

E. P. Joslin Research Laboratory and the Department of Medicine,
Peter Bent Brigham Hospital and Harvard Medical School,
and the Joslin Clinic, and the New England Deaconess Hospital,
Boston, Mass. (USA)

**Einfluß von Coffein auf den Seruminsulinspiegel während des
i.v. Glucosetoleranztests bei einigen Patienten mit chemischem
Diabetes*)**

H. P. T. Ammon, R. L. Kaufmann, J. Steinke, C. B. Kahn
und J. S. Soeldner

Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 3. September 1975)

Kürzlich wurde von *Cerasi* und *Luft* (1) berichtet, daß Aminophyllin bei Patienten mit genetisch bedingtem Prädiabetes in der Lage ist, die gestörte Dynamik der glucoseinduzierten Insulinsekretion zu verbessern. Bei anderen *in vitro* durchgeführten Versuchen konnte gezeigt werden, daß sowohl Coffein als auch Theophyllin (10^{-4} – 10^{-3} M), insbesondere bei Anwesenheit von Glucose, die Sekretion von Insulin zu steigern vermögen (2, 3). Untersuchungen am Menschen, bei denen nach Verabreichung von Coffein verschiedene Glucosetoleranztests durchgeführt wurden, führten allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen. So fanden *Wachmann* u. Mitarb. (4) bei gesunden Versuchspersonen beim *intravenösen* Glucosetoleranztest eine Abnahme der Glucosetoleranz sowie eine Verminderung des glucosebedingten Anstiegs des Seruminsulinspiegels, wenn diese zuvor Kaffee (mit insgesamt 450 mg Coffein) erhalten hatten. *Feinberg* u. Mitarb. (5) sowie *Jankelson* u. Mitarb. (6) konnten dagegen solche Befunde bei Anwendung des *peroralen* Glucosetoleranztests nicht erhalten.

In Anlehnung an die Versuche von *Cerasi* und *Luft* (1) haben wir den Einfluß von Coffein auf Blutzucker und Seruminsulinspiegel bei einigen Patienten mit kontrolliertem chemischen Diabetes während des *intravenösen* Glucosetoleranztests untersucht.

Methodik

Ausgewählt wurden 9 Patienten im Alter zwischen 21 und 69 Jahren, bei denen der Nüchternblutzucker 150 mg% nicht überstieg, die jedoch in Vorversuchen eine erniedrigte Glucoseverwertung beim *oralen* Glucosetoleranztest aufwiesen. 3 Tage vor dem Versuch wurden die Patienten auf eine Diät mit 300 g Kohlenhydraten pro Tag gesetzt, und sie fasteten vollkommen ab 21 Uhr vor dem Tag der *intravenösen* Glucosezufuhr. Jeder Patient diente im Abstand von 2 Wochen als eigene Kontrolle. 120 Minuten vor der Verabreichung von 0,5 g/kg Glucose wurde eine Kanüle in die Kubitalvene gelegt. Nachdem Blutzucker und

*) Vorgetragen auf dem VII. Internationalen Wissenschaftlichen Kolloquium über Kaffee, Hamburg 1975

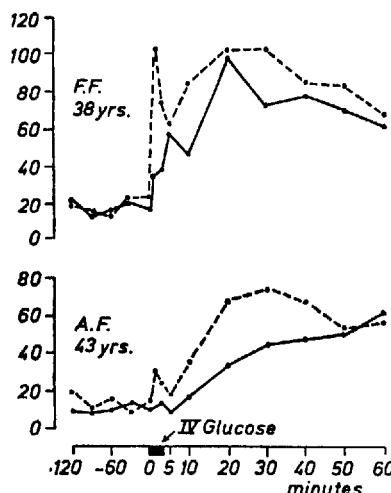


Abb. 1. Einfluß von Coffein (90 mg p.o.) auf den Blutzuckerspiegel bei 9 Patienten mit chemischem Diabetes beim intravenösen Glucosetoleranztest.

Insulin abgenommen waren, erhielten die Patienten entweder 195 mg Coffeignum citricum, das etwa 90 mg an Coffeinbase entspricht, in Form von Tabletten oder Placebotabletten. Weitere Blutentnahmen erfolgten 90, 60, 30 Minuten und unmittelbar vor der Glucoseinjektion. Im Anschluß an die Zufuhr von Glucose wurde nach 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten erneut Blut abgenommen und darin Glucose (7) sowie Insulin radioimmunologisch (8) bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

An der Abb. 1 ist der Einfluß von Coffein auf den Blutzuckerspiegel während des intravenösen Glucosetoleranztests als Mittelwert aller 9 Patienten dargestellt. Vor der Glucoseinjektion bestand kein Unterschied zwischen Placebo- und Coffeinversuch. In Übereinstimmung mit den Er-

Tab. 1. Einfluß von Coffein (90 mg p.o.) auf die Glucose-Eliminationskonstante K bei 9 Patienten mit chemischem Diabetes.

