

Z. Ernährungswiss. 19, 1–13 (1980)
© 1980 Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt
ISSN 0044-264 X

*Laboratorien der Neurologischen Universitätsklinik (Prof. Dr. H. E. Kaeser),
Med. Universitäts-Poliklinik (Prof. Dr. U. C. Dubach) und Abteilung für
Nuklearmedizin (Prof. Dr. R. Fridrich), Kantonsspital Basel*

Untersuchungen zum Vitamin-Status bei diabetischer Neuropathie (Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin, Cobalamin und Tocopherol)

H. P. Rieder, W. Berger und R. Fridrich

Mit 1 Abbildung und 5 Tabellen

(Eingegangen am 20. Juni 1979)

Die Funktion des Nervensystems ist von einem ausgewogenen Bestand mehrerer Vitamine abhängig. So kann z. B. ein Mangel an Thiamin (B_1), Nicotinamid, Pyridoxin (B_6), Cobalamin (B_{12}) und Tocopherol (E) bei Tier und Mensch zu ausgeprägten neurologischen Schädigungen führen (1, 2, 4, 7, 10, 11, 13, 16, 17, 20, 26, 30, 31). Während beim Bild von Beri-Beri und Pellagra die Zusammenhänge klar zutage treten, sind diese bei den verschiedenen Formen der Polyneuropathien (PNP) noch vielfach ungeklärt oder zweifelhaft. Am intensivsten ist bis heute die Gruppe der alkoholischen PNP untersucht worden. Mehrere Autoren (8, 18, 19, 29) haben hier vor allem einen Mangel an Vitamin B_1 neben Folsäure, B_6 und H (Biotin) als wahrscheinlich betrachtet.

Unsere eigene Untersuchung konzentriert sich in erster Linie auf Fälle mit diabetischer Neuropathie. Als Vergleichsgruppe wurde ein Kollektiv von Diabetikern ohne Neuropathie herangezogen.

Patienten

Den 53 Patienten mit *diabetischer Neuropathie* (22 Männer und 31 Frauen) steht ein ungefähr gleichaltriges Kollektiv von 66 *Diabetikern ohne Neuropathie* (32 Männer und 34 Frauen) als Vergleichsgruppe gegenüber. Die Zuteilung erfolgte aufgrund elektromyographischer Messungen, mit Ausnahme einiger weniger Fälle, bei denen auf das klinische Bild allein abgestellt werden mußte.

Um mögliche Unterschiede der Geschlechter zu erkennen, wurden Frauen und Männer vorerst in getrennten Gruppen miteinander verglichen und erst bei gleichartigem Verhalten vereinigt.

Methoden

Zur Ermittlung des B-Vitamin-Status (B_1 , B_2 , B_6) wurden biochemisch-funktionelle Tests an Erythrozytenhämolystat in Anlehnung an *Brin et al.* (4), *Dreyfus und Victor* (8) sowie *Raica und Sauberlich* (21) angewandt; vgl. auch *Hoorn et al.* (14): Als Parameter wurden bestimmt für

Thiamin: die Erythrozyten-Transketolaseaktivierung (ETK), für

Riboflavin: die Erythrozyten-Glutathion-Reduktaseaktivierung (EGR) und für

Pyridoxin: die Erythrozyten-Glutamat-Oxalacetattransaminaseaktivierung (EGOT).

Die analytischen Untersuchungen dieser drei Vitamine wurden an nüchtern entnommenem und nach *Glatzle et al.* (11) konserviertem Blut möglichst innerhalb einer Woche durchgeführt. Die Zunahme der Enzymaktivität nach Inkubation mit dem entsprechenden Coenzym (Thiaminpyrophosphat; Riboflavin-5'-phosphat; Pyridoxal-5'-phosphat) wird durch Quotientenbildung mit dem Enzymaktivitätswert ohne Inkubation in Beziehung gesetzt, woraus ein Aktivierungskoeffizient α (α_{ETK} ; α_{EGR} ; α_{EGOT}) resultiert; vgl. dazu (1) und (14). Das Ergebnis liefert so eine reziproke Aussage: je größer der Koeffizient, desto größer ist der Vitamin-Mangel.

Aufgrund unserer gegenwärtigen Erfahrung dürfen die in Tabelle 1 angegebenen Werte für die Aktivierungskoeffizienten und quantitativen Messungen als Grenzen angenommen werden (vgl. auch 9, 12, 14, 22, 24).

Im gleichzeitig entnommenen Serum erfolgte die Bestimmung des B_{12} -Gehaltes (mittels Radioimmunoassay-Technik) wie auch diejenige von Vitamin E (5, 23); parallel dazu wurde der Hämolysetest an Erythrozyten durchgeführt. Für Vitamin E können Serumkonzentrationen unter 3 mg/l als sicher defizitär betrachtet werden; dementsprechend zeigt der Erythrozytenresistenztest Hämolysewerte von 15%.

Bei allen Patienten wurde anhand einer Ernährungsanamnese der Anteil an Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen und daraus die durchschnittliche tägliche Kalorienaufnahme ermittelt. Der Kaloriengehalt der Nahrung wurde anhand von Nahrungsmitteltabellen der Firmen Geigy (33) und Roche berechnet.

Ergebnisse

Einen ersten Überblick gewinnt man aus Tabelle 2. Die Altersverteilung aller Gruppen ist ähnlich. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Dauer des Diabetes und dem Auftreten der Neuropathie: ($p = 0,001$).

