

# Inhaltsverzeichnis

## Einleitung

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

## Theoretische Grundlagen

Definition .....	15
Beeinflussung der Resorption durch Pharmaka .....	15
Hemmung intestinalen Zuckertransportes .....	16
$\alpha$ -Amylase-Inhibitoren .....	17
$\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren .....	18
Nahrungs-Kohlenhydrate .....	21
Kohlenhydrat-Verdauung unter physiologischen Bedingungen .....	21
Enzyme der terminalen Kohlenhydrat-Digestion .....	23
Hydrolytische Aktivität der Oligosaccharidasen .....	24
Digestiv-resorpitive 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**

<b>In vitro-Untersuchungen .....</b>	41
Wirkung der $\alpha$ -Amylase-Inhibitoren Trestatin und Tendamistat auf jejunale Disaccharidasen des Menschen in vitro .....	41
Hemmung der $\alpha$ -Amylase-Aktivität durch Tendamistat .....	44
Wirkung der $\alpha$ -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 $\alpha$ -Amylase des Pankreas? .....	49
Beeinflussung extraintestinaler $\alpha$ -Glukosidasen-Aktivität durch resorbierbare $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren .....	51

## **Untersuchungen an der Ratte in vivo**

Veränderungen der Glykogenspeicherung nach Gabe resorbierbarer $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren im Tierexperiment .....	55
Methodik .....	55
Ergebnisse .....	56
Gewichtsverlauf .....	56
Lebergewicht .....	57
Glykogengehalt der Leber .....	58
Morphologische Untersuchungen zur hepatzellulären Lokalisation des Glykogens unter Verabreichung von $\alpha$ -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 $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren auf das Blutglukose-Profil, enteropankreatische Hormone und die H <sub>2</sub> -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 <sub>2</sub> -Exhalation nach Saccharose-Belastung .....	112
<b>Diskussion .....</b>	121
<b>Prinzip: Hemmung intestinaler α-Glukosidasen .....</b>	122
Acarbose .....	122
Acarbose und Quellstoffe .....	123
Resorbierbare α-Glukosidase-Inhibitoren: Miglitol (BAY m 1099) und BAY o 1248 .....	125
<b>(A) In vitro-Untersuchungen</b>	
Wirkungsspektrum .....	125
Kinetik .....	126
Inhibitor-Konstanten .....	126
Hemmung der sauren (lysosomalen) α-Glukosidase .....	127
α-Amylase-Inhibitoren .....	128
<b>(B) In vivo-Untersuchungen an der Ratte</b>	
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
<b>(C) Klinische Studien</b>	
Dosis-Wirkungsbeziehungen im Akutversuch .....	136
Wirkkonstanz – Toleranz .....	139
Grenzen der medikamentösen Resorptionsverzögerung .....	140
Indikationen für eine medikamentöse Resorptionsverzögerung .....	143
<b>Zusammenfassung .....</b>	145
<b>Literatur .....</b>	151