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit α -Glukosidase-Hemmstoffen beobachtet werden, sind Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen. Oft treten auch Übelkeit, Verstopfung und allgemeine Verdauungsstörungen auf.

b) Biguanide

Wie bereits beschrieben, ist der Wirkmechanismus des Metformins noch nicht vollständig geklärt. Seine Wirkung beruht aber vermutlich auf drei Mechanismen (Fachinformation Glucophage[®], 2005):

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glukogenolyse
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit

Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung

- Hemmung der Glukoseabsorption.

Durch Punkt 3 wird deutlich, dass eine Erwähnung dieser Substanzklasse auch unter den Substanzen, die die Glukoseabsorption verzögern, erfolgen muss.

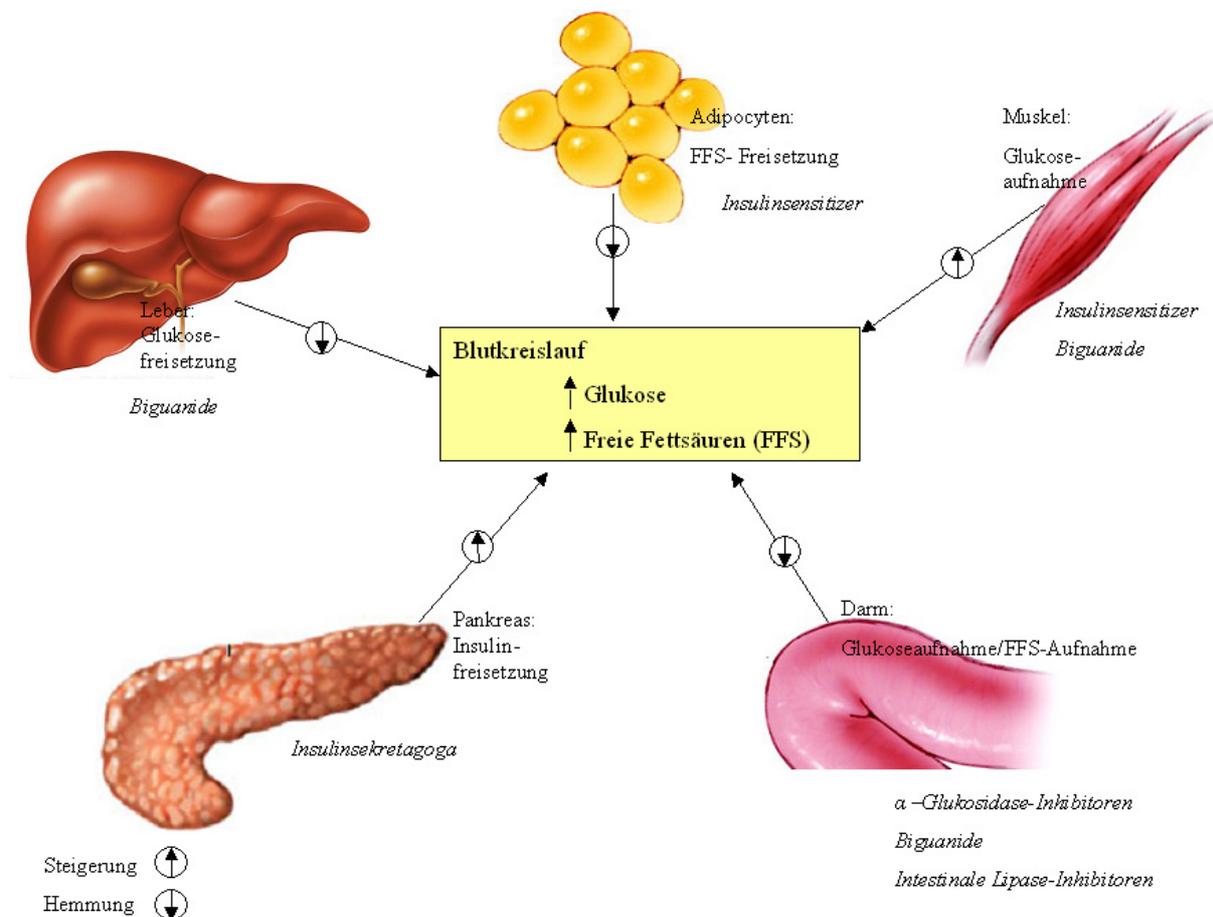


Abb. 2: Angriffspunkte oraler Antidiabetika (nach Cheng & Fantus, 2005)

1.3.1.3 Pflanzliche Antidiabetika

Die Rote Liste führt zwei Zubereitungen unter den Pflanzlichen Antidiabetika. Guar Verlan® Granulat enthält als wirksames Agens das gemahlene Endosperm der Samen der Büschelbohne (Guarmehl). Die Einnahme vor der Mahlzeit soll die postprandialen Blutzuckerspitzen senken. Es ist als Zusatztherapeutikum ausgewiesen. Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt.