Tab. 1. Normalwerte der α -Koeffizienten der Vitamine B_1 , B_2 und B_6 sowie der quantitativen Bestimmungen von B_{12} und E.

Vitaminversorgung		normal	marginal	defizitär
B_1	$\alpha_{ETK}^*)$	1,0–1,18	1,19–1,22	> 1,22
B_2	α_{EGR}	1,0–1,20	–	> 1,20
B_6	α_{EGOT}	1,0–1,65	1,66–1,99	$\geq 2,00$
B_{12}	ng/l ^{**)}	900–250	249–200	< 200
E	mg/l	16–6	5–4	< 4

^{*)} bezüglich α -Koeffizienten siehe Text ^{**)} = pg/ml

Tab. 2. Zusammenstellung der Ergebnisse bei diabetischen Neuropathien (d. NP) und Diabetikern ohne Neuropathie (Kontrollen d. K), getrennt nach Geschlecht.

Kriterien	♂ d. NP			♂ d. K			♀ d. NP			♀ d. K		
	N	Mittel	± s	N	Mittel	± s	N	Mittel	± s	N	Mittel	± s
Alter, Jahre	22	60,3	20,1	32	57,0	16,5	31	59,6	17,9	34	56,7	17,2
Diabetes klin. manifest, Jahre	22	12,1	6,2	32	5,4	6,6	31	9,0	7,6	34	6,6	8,5
Neuropathie klin. manif. Jahre	22	3,1	1,9	32	0	0	31	2,7	2,0	34	0	0
Konkomitierende Krankheiten:												
a) Hypertension	2			7			13			8		
b) Herz-Kreislauf-Störungen	7			13			12			16		
c) Retinopathia diabetica	5			4			10			3		
d) Adipositas permagna	3			5			8			13		
Blutglukose, g/l	16	1,27	0,42	27	1,52	0,66	26	1,53	0,63	27	1,37	0,69
Gesamtkalorienaufnahme; kcal	20	2280	602	30	2165	721	28	1945	507	32	1972	550
kcal pro die aus KH	20	858	195	30	941	352	28	814	271	32	744	204
kcal pro die aus Fett	20	425	176	30	337	207	28	346	219	32	347	216
kcal pro die aus Protein	20	997	455	30	887	372	28	786	293	32	881	365
α-ETK (Vit. B ₁)	21	1,09	0,04	32	1,11	0,04	31	1,10	0,05	33	1,09	0,05
α-EGR (Vit. B ₂)	20	1,01	0,07	31	1,02	0,08	31	1,01	0,10	33	1,02	0,08
α-EGOT (Vit. B ₆)	20	1,67	0,19	31	1,66	0,23	29	1,64	0,22	32	1,58	0,16
Vitamin B ₁₂ , ng/l	21	521	345	29	366	195	28	452	271	32	503	371
Vitamin E, mg/l	21	16,3	5,2	32	16,2	4,8	31	18,6	6,8	33	17,2	5,3

1. Vergleich mit Nebenerkrankungen

Adipositas, Hypertension und Herz-Kreislauf-Störungen weisen keine Beziehung zur diabetischen Neuropathie auf. Konkomitierende Augenkrankungen treten jedoch auffällig gehäuft bei Neuropathien auf. Zum Unterschied trägt vorwiegend die Frauengruppe bei ($\chi^2 = 5,56$; $p = 0,006$); er bleibt aber auch in der Gesamtgruppe mit $\chi^2 = 6,11$; $p = 0,005$ signifikant. Wie zu erwarten, handelt es sich vorwiegend um Fälle mit Retinopathia diabetica.

2. Gehalt an Blutzucker

Der Nüchternblutzucker-Wert ist gegenüber dem Normalbereich in allen Gruppen erhöht. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Diabetikergruppen sind statistisch nicht signifikant.

3. Kalorienaufnahme

Erwartungsgemäß zeigen die Männer beim Vergleich der Kalorienaufnahme etwas höhere Werte als die Frauen. Zwischen Neuropathien und diabetischen Kontrollen hingegen bestehen keine Unterschiede von Belang; alle geprüften Zusammenhänge sind im U-Test nach Mann-Whitney insignifikant.

Beim Vergleich der Kalorienaufnahme aus Fett und Protein überrascht die Höhe der Proteinkalorien. Die üblichen Diätvorschriften für Diabetiker stellen 40% der Kalorien als Kohlenhydrat, 40% als Fett und 20% als Proteine in Rechnung. Bei unseren Patienten war die Proteinzufuhr auf Kosten der Fettzufuhr erhöht. Aufgrund einer detaillierten Nachprüfung der Patientenangaben können wir schließen, daß der Fleischkonsum der untersuchten Diabetiker überdurchschnittlich hoch war.

4. Vitaminstatus aufgrund der Analysenwerte (Abb. 1)

Die Befunde der Vitamin-B₁- und B₂-Bestimmung liegen weitgehend im Rahmen der Norm, nur vereinzelte Werte weisen ein pathologisches Ergebnis auf. Unser Patientenkollektiv kann in dieser Hinsicht als gut versorgt bezeichnet werden. Die B₆-Analysen weisen den größten Prozentsatz an pathologischen Befunden auf, was sich auch in allen Patientengruppen in Mittelwerten äußert, die nahe dem unteren Grenzbereich der Norm liegen. Mit Vitamin B₆ sind demnach unsere Patienten nur mäßig versorgt.