Subject	K Placebo	K Caffeine	ΔK Placebo vs. Caffeine
J. M.	1.84	1.53	- 0.31
S.	1.70	1.60	- 0.10
F. F.	1.12	0.71	- 0.41
A. F.	1.01	1.13	+ 0.12
J. S.	0.64	0.88	+ 0.24
L. H.	0.61	0.66	+ 0.05
T. C.	0.56	0.93	+ 0.37
H. H.	0.50	0.71	+ 0.21
F. C.	0.45	0.54	+ 0.09

gebnissen von Jankelson u. Mitarb. (6) fand sich dagegen nach Glucosezufuhr bei den mit Coffein behandelten Patienten ein geringfügig höherer Blutzuckerspiegel als nach Placebo, der jedoch statistisch nicht zu sichern war.

Die Eliminationskonstanten K für Glucose nach Verabreichung von Placebo bzw. Coffein finden sich in Tab. 1. Unsere Patienten hatten dabei, individuell gesehen, recht unterschiedliche K-Werte nach Gabe von Placebo: Sie bewegten sich in einem Bereich zwischen 1,84 und 0,45. Bei den Patienten, deren Eliminationskonstante über 1,0 lag, führte Coffein zu einer geringen Abnahme, bei denen mit einer geringeren Eliminationskonstanten als 1,0 war dagegen keine Abnahme oder ein geringfügiger Anstieg zu beobachten. Auch von Wachmann u. Mitarb. (4) wurde eine Abnahme von K nach Kaffee beim intravenösen Glucosetoleranztest, allerdings bei gesunden Versuchspersonen, beobachtet.

Die Abb. 2 zeigt die Seruminsulinspiegel von den Patienten, die die höchsten Eliminationskonstanten für Glucose aufwiesen. Die gestrichelten Kurven geben die Ergebnisse des Placeboversuches wieder, die durchgezogenen die mit Coffein. Bei allen 4 Patienten fand sich im Placeboversuch nach 3 Minuten ein deutlicher 1. Gipfel, wie er charakteristisch für den intravenösen Glucosetoleranztest ist. Ihm folgte ein Abfall nach

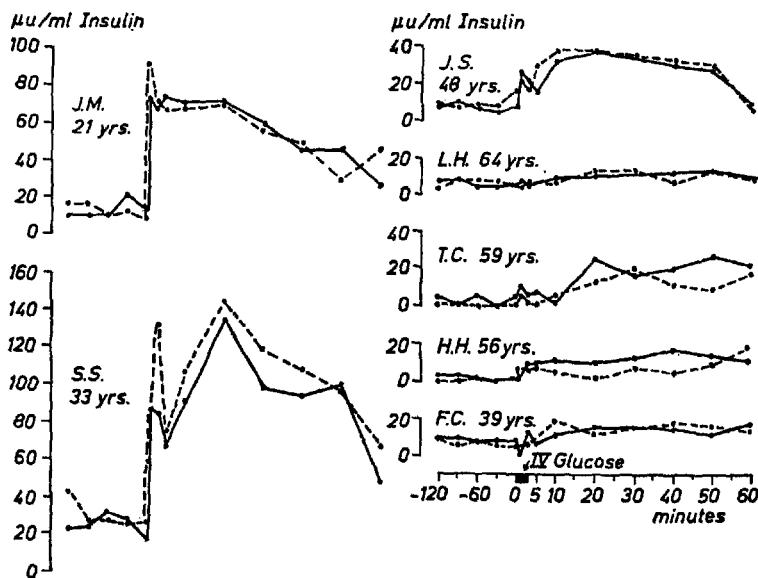


Abb. 2

Abb. 3

Abb. 2. Einfluß von Coffein (90 mg p.o.) auf den Verlauf der Seruminsulinkurve während des i.v. Glucosetoleranztests bei 4 Patienten mit chemischem Diabetes, deren Eliminationskonstante K im Placeboversuch höher als 1,0 lag.

Abb. 3. Einfluß von Coffein (90 mg p.o.) auf den Verlauf der Seruminsulinkurve während des i.v. Glucosetoleranztests bei 5 Patienten mit chemischem Diabetes, deren Eliminationskonstante K im Placeboversuch unter 1,0 lag.

5 Minuten und danach ein mehr oder weniger ausgeprägter 2. Gipfel. Die Verabreichung von Coffein führte zu keiner deutlichen Änderung des Seruminsulinspiegels vor der Glucosezufuhr. Betrachtet man jedoch den der Glucoseinjektion folgenden Verlauf der Seruminsulinkurve, so fällt auf, daß in allen 4 Fällen der 1. Gipfel nicht mehr vorhanden war. Diese Befunde sprechen dafür, daß bei der durch den intravenösen Glucosetoleranztest erfaßbaren Dynamik der Insulinsekretion deren 1. Phase durch Coffein gehemmt wird. Beim 2. Gipfel sind die Ergebnisse uneinheitlicher. Die zumindest während der 1. Phase auftretende Hemmung der Insulinsekretion ist schwer zu interpretieren, sollte man doch vor allem aufgrund der In-vitro-Befunde (2, 3) eher eine Verstärkung der Insulin freisetzen den Wirkung der Glucose durch Coffein erwarten. Eine Erklärungsmöglichkeit könnte die Tatsache bieten, daß Coffein den Sympathikus stimuliert (9-12), von dessen Überträgersubstanzen bekannt ist, daß sie die Insulinsekretion hemmen (13, 14).