Sucontral[®] Tropfen enthalten einen Fluidextrakt aus Copalchi-Rinde. Die Tropfen werden eingesetzt bei leichten bis mittelschweren Fällen von Typ II Diabetes mellitus. Als Nebenwirkung können erhöhte Leberwerte auftreten.

1.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Bei der nicht-medikamentösen Therapie stehen vor allem die Begleitsymptome innerhalb des Formenkreises des Metabolischen Syndroms im Vordergrund. Neben der Steigerung der körperlichen Aktivität, besonders wirksam sind Ausdauerübungen wie Laufen, Schwimmen, Radfahren, schnelles Gehen, wird eine ausgewogene Diät, Rauchverzicht und eine Einschränkung des Alkoholkonsums empfohlen. Die Ernährung soll bei adipösen Diabetes-Patienten (ca. 80% der Erkrankten) zu einer langsamen, aber kontinuierlichen Gewichtsabnahme führen. Die Kost soll fettarm sein (~30% der aufgenommenen Energie als Fett, davon maximal 10% in Form gesättigter Fettsäuren) und reich an komplexen Kohlenhydraten (~50% der Energie). Haushaltszucker können gut eingestellte Diabetiker bis zu einer Menge von 30-50 g täglich aufnehmen, wenn er auf mehrere Mahlzeiten verteilt und in Verbindung mit ballaststoffreicher Kost konsumiert wird. Eiweiße sollten ca. 10-15% der Energiezufuhr ausmachen, jedoch sollten nicht mehr als 1,0 g pro kg Körpergewicht aufgenommen werden, da das Risiko einer diabetischen Nephropathie bei einem Eiweißkonsum über 20% der Energiezufuhr deutlich ansteigt. Alkohol ist auf unter 15 g für Frauen und unter 30 g für Männer pro Tag zu begrenzen und sollte nur zu den Mahlzeiten getrunken werden. Bei zusätzlicher Hypertonie soll Kochsalz sparsam (5-6 g/Tag) verwendet werden. Darüber hinaus soll der Patient zur Selbstkontrolle erzogen werden. Hier stehen neben der Kontrolle des Stoffwechsels und des Körpergewichts auch die Überprüfung der Haut und der Füße im Vordergrund (AVP, 2002).

1.4 Zielstellung und Arbeitshypothesen

Wie bereits dargestellt wurde, sind die Therapiemöglichkeiten des Typ 2 Diabetes mellitus sehr vielfältig. In der nachfolgenden Abbildung ist eine Strategie zur Festlegung der Diabetes-Therapie dargestellt.