Die quantitativen B₁₂- und E-Bestimmungen weisen wiederum nur wenige verminderte Einzelwerte auf, so daß die Gesamtversorgung als gut bezeichnet werden kann. Der Gehalt an Tocopherol ist im Gegenteil bei allen Patientengruppen teilweise überhöht, was klinisch zwar belanglos ist, physiologisch aber auf eine wahrscheinlich diätbedingte, überdurchschnittliche Zufuhr von Vitamin E hinweisen dürfte (z. B. Pflanzenöle mit hohem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren). Es ist auffällig, wie weitgehend die hier gefundenen Vitamin-E-Werte mit jenen einer anderen Basler Studie (*Brubacher et al.* [5]; Abb. 1: ca. 6–33 mg/l) übereinstimmen, welche mit gleicher Methodik aus Plasma von 815 gesunden Erwachsenen von ähnlicher Alterszusammensetzung gewonnen wurden. Man müßte weiter daraus folgern, daß für die hohen Werte nicht einmal eine besondere

Diabetesdiät verantwortlich ist, sondern daß diese vielmehr mit dem allgemeinen Nahrungsreichtum und den Ernährungsgewohnheiten der Basler Bevölkerung zusammenhängen.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede im B_{12} -Gehalt zwischen den Gruppen mit und ohne Neuropathien.

Eine Unterteilung der α -Koeffizienten in „gute“/„marginale“/„defizitäre“ Befunde ergibt keine signifikante Korrelation zum Auftreten von Neuropathien.

5. Vitaminanalysen und Vitaminversorgung durch Ernährung

Das Ergebnis der funktionellen Vitamintests (B_1 , B_2 , B_6) ist weitgehend unabhängig von der aus den Nahrungsanteilen berechenbaren Vitamin-

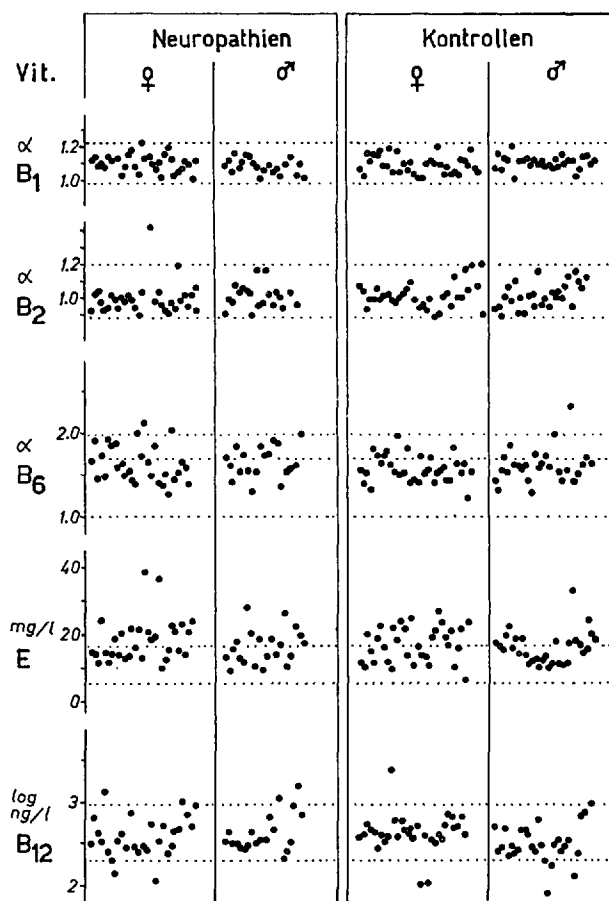


Abb. 1. Vergleich des Vitamingehaltes im Blut bzw. Serum von 53 Patienten mit diabetischer Neuropathie und 66 Kontrollfällen mit Diabetes ohne Neuropathie. Funktionelle Tests der Vitamine B_1 , B_2 und B_6 , quantitative Bestimmungen der Vitamine B_{12} und E, vgl. Text (Methoden) und Tabelle 1.

Tab. 3. Diabetische Neuropathie (d. NP) und diabetische Kontrollen (d. K.) im Vergleich zu den therapeutischen Maßnahmen.

Therapie	Anzahl Patienten				Total	davon mit Neuropathie
	♂ d. NP	♀ d. NP	♂ d. K.	♀ d. K.		
Diät allein	0	5	6	6	17	29%
Biguanide allein	3	7	12	11	33	30%
Insulin	9	15	8	14	46	52%
Sulfonylharnstoffe allein	3	2	3	1	9	56%
Sulfonylharnstoffe u. Biguanide	7	4	4	4	19	58%

versorgung. Das gleiche gilt für die quantitative Vitamin-B₁₂- und Vitamin-E-Bestimmung. Wird die nahrungsbedingte Vitaminversorgung der Patienten in die Klassen „gut“/„mäßig“/„schlecht“ unterteilt, so ist der relative Anteil der Analysenwerte (α -Quotienten bzw. quantitative), die als „gut“ beurteilt sind, in allen Klassen analog. In keinem Fall besteht zwischen Neuropathien und Kontrollen eine bedeutungsvolle Differenz.