Wachmann u. Mitarb. (4), die bei ihren Versuchen mit Kaffee zwar nicht den Einfluß auf die biphasische *Dynamik* der Insulinsekretion, sondern den Seruminsulinspiegel in größeren zeitlichen Abständen bestimmten, fanden nach Kaffee mit 450 mg Coffein 10-30 Minuten nach der Glucoseinjektion niedrigere Seruminsulinspiegel als nach entcoffeiniertem Kaffee.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Patienten, die von vornherein eine niedrige Eliminationskonstante für Glucose aufwiesen (Abb. 3). In fast allen Fällen führte die intravenöse Zufuhr von Glucose (Placebo-versuch) entweder zu keinem oder nur zu einem geringfügigen Anstieg des Seruminsulinspiegels, der darüber hinaus die charakteristische Zweigipfligkeit vermissen ließ. Die Vorbehandlung mit Coffein war ohne Einfluß auf den Seruminsulinspiegel, und zwar weder vor noch während des intravenösen Glucosetoleranztests.

Zusammenfassung

Bei 9 Patienten mit chemischem Diabetes wurde der Einfluß von 90 mg Coffein p.o. auf Blutzucker und Seruminsulin während eines intravenösen Glucosetoleranztests untersucht.

Im Durchschnitt wiesen die mit Coffein-Tabletten behandelten Patienten während des intravenösen Glucosetoleranztests einen geringfügig höheren Blutzuckerspiegel auf als bei Gabe von Placebo.

Die Eliminationskonstante K für Glucose wurde bei den Patienten, deren K über 1,0 lag, geringfügig erniedrigt, bei solchen mit niedrigerem Ausgangs-K nicht verändert oder geringfügig erhöht.

Bei den Patienten, bei denen während des intravenösen Glucosetoleranztests noch eine deutliche Zweigipfligkeit der Seruminsulinkurve zu erkennen war, fehlte der 1. Gipfel, wenn sie mit Coffein vorbehandelt waren. Bei den Patienten, die auf den intravenösen Glucosetoleranztest praktisch nicht mehr mit einer Insulinsekretion reagierten, wurde letztere durch Coffein nicht beeinflußt.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß 90 mg Coffein p.o. während des intravenösen Glucosetoleranztests die 1. Phase der Insulinsekretion hemmt und daß damit die Sofortreaktion des Organismus gegenüber der Glucosezufuhr vermindert wird.

Dagegen wird bei bereits stark eingeschränkter Insulinsekretion diese durch Coffein weder verbessert noch verschlechtert.

Summary

Nine mild male diabetic patients were studied by intravenous glucose tolerance tests with and without pretreatment with caffeine. The dose of caffeine was 90 mg given as 195 mg of caffeine citrate. The parameters measured were blood glucose and serum insulin. Caffeine given 2 hours previously did not affect the mean glucose disappearance rate of the group, however, those with the highest rates did show a reduced rate after caffeine. Insulin levels showed a decrease particularly during the first five minutes after glucose. This finding was present particularly in those patients who exhibited the larger first peak. It is possible that a relationship exists between the magnitude of the caffeine effect upon early insulin secretion and the glucose disappearance rate.

Literatur

1. Cerasi, E., R. Luft, Horm. Metab. Res. **1**, 162 (1969). — 2. Malaisse, W. J., F. Malaisse-Lagae, D. Mayhew, J. Clin. Invest. **46**, 1724 (1967). — 3. Ashcroft, S. J. H., J. M. Bassett, P. J. Randle, Lancet **1971/1**, 888. — 4. Wachmann, A., R. S. Hattner, B. George, D. S. Bernstein, Metabolism **19**, 539 (1970). — 5. Feinberg, L. S., G. H. Sandberg, O. DeCastro, S. Bellet, Metabolism **17**, 916 (1968). — 6. Jankelson, O. M., S. B. Beaser, F. M. Howard, J. Mayer, Lancet **1967/1**, 527. — 7. Hoffman, W. S., J. Biol. Chem. **120**, 51 (1937). — 8. Soeldner, J. S., D. Slone, Diabetes **14**, 77 (1965). — 9. Atuk, N. O., M. C. Blaydes, F. B. Westervelt, F. B. Wood, Circulation **35**, 745 (1967) — 10. De Schaepondryver, A. F., Arch. int. Pharmacodyn. **119**, 517 (1959). — 11. Levi, L., Acta med. scand. **181**, 431 (1967). — 12. Muscholl, E., G. Kiefer, R. Lindmar, Caffeine and other Methylxanthines, p. 57 (Stuttgart 1969). — 13. Turtle, J. R., D. M. Kipnis, Biochem. Biophys. Res. Comm. **28**, 797 (1967). — 14. Burr, I. M., L. Balant, W. Stauffacher, A. E. Renold, Europ. J. Clin. Invest. **1**, 216 (1971).

Anschrift der Verfasser:

H. P. T. Ammon, Abteilung Pharmakologie im Pharmazeutischen Institut
der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen