Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intravenösen Glucosebelastung zur Erfassung einer verminderten Kohlenhydrattoleranz*

Von

W. H. SCHILLING, K. OBERDISSE, K. A. HÜTER und H. BLANK

Aus der 2. Medizinischen Universitäts-Klinik und Poliklinik (Direktor: Professor Dr. K. OBERDISSE) und der Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Professor Dr. R. ELERT) in Düsseldorf

Eingegangen am 20. Dezember 1965

Summary. Oral (o.GTT) and intravenous glucose tolerance tests (i.v. GTT) were carried out on 492 patients of both sexes, aged from 5 to 78 years. Three hundred and fifty-nine non-diabetics in all were suspected clinically of reduced carbohydrate tolerance leaving 133 patients for comparison (controls). In 102 obesity was noted, 221 had a family history of diabetes and 36 had experienced complications with previous pregnancies. Patients were divided into two groups: i.e. below and above 40 years of age and subdivided again according to normal weight or obesity. At the oral test 100 g glucose was given and the blood sugar determined every 30 min for 180 min. The intravenous test was performed according to CONARD's method⁵. Age did not affect the glucose tolerance test in the healthy patient (controls), and following oral or intravenous tests no appreciable difference was noted between the younger and older groups, apart from the 60 min oral estimation; the average age of the older group, however, being relatively low at 54 years. Both groups together showed a general upper biological limit (mean value $+ 2 S_D$). The oral tests in patients below 40 years of age with accompanying slight obesity, in patients with a family history of diabetes and in patients of normal weight with complications in previous pregnancies, showed no appreciable difference from those of the corresponding age groups of normal weight; yet the intravenous test was significantly different in all groups concerned. In the case of patients of the same age but with gross obesity (more than $+ 30\%$ according to BROCA), in patients with a family history of diabetes with accompanying obesity and in obese patients with complications in previous pregnancies, significantly abnormal curves were found with the oral as well as i.v. test. In the same groups, above the age of 40 years, in comparison with controls of normal weight and corresponding age, the curves of the oral as well as intravenous tests were significantly different and became more so when gross obesity was present or other symptoms were combined with obesity. In patients clinically suspected of impaired glucose tolerance the carbohydrate tolerance became poorer with increasing age and obesity. According to our observations it would appear simpler to elicit a reduced glucose tolerance with the i.v. method than with the oral test.

Résumé. 492 hommes et femmes entre 5 et 78 ans ont été soumis aux tests de tolérance au glucose par voie orale (GTT o.) et intraveineuse (GTT i.v.), 133 d'entre eux constituant un groupe de contrôle. 359 patients non diabétiques présentaient des signes cliniques qui faisaient suspecter une tolérance diminuée au glucose. Dans ce cas, il s'agissait ou d'une obésité pure (102 personnes), ou d'une prédisposition génétique au diabète (221 personnes)

ou de complications au cours de grossesses précédentes (36 personnes). L'ensemble fut subdivisé d'après les critères suivants: âge (plus ou moins de 40 ans) et poids (normal ou excessif). Après administration de 100 g de glucose par voie orale, le taux du sucre sanguin a été déterminé toutes les demi-heures jusqu'à 180 minutes. Le GTT i.v. a été réalisé selon la méthode de CONARD⁵. Pour les sujets de contrôle aucune influence de l'âge sur la tolérance au glucose n'a été constatée. Ni le GTT o., ni le GTT i.v. ne présentèrent de différence significative (à l'exception de la valeur à 60 minutes du GTT o.) entre le groupe jeune et le groupe âgé, mais il faut indiquer ici, que l'âge moyen du groupe âgé n'était que de 54 ans. Après combinaison des deux groupes leur limite commune supérieure de tolérance a été calculée (valeur moyenne $+ 2 S_D$). Le GTT o. des personnes de moins de 40 ans avec obésité légère ou avec prédisposition génétique au diabète ou ayant présenté des complications au cours de grossesses précédentes ne montrait pas de différence significative par rapport au groupe contrôle de poids normal du même âge. Par contre, le GTT i.v. présenta dans tous ces groupes une différence significative marquée. Cependant chez des personnes du même âge avec obésité grave (plus de $+ 30\%$ d'après BROCA) ou une prédisposition génétique au diabète avec obésité ou chez des femmes obèses ayant eu des complications dans des grossesses précédentes, les deux tests présentaient des courbes anormales nettement significatives. Dans les groupes analogues de plus de 40 ans comparés aux groupes contrôle de poids normal du même âge, on pouvait démontrer une différence significative dans les deux tests. Elle était plus accusée encore en présence d'une obésité grave ou d'autres symptômes combinés à une obésité. La tolérance aux hydrates de carbone devient donc plus mauvaise avec l'âge et le degré d'obésité des personnes chez lesquelles des symptômes cliniques font suspecter une tolérance diminuée au glucose. Chez des personnes de moins de 40 ans ayant un poids normal suspectes d'une tolérance diminuée au glucose, 11% des GTT o. donnaient des résultats anormaux et le GTT i.v. était pathologique dans 20% des cas. En présence d'une obésité 31% des GTT o. et 41% des GTT i.v. étaient pathologiques dans ce groupe. Le groupe des personnes âgées de poids normal montrait des GTT o. pathologiques dans 38% des cas et des GTT i.v. pathologiques dans 54% des cas. Ces chiffres montraient respectivement à 41% et 64% en présence d'une obésité. Un âge avancé et une obésité compromettent sérieusement la tolérance au glucose en présence de symptômes qui font suspecter une situation métabolique de diabète latent. D'après nos expériences il est plus facile de démontrer une tolérance au glucose diminuée avec le GTT i.v. qu'avec le GTT o. Des affirmations sûres ne peuvent être faites qu'après des observations réalisées pendant de longues années des personnes examinées parce que ce n'est qu'à ce moment-là que l'on pourra reconnaître si vraiment un diabète manifeste apparaît.