Korrelation mit Geschlecht und Therapie (vgl. Tab. 3)

Es fand sich keine gesicherte Beziehung zwischen der Neuropathie einerseits und dem Geschlecht der Diabetiker andererseits. Der Prozentsatz an Neuropathien war in der Diätgruppe mit 29% am geringsten und bei den mit Sulfonylharnstoff Behandelten mit 56% am höchsten. Beim Vergleich der einzelnen Therapiegruppen ergab sich im Vierfelder-Test jedoch kein signifikanter Unterschied in der Neuropathiehäufigkeit.

Werden die gemessenen α -Koeffizienten der Vitamine B₁, B₂ und B₆ sowie die chemischen B₁₂- und E-Bestimmungen in die Klassen „normal“/„marginal“/„defizitär“ unterteilt und dann auf Zusammenhänge mit der angewandten Therapie geprüft, so wird in keinem Fall die Signifikanzgrenze überschritten.

Auch hier mag die Feststellung, daß Neuropathien in der Gruppe der Sulfonylharnstoffbehandelten gehäuft in den Klassen mit normalen Vitaminwerten auftreten, als Hinweis dafür genommen werden, daß zwischen Vitamingehalt und Neuropathie kein Zusammenhang besteht.

Spezielle Fragen im Zusammenhang mit dem B₁₂-Gehalt

Im weiteren stellt sich die Frage, ob unabhängig von der klinischen Erscheinungsform der diabetischen Erkrankung, d. h. bei allen Diabetikern zusammengekommen, Beziehungen zwischen dem Vitaminstatus und bestimmten Behandlungsarten bestehen. Vor allem bei den B₁₂-Werten scheinen solche Abhängigkeiten zu bestehen, die einer eingehenderen Abklärung bedürfen.

Als erstes fällt auf, daß 4 von insgesamt 7 subnormalen B₁₂-Werten sowie ein hoher Anteil von marginalen Werten in der Gruppe der mit Diät allein Behandelten vorgefunden werden. Der Unterschied gegenüber allen übrigen Therapiegruppen ist mit $p = 0,002$ signifikant. Es scheint demnach, daß die Diätkost allein nicht zu einer genügenden Versorgung

Tab. 4. Korrelation der Vitamin-B₁₂-Klassen und der Therapieform.

Untersuchungsgruppen	ng/l Vitamin B ₁₂			Signifikanz
	< 200	200–350	> 350	
a) Gesamtkollektiv (N ≈ 110)				
Diät-Therapie	4	7	5	$\chi^2 = 13,1$
übrige Therapie	3	31	60	(P ~ 0,002)
b) Gesamtkollektiv (N = 94)				
Biguanide	3	25	22	$\chi^2 = 18,6$
Insulin oder Sulfonylharnstoff	0	6	38	(P < 0,0005)
c) Neuropathien (N = 44)				
Biguanide	1	14	5	$\chi^2 = 15,3$
Insulin oder Sulfonylharnstoff	0	4	20	(P ~ 0,0005)

mit Vitamin B₁₂ ausreicht (vgl. Tab. 4 a). Ähnlich, aber weniger ausgeprägt ist die Beziehung zum B₂- und zum B₆-Test ($\chi^2 = 3,45$ bzw. 3,55).

Die übrigen 3 subnormalen B₁₂-Werte und ein hoher Prozentsatz marginaler Werte entfallen auf die mit Biguaniden behandelten Patienten. Der Unterschied gegenüber den Therapiegruppen „Insulin oder Sulfonylharnstoff“ ist mit einem $p < 0,0005$ hochsignifikant und bleibt in ähnlichem Ausmaß bestehen, wenn man nur die Patienten mit Neuropathie zum Vergleich heranzieht (Tab. 4, b und c). Damit die gesuchte Abhängigkeit nicht durch die Fälle mit reiner Diättherapie verfälscht oder verwischt wird, sind diese bei den letzten beiden Gegenüberstellungen ausgeschlossen worden.

Vitaminstatus und Kalorienaufnahme bei Adipositas

Die statistische Untersuchung zeigt, daß das Auftreten von diabetischer Neuropathie nicht signifikant mit Adipositas korreliert ist. Adipöse Neuropathie- und Kontrollfälle sind aufgrund der α -Koeffizienten nicht in einem schlechteren Vitaminstatus als solche ohne Adipositas, auch weisen sie von der Vitaminaufnahme her (Berechnung aus Nahrung) keine schlechtere Versorgung auf als Nichtadipöse.

Das Gesamtkollektiv aller Diabetiker mit Adipositas unterscheidet sich nicht wesentlich von den übrigen Diabetikern bezüglich Kalorienaufnahme aus Kohlenhydraten bzw. Fetten bzw. Proteinen und auch nicht bezüglich Gesamt-Kalorienaufnahme. Bei Aufteilung nach Neuropathien und diabetischen Kontrollfällen bleibt die Aussage dieselbe.

Kalorienaufnahme und Alter

Ernährungsphysiologisch mag noch die Zusatzfrage nach diät- und/oder altersbedingten Veränderungen der Eßgewohnheiten interessieren, wie sie sich an der vorliegenden Bevölkerungsgruppe diabetischer Patienten zeigen. Im Gesamtkollektiv weist hier die Kalorienaufnahme aus Kohlenhydraten, aus Proteinen und aus der Gesamtnahrung eine signifikante Verminderung mit dem Alter auf, wie erfahrungsgemäß zu erwarten ist.

