

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Ziele der Resorptionsverzögerung beim Diabetes mellitus	3
Resorptionsverzögerung bei Dumping-Syndromen	4
Resorptionsverzögerung durch Biguanide	5
Resorptionsverzögerung durch Quellstoffe	6
Ziele der vorliegenden Untersuchung	9

Theoretische Grundlagen

Definition	15
Beeinflussung der Resorption durch Pharmaka	15
Hemmung intestinalen Zuckertransportes	16
α -Amylase-Inhibitoren	17
α -Glukosidase-Inhibitoren	18
Nahrungs-Kohlenhydrate	21
Kohlenhydrat-Verdauung unter physiologischen Bedingungen	21
Enzyme der terminalen Kohlenhydrat-Digestion	23
Hydrolytische Aktivität der Oligosaccharidasen	24
Digestiv-resorptive Kapazität des Dünndarms – Hinweise auf eine ‘physiologische’ Kohlenhydratmalassimilation	25
Kohlenhydrat-Malassimilation	28
Kohlenhydrat-Resorption als Stimulus insulinotroper Hormonfreisetzung ..	30

Methodischer Teil

Versuchstiere	33
Enzymbestimmungen	33
Protein	34
Glykogen	34
Histologische Untersuchungen	35
Elektronenmikroskopie	35

Laboranalytik im Rahmen klinischer Prüfungen	35
Verwendung von Metoclopramid in den Probandenstudien	36
Statistische Auswertung	37
Materialien	37

Ergebnisse der Experimente und Studien

In vitro-Untersuchungen	41
Wirkung der α -Amylase-Inhibitoren Trestatin und Tendamistat auf jejunale Disaccharidasen des Menschen in vitro	41
Hemmung der α -Amylase-Aktivität durch Tendamistat	44
Wirkung der α -Glukosidase-Inhibitoren Miglitol (BAY m 1099) und BAY o 1248 auf jejunale Disaccharidasen und Dipeptidasen beim Menschen in vitro	45
Hemmen die Desoxynojirimycin-Derivate BAY m 1099 und BAY o 1248 die α -Amylase des Pankreas?	49
Beeinflussung extraintestinaler α -Glukosidasen-Aktivität durch resorbierbare α -Glukosidase-Inhibitoren	51

Untersuchungen an der Ratte in vivo

Veränderungen der Glykogenspeicherung nach Gabe resorbierbarer α -Glukosidase-Inhibitoren im Tierexperiment	55
Methodik	55
Ergebnisse	56
Gewichtsverlauf	56
Lebergewicht	57
Glykogengehalt der Leber	58
Morphologische Untersuchungen zur hepatozellulären Lokalisation des Glykogens unter Verabreichung von α -Glukosidase-Inhibitoren	60
Glykogengehalt im Skelettmuskel (M. soleus)	69
Einfluß von Acarbose auf den Glykogengehalt von Leber und Skelettmuskel	69
Einfluß von BAY m 1099, BAY o 1248 und Acarbose auf die hepatische und muskuläre Glykogenkonzentration bei gefütterten Ratten	72
Adaptative Veränderungen des Intestinaltraktes	73

Klinische Studien

Wirkung resorbierbarer α -Glukosidase-Inhibitoren auf das Blutglukose-Profil, enteropankreatische Hormone und die H_2 -Exhalation nach oraler Kohlenhydratbelastung bei gesunden Probanden	78
Akutversuche mit oraler Saccharose-Belastung: BAY m 1099	79

Akutversuche mit oraler Saccharose-Belastung. BAY o 1248	85
Akutversuche mit oraler Stärke-Belastung: BAY m 1099 (Miglitol)	90
Akutversuche mit oraler Stärke-Belastung: BAY o 1248	95
Allgemeine Verträglichkeit	100
Verändern sich das Wirkungsprofil und die subjektive Verträglichkeit unter langfristiger Einnahme von Miglitol (BAY m 1099)?	100
Wirkung von Acarbose und Quellstoffen auf das Blutglukose-Profil, enteropankreatische Hormone und die H ₂ -Exhalation nach Saccharose-Belastung	112
Diskussion	121
Prinzip: Hemmung intestinaler α-Glukosidasen	122
Acarbose	122
Acarbose und Quellstoffe	123
Resorbierbare α -Glukosidase-Inhibitoren: Miglitol (BAY m 1099) und BAY o 1248	125
(A) In vitro-Untersuchungen	
Wirkungsspektrum	125
Kinetik	126
Inhibitor-Konstanten	126
Hemmung der sauren (lysosomalen) α -Glukosidase	127
α -Amylase-Inhibitoren	128
(B) In vivo-Untersuchungen an der Ratte	
Lysosomale Veränderungen unter Acarbose	129
Glykogenspeicherung in Leber und Skelettmuskel unter BAY m 1099 und BAY o 1248	131
Besitzen resorbierbare α -Glukosidase-Inhibitoren Vorteile gegenüber Acarbose?	133
(C) Klinische Studien	
Dosis-Wirkungsbeziehungen im Akutversuch	136
Wirkkonstanz – Toleranz	139
Grenzen der medikamentösen Resorptionsverzögerung	140
Indikationen für eine medikamentöse Resorptionsverzögerung	143
Zusammenfassung	145
Literatur	151