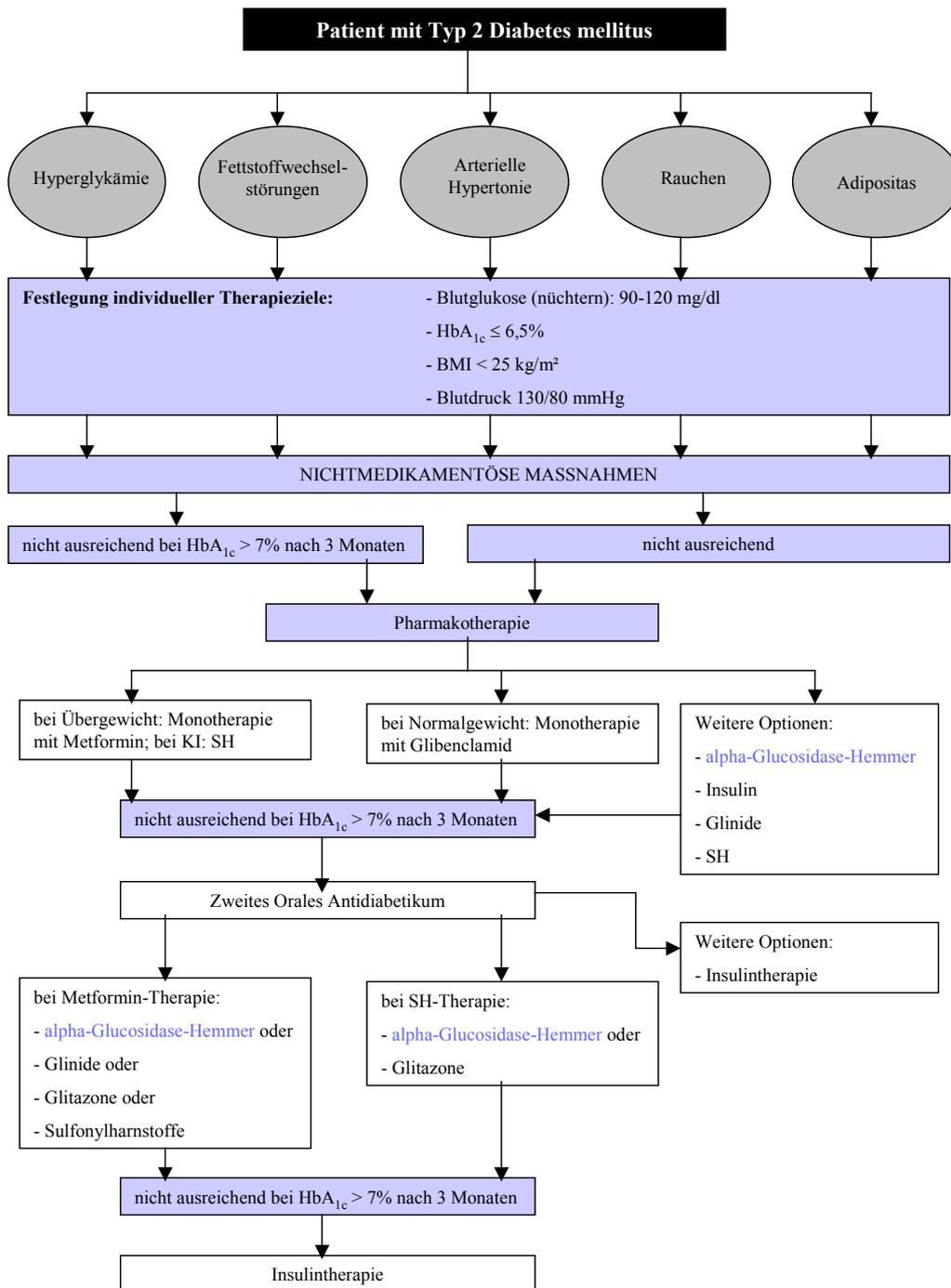


Abb. 3: Grundzüge der Behandlung eines Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach AVP, 2002)

Die Abbildung macht deutlich, dass α -Glukosidasehemmstoffe eine zentrale Rolle in der Diabetes-Therapie einnehmen. Eine große Bedeutung hat dabei neben ihrer Effektivität sicherlich ihr geringes Nebenwirkungspotential und ihr problemloser Einsatz als Zusatztherapeutikum für die Kombinationstherapie. Bei Monotherapie mit α -Glukosidasehemmstoffen besteht kein Risiko für Hypoglykämie und/oder Gewichtszunahme. Bei Langzeittherapie tritt kein Verlust der Wirksamkeit ein. Gut belegt ist ihre dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie (AVP, 2002).

Zusätzlich zu zugelassenen und etablierten Antidiabetika existieren zahlreiche Zubereitungen, häufig in Form von Tees, die als Antidiabetika beworben werden, ohne den Beweis ihrer Wirkung bzw. Wirksamkeit erbracht zu haben. Ebenso ist die Zahl volksmedizinisch genutzter Drogen zur Blutzuckersenkung sehr hoch. Ein Ziel dieser Arbeit war es, abzuklären, ob solche Drogen Einfluss auf die α -Amylase-Aktivität besitzen. Um verschiedene Zubereitung möglichst rasch untersuchen zu können, war es nötig, ein geeignetes Testsystem zu etablieren.

Daraus ergaben sich folgende Aufgabenstellungen, die in der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollten:

- Aufstellung und Etablierung einer kinetischen Bestimmungsmethode, die das rasche (parallele) Screening von Proben erlaubt
- Untersuchung von Pflanzenextrakten hinsichtlich ihrer Beeinflussung der α -Amylase-Aktivität
- nähere Untersuchung einer besonders aktiven Pflanze
 - Screening verschiedener Extrakte zur Festlegung der aktiven Fraktion
 - Recherche und Nachweis der Inhaltsstoffe
- Untersuchung der Inhaltsstoffe und verwandter Strukturen hinsichtlich ihrer Beeinflussung der α -Amylase-Aktivität
- Aufstellung einer Hypothese, wo aktive Komponenten das Enzym angreifen könnten
- Bestätigung der in vitro-Versuche durch in vivo-Versuche