Tab. 5. Kalorienaufnahme und Alter der Patienten (Kendall-Rangkorrelation).

Gruppe	Kalorien aus	Korrelationskoeffizient	Signifikanz $\alpha^*)$
1. Gesamtkollektiv	a) Kohlenhydrat	- 0,1764	<i>0,0068</i>
	b) Fett	0,0916	<i>0,1612</i>
	c) Protein	- 0,1418	<i>0,0295</i>
	d) Gesamtnahrung	- 0,1452	<i>0,0259</i>
2. Neuropathie, Männer	b) Fett	0,3564	<i>0,0294</i>
	c) Protein	- 0,3554	<i>0,0295</i>
	a) Kohlenhydrat	- 0,2865	<i>0,0328</i>

Alle übrigen unter 2 nicht erwähnten diagnostischen Gruppen oder Kalorienquellen ergeben keine signifikante Korrelation.

*) Bei Annahme einer Signifikanzschranke von $\alpha = 0,05$ sind die signifikanten Werte kursiv gesetzt.

Als Einzelgruppen zeigen andererseits die Männer mit Neuropathie eine gesicherte Zunahme der Fettzufuhr mit höherem Alter (Tab. 5); bei Frauen mit Neuropathie ist lediglich eine analoge Tendenz erkennbar. Die schon erwähnte Abnahme der Proteinzufuhr kommt nur bei Männern, die Abnahme der Kohlenhydratzufuhr nur bei Frauen mit Neuropathie signifikant zum Ausdruck. Bei den entsprechenden Kontrollgruppen sind die Abhängigkeiten zwar im gleichen Sinne, aber nur als statistisch nicht gesicherte Tendenzen zu erkennen.

Korrelation der funktionellen Tests untereinander

Eine gegenseitige Abhängigkeit wurde einzig zwischen dem α_{ETK} und α_{EGOT} , d. h. zwischen Vitamin-B₁- und B₆-Test, gefunden, und zwar auffälligerweise nur unter den weiblichen Patienten. Bei Prüfung mit dem Kendall-Rangtest ist die Abhängigkeit bei Frauen mit diabetischer Neuropathie mit $\alpha = 0,037$, bei diabetischen Kontrollen mit $\alpha = 0,008$ und bei der weiblichen Gesamtgruppe mit $\alpha = 0,035$ gesichert.

Diskussion

Die am vorliegenden Patientenkollektiv untersuchten Abhängigkeiten haben vorerst einige nicht ganz unerwartete Befunde hervorgebracht. So zeigt sich, daß das Auftreten einer diabetischen Neuropathie sehr stark mit der Dauer des schon bestehenden Diabetes korreliert ist. Unter den konkomitierenden Erkrankungen sind es als einzige die Augenerkrankungen, welche bei Neuropathie gehäuft auftreten, bedingt vor allem durch die bekannte Retinopathia diabetica.

Daß bei allen Vergleichsgruppen der Blutzucker-Wert wesentlich erhöht gefunden wurde, versteht sich von selbst. Ein Unterschied zwischen Neuropathie- und diabetischen Kontrollfällen besteht jedoch nicht. Erwarten darf man ebenfalls, daß Männer mehr Kalorien aus der Nahrung aufnehmen als Frauen. Auch hierin unterscheiden sich Neuropathien nicht.

Weniger verständlich ist die Tatsache des überreichlichen Eiweißkonsums, den alle Diabetiker – mit oder ohne Neuropathie – aufweisen, während andererseits die Kalorienaufnahme aus Fetten niedrig liegt. Dieses den Diätvorstellungen keineswegs konforme Verhältnis würde entweder bedeuten, daß sich die Patienten schlecht an die Vorschriften halten bzw. daß sie bezüglich Stoff- und Kalorienanteile ahnungslos sind oder daß auf ihre Angaben der täglichen Nahrungszusammensetzung kein Verlaß ist. Gegen letzteres spricht aber die Tatsache, daß die Gesamtkalorienaufnahme durchaus im Rahmen der Norm liegt.

Aus den Vitaminbestimmungen kann geschlossen werden, daß die Diabetiker der Basler Bevölkerung zum größten Teil mit Vitaminen gut versorgt sind; der Anteil mit mäßiger Versorgung ist gering, schlecht versorgt sind nur vereinzelte. Vor allem an Thiamin (B_1 : 4% Grenzbefunde), Riboflavin (B_2 : 3% Grenzbefunde), Cobalamin (B_{12} : 6% ungenügend) und Tocopherol (E: 0% subnormal) besteht im großen und ganzen kein Mangel. Etwas schlechter sind die Patienten mit Pyridoxin (B_6 : 6% subnormal und 27% fraglich normal) versorgt, während umgekehrt Vitamin E eher in überreichlichen Mengen vorliegt. Dies trifft jedoch auf alle Gruppen – mit und ohne Neuropathie – zu, so daß die Vermutung eines diät- bzw. ernährungsbedingten Einflusses naheliegt. Im großen und ganzen stimmen unsere Ergebnisse für die Vitamine B_6 und B_{12} nicht schlecht mit denjenigen von *Castrillón-Oberndorfer* (6) überein; nicht bestätigen können wir jedoch das gehäufte Auftreten verminderten Vitamin-E-Gehaltes bei Diabetikern.

Ganz im Gegensatz zu den Befunden bei *äthylischer* Polyneuritis läßt sich von seiten der Vitaminversorgung kein Unterschied zwischen den *diabetischen* Neuropathiefällen und den als Kontrollen dienenden Diabetikern ohne Neuropathie finden. Auch die Diabetiker als Gesamtgruppe heben sich nicht von der Norm ab. Beachtenswert ist der relativ hohe Prozentsatz von Patienten mit Neuropathie in der mit Sulfonylharnstoff behandelten Gruppe. Im Vergleich zur Diätgruppe ließe sich dieser Befund durch die unterschiedliche Diabetesdauer und den unterschiedlichen Schweregrad des Diabetes erklären, denn es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen Diabetes-Dauer und Auftreten von Neuropathie. Die unterschiedliche Neuropathiehäufigkeit gegenüber der mit Biguaniden allein behandelten Gruppe kann damit nicht erklärt werden, denn der Schweregrad des Diabetes gemessen am Nüchternblutzucker und der Diabetesdauer war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um eine allfällige medikamentenspezifische Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die Neuropathie nachzuweisen oder auszuschließen.

Entsprechend den veränderten Eßgewohnheiten und/oder diätetischen Vorschriften zeichnen sich bei allen Diabetikern mit dem Alter gewisse Verschiebungen in der Kalorienaufnahme ab. Man erkennt eine Abnahme der Anteile aus Kohlenhydrat, Protein und aus der Gesamtnahrung. Andererseits besteht eine Tendenz zu höherer Fettaufnahme, am deutlichsten bei männlichen Patienten mit Neuropathie (Tab. 5).

Im Zusammenhang mit Ernährung und Kalorienhaushalt stellten wir uns schließlich die Zusatzfrage, ob die diabetische Neuropathie irgendwie mit dem Auftreten von Adipositas in Beziehung stehe. Weder klinisch,

noch bezüglich Kalorienaufnahme, noch von den Meßwerten des Vitamin-Status oder der Berechnung der Vitaminaufnahme aus der Nahrung her ist eine solche festzustellen. Adipositas begünstigt offensichtlich das Auftreten von Neuropathien nicht.

Während alle die bisher beobachteten Zusammenhänge keinen direkten Anlaß zu therapeutischen Maßnahmen von seiten der Vitaminversorgung liefern, sofern im Einzelfall die Ernährung nicht allgemein schlecht ist, verdienen die nachfolgenden Feststellungen in dieser Hinsicht mehr Beachtung. Ein nach Therapiearten differenzierter Vergleich läßt erkennen, daß alle unsere Fälle mit subnormaler B_{12} -Versorgung und ein großer Teil von unteren Grenzwerten auf die Gruppen der mit Diät allein oder der mit Biguanid behandelten Patienten entfallen.

Als Erklärung für die erniedrigten Vitamin- B_{12} -Werte gibt es folgende Möglichkeiten: Diabetiker leiden häufiger an Anazidität und perniziöser Anämie als Nichtdiabetiker. Allerdings ist damit nicht erklärt, weshalb nur in der mit Diät bzw. mit Diät und Biguaniden behandelten Gruppe erniedrigte B_{12} -Werte gefunden wurden. Es wäre denkbar, daß in der Diätgruppe häufiger eine Reduktionsdiät mit suboptimalem Vitamin- B_{12} -Gehalt eingenommen wurde. Die Tendenz zu niedrigen Vitamin- B_{12} -Werten in der Biguanid-Gruppe ist erklärbar durch eine Störung der Vitamin- B_{12} -Absorption, denn eine Reihe von Autoren fanden unter Biguanid-Behandlung pathologische Schilling-Tests (3, 15, 32). Es fanden *Tomkin* (27) in 46% und *Jounela* et al. (15) in 40% der mit Phenformin behandelten Patienten einen pathologischen Schilling-Test. *Tomkin* et al. (28) fanden zudem bei 4 von 71 mit Metformin behandelten Patienten abnorm tiefe B_{12} -Konzentration im Serum, *Stowers* und *Smith* (25) bei 20 von 114 während 4,4 Jahren mit Metformin behandelten Diabetikern. Allerdings fehlten bei diesen Untersuchungen Vergleiche der Vitamin- B_{12} -Konzentration bei Diabetikern, die nicht mit Biguaniden behandelt wurden.

Unsere Untersuchungen erhärten die Annahme, daß unter Biguanid-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff oder mit Insulin gehäuft abnorm tiefe B_{12} -Konzentrationen im Serum auftreten. Es ist jedoch festzuhalten, daß keine generelle Vitamin- B_{12} -Malabsorption unter Biguanid-Behandlung auftritt, denn bei den Untersuchungen von *Tomkin* et al. (28) wiesen von 71 Patienten nur 21 einen pathologischen Schilling-Test unter Metformin-Behandlung auf. Ein klinisch relevanter Vitamin- B_{12} -Mangel ist unter Biguanid-Behandlung wahrscheinlich ein seltenes Ereignis, denn bis jetzt ist noch kein Fall einer perniziösen Anämie unter Biguanid-Therapie beobachtet worden.

Trotzdem unterstützen wir die Forderung von *Tomkin* et al. (28), bei mit Biguanid behandelten Diabetikern einmal jährlich die Vitamin- B_{12} -Konzentration im Plasma zu bestimmen. Bei Absinken der Plasma-Konzentration auf abnorm tiefe Werte (bei uns unter 250 ng/l) ist eine Vitamin- B_{12} -Substitution angezeigt.

Dank

Herrn Prof. H. E. Kaeser und Herrn Prof. U. C. Dubach sind wir für die Unterstützung dieser Untersuchung, insbesondere für die Überlassung der EMG-Resultate und der Patientenklassierung, zu großem Dank verpflichtet. Einen namhaften Anteil von Blutproben diabetischer Patienten verdanken wir Herrn Dr. P. Studer, Basel.

Wir danken der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Mithilfe bei der Durchführung der Analysen und bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Zusammenfassung

Im Blut von 119 Patienten (53 diabetische Neuropathien, 66 Diabetiker ohne Neuropathie) wurde der Gehalt an Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin, Cobalamin und Tocopherol bestimmt. Vorerst zeigte sich, daß das Auftreten einer Neuropathie signifikant mit der Dauer des Diabetes und dem Vorliegen einer Retinopathia diabetica korreliert ist, nicht jedoch mit dem Geschlecht noch mit konkomitierenden Erkrankungen (Adipositas, Hypertension, Herz- und Kreislauftörungen).

Die meisten Diabetiker unserer Studie sind gut versorgt mit den Vitaminen B₁, B₂ und E, während B₆ und B₁₂ gelegentlich tiefe Werte aufweisen, wenn auch statistisch ohne relevante Differenzen zwischen Neuropathien und diabetischen Kontrollen. Adipöse unterscheiden sich von Nichtadipösen weder im Vitamingehalt noch in der Gesamtkalorienaufnahme durch gesicherte Abweichungen; hingegen erkennt man eine allgemeine Tendenz zu verminderter Kalorienaufnahme im höheren Alter, wobei sich Frauen (weniger Kohlenhydrate) und Männer (weniger Protein, mehr Fett) offenbar unterschiedlich in bezug auf ihre Ernährungsgewohnheiten verhalten.

Die Art der Therapie zeigt insofern einen Einfluß auf den Vitaminstatus, als Patienten unter Diät und Biguanid-Therapie einen höheren Anteil niedriger oder gar subnormaler Vitamin-B₁₂-Werte aufweisen. Eine Häufung von Neuropathien scheint andererseits bei der Gruppe der mit Sulfonylharnstoff Behandelten vorzuliegen, doch bedürfen diese Feststellungen noch weiterer Abklärungen.

Summary

Investigations on the vitamin pattern of diabetic neuropathy: thiamine, riboflavin, pyridoxine, cobalamin and tocopherol.

The contents of the vitamins mentioned above have been measured in the blood of 119 patients (53 diabetic neuropathies, 66 diabetics without neuropathy).

The incidence of neuropathy shows a strong correlation with the duration of the diabetic state, but not with sex, nor with concomitant diseases such as adipositas, hypertension, heart and circulatory diseases, except for retinopathia diabetica. Most of the diabetics in our study are well supplied with vitamins B₁, B₂ and E; B₆ and B₁₂ are occasionally low, but there is no statistically relevant difference between diabetic controls and neuropathies.

Adipose patients have neither a markedly different vitamin content nor a different calory uptake from non-adipose patients. A general trend towards reduced total calory uptake is seen in old age, men (lower protein intake) and women (lower carbohydrate intake) obviously differing somewhat in their habits.

The influence of therapy on the vitamin pattern is not clear cut, except for patients under diet and biguanide-therapy showing a higher proportion of low or subnormal B₁₂ values. The increased frequency of neuropathies in patients treated with sulfonyl-urea approaches only the limits of significance and needs further investigations.

Literatur

1. Bär, J.: Die Funktionen der Vitamine, 2. Auflage (Basel 1968).
2. Bean, W. B., R. E. Hodges, K. Daum: Pantothenic acid deficiency induced in human subjects. J. clin. Invest. 34, 1073-1084 (1955).
3. Berchtold, B., P. Bolli, U. Arbenz, G. Keiser: Intestinale Absorptionsstörung infolge Metforminbehandlung (Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide). Diabetologia 5, 405-412 (1969).
4. Brin, M., S. S. Shohet, C. S. Davidson: The effect of thiamine deficiency of the glucose oxidative pathway of rat erythrocytes. J. biol. Chem. 230, 319-326 (1958).
5. Brubacher, G., H.

B. Stähelin, J. P. Vuilleumier: Beziehung zwischen β -Lipoproteidgehalt des Serums und Plasma-Vitamin-E-Gehalt. *Int. Z. Vitamin-Forsch.* **44**, 521-526 (1974). – 6. *Castrillón-Oberndorfer, W. L.*: Beitrag zur Pathogenese diabetischer Komplikationen. *Therapiewoche* **19**, 1622-1625 (1969). – 7. *Dreyfus, P. M.*: Clinical application of blood transketolase determinations. *New Engl. J. Med.* **267**, 596-598 (1962). – 8. *Dreyfus, P. M., M. Victor*: The effect of thiamine deficiency of the central nervous system. *Amer. J. clin. Nutr.* **9**, 414-425 (1961). – 9. *Feltkamp, H., V. Patt, F. Zilliken*: Aktivitätsmessung der erythrozytären Glutamatoxalacetattransaminase unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva und Pyridoxin beim Menschen. *Clin. chim. Acta* **53**, 305-310 (1974). – 10. *Fennelly, J., O. Frank, H. Baker, C. M. Leevy*: Peripheral neuropathy of the alcoholic: I. Aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins. *Brit. med. J.* **1964/II**, 1990-1992. – 11. *Glatzle, D., F. Weber, O. Wiss*: Enzymatic test for the detection of a riboflavin deficiency. NADPH-dependent glutathione reductase of red blood cells and its activation by FAD in vitro. *Experientia* **24**, 1122 (1968). – 12. *Glatzle, D., W. F. Körner, S. Christeller, O. Wiss*: Investigations on the vitamin B₂ status in healthy people and geriatric patients. Method for the detection of a biochemical riboflavin deficiency stimulation of NADPH₂-dependent glutathione reductase from human erythrocytes by FAD in vitro. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* **40**, 166-183 (1970). – 13. *Heaton, J. M., A. J. McCormick, A. G. Freeman*: Tobacco amblyopia: a clinical manifestation of vitamin B₁₂ deficiency. *Lancet* **1958/II**, 286-290. – 14. *Hoorn, R. K. J., J. P. Flikweert, D. Westerink*: Vitamin B₁, B₂ und B₆ deficiencies in geriatric patients, measures by coenzyme stimulation of enzyme activities. *Clin. chim. Acta* **61**, 151-162 (1975). – 15. *Jounela, A. J., H. Pirttiäho, J. P. Palva*: Drug-induced malabsorption of vitamin B₁₂. VI. Malabsorption of vitamin B₁₂ during treatment with phenformin. *Acta med. scand.* **196**, 267-269 (1974). – 16. *Kutzky, R. J.*: Handbook of vitamins and hormones (New York 1973). – 17. *Nair, P. P., H. J. Kayden*: Vitamins and its role in cellular metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **203**, 1-247 (1972). – 18. *Najjar, V. A., L. E. Holt jr.*: The biosynthesis of thiamine in man and its implications in human nutrition. *J. amer. med. Ass.* **123**, 683-684 (1943). – 19. *North, J. D. K., H. M. Sinclair*: Nutritional neuropathy. *Arch. Path.* **62**, 341-353 (1956). – 20. *Phillips, G. B., M. Victor, R. D. Adams, C. S. Davidson*: A study of nutritional defect in Wernicke's syndrome. *J. clin. Invest.* **31**, 859-871 (1952). – 21. *Raica, N., H. E. Sauberlich*: Blood cell transaminase activity in human vitamin B₆ deficiency. *Amer. J. clin. Nutr.* **15**, 67-72 (1964). – 22. *Sauberlich, H. E., J. H. Judd jr., G. E. Nichoalds, H. P. Brognist, W. J. Darby*: Application of the erythrocyte glutathione reductase assay in evaluating riboflavin nutritional status in a high school student population. *Amer. J. clin. Nutr.* **25**, 756-762 (1972). – 23. *Sauberlich, H. E., R. Dowdie, J. H. Skala*: Laboratory tests for the assessment of nutritional status. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* vol. 4, Number 3, p. 1-136 (Cleveland 1974). – 24. *Smeets, E. H. J., H. Muller, J. de Wael*: A NADH-dependent transketolase assay in erythrocyte hemolysate. *Clin. chim. Acta* **33**, 379-386 (1971). – 25. *Stowers, J. M., O. A. O. Smith*: Vitamin B₁₂ and metformin. *Brit. med. J.* **1971/II**, 246-247. – 26. *Swank, R. L., R. D. Adams*: Pyridoxine and pantothenic acid deficiency in swine. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **7**, 274-286 (1948). – 27. *Tomkin, G. H.*: Malabsorption of vitamin B₁₂ in diabetic patients treated with phenformin: a comparison with methformin. *Brit. med. J.* **1973/III**, 673-675. – 28. *Tomkin, G. H., D. R. Hadden, J. A. Weaver, D. A. D. Montgomery*: Vitamin B₁₂ status of patients on long-term metformin therapy. *Brit. med. J.* **1971/II**, 685-687. – 29. *Victor, M., R. D. Adams*: On the etiology of the alcoholic neurologic diseases with special reference on the role of nutrition. *Amer. J. clin. Nutr.* **9**, 379-397 (1961). – 30. *Victor, M., P. M. Dreyfus*: Nutritional diseases of the nervous system. *Wld. Neurol.* **2**, 862-870 (1961). – 31. *Vilner, R. W., J. F. Mueller, H. S. Glazer, T. Jarrold, J. Abraham, C. Thompson, V. R. Hawkins*: Effect of vitamin B₆-deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings. *J. Lab. clin. Med.* **42**, 335-357 (1953). – 32. *Willms, B., A. Appels, W. Creutzfeldt*: Intestinal absorption of vitamin B₁₂ (Schilling-Test) and D-xylose during oral therapy with different biguanide derivatives. pp. 230-234, 7th Congr.

Int. Diab. Fed., Buenos Aires, April 1970. – 33. Wissenschaftliche Tabelle Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten, Nahrungsmittel, pp. 237–261, 8. Auflage, Ciba-Geigy, Basel 1977.

Für die Autoren:

Dr. *H. P. Rieder*, Liquor- und Eiweißlabor, Kantonsspital Basel,
CH-4031 Basel