* Für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Untersuchungen sind wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung. 492 Männer und Frauen zwischen 5 und 78 Jahren wurden mit dem oralen (o. GTT) und dem intravenösen (i. v. GTT) Glucosetoleranztest untersucht, davon 133 Personen als Kontrollgruppe. Insgesamt 359 nicht-diabetische Patienten galten als klinisch suspekt auf eine verminderte Kohlenhydrattoleranz. Es handelte sich dabei entweder um reine Fälle mit Fettsucht (102 Patienten), oder mit genetisch-diabetischer Belastung (221 Patienten) oder mit Komplikationen in vorhergehenden Graviditäten (36 Patientinnen). Das Untersuchungsgut wurde außerdem in zwei Altersgruppen, begrenzt durch das 40. Lebensjahr und nach Norm- bzw. Übergewicht unterteilt. Bei oraler Belastung wurden 100 g Glucose verabreicht und die Blutzucker-Konzentrationen halbstündlich bis 180 Minuten bestimmt. Die intravenöse Belastung haben wir nach der von CONARD⁵ beschriebenen Methodik durchgeführt. Bei gesunden Kontrollpersonen konnte kein Einfluß des Alters auf die Glucosetoleranz festgestellt werden. Nach oraler und intravenöser Belastung ergab sich — abgesehen vom 60-Minuten-Wert bei oraler Belastung — kein signifikanter Unterschied zwischen dem jüngeren und dem älteren Kollektiv. Allerdings war das Durchschnittsalter der älteren Gruppe mit 54 Jahren relativ niedrig. Die beiden Kollektive wurden zusammengefaßt und ihre einheitliche obere Toleranzgrenze ermittelt (Mittelwert $\pm 2 S_D$). Die orale Belastung bei Personen unter 40 Jahren mit leichter Adipositas bzw. mit genetisch diabetischer Belastung oder bei normgewichtigen Patienten mit Komplikationen in vorhergehenden Graviditäten zeigte keinen signifikanten Unterschied der Glucosetoleranz gegenüber der altersentsprechenden normgewichtigen Kontrollgruppe. Die intravenöse Belastung ergab demgegenüber in allen Gruppen einen Unterschied mit deutlicher Signifikanz. Handelt es sich dagegen um Personen gleichen Alters, jedoch mit

schwerem Übergewicht (mehr als $+30\%$ nach BROCA) bzw. lag eine genetisch-diabetische Belastung mit Übergewicht vor oder handelte es sich um adipöse Patientinnen mit Komplikationen bei vorhergehenden Graviditäten, so waren sowohl nach oraler wie auch nach intravenöser Belastung abnorme Verläufe signifikant häufiger. In den gleichen Personengruppen über 40 Jahre konnte bei Gegenüberstellung mit einem altersentsprechenden normgewichtigen Kontrollkollektiv sowohl nach oraler wie auch nach intravenöser Belastung eine Signifikanz des Unterschiedes nachgewiesen werden. Diese wurde noch deutlicher, wenn eine schwere Adipositas bzw. wenn andere Symptome mit zusätzlicher Fettsucht vorlagen. Die Kohlenhydrattoleranz wird danach um so schlechter, je älter und je fettsüchtiger die Probanden sind, bei denen aufgrund klinischer Symptome eine Glucosetoleranzstörung vermutet werden kann. Bei normgewichtigen Personen unter 40 Jahren mit Verdacht auf eine Kohlenhydratstoffwechselstörung fielen 11% aller oralen Belastungen abnorm aus, der i. v. GTT war dagegen mit 20% pathologisch. Bei Vorliegen einer Fettsucht waren im gleichaltrigen Kollektiv etwa 30% aller oralen Belastungen und etwa 40% aller intravenösen Belastungen pathologisch. Das Kollektiv der älteren Personen zeigte bei Normgewicht im o. GTT etwa 38%, im i. v. GTT etwa 54% abnorme Belastungen. Bei gleichzeitig vorliegender Fettsucht war die orale Belastung in etwa 40% aller Fälle, die intravenöse in etwa 64% deutlich pathologisch. Höheres Lebensalter und Fettleibigkeit verschlechtern die Glukosetoleranz erheblich, wenn Symptome vorliegen, die eine latent-diabetische Stoffwechsellaage vermuten lassen. Nach Maßgabe unserer Untersuchungen gelingt es mit dem i. v. GTT leichter als mit dem oralen Test eine verminderte Glucosetoleranz aufzudecken.

In den letzten Jahren hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß die Entwicklung des Diabetes mellitus als einer vorwiegend genetisch bedingten Erkrankung in drei Phasen verläuft. Die erste Phase, die mit der Konzeption ihren Anfang nimmt und in der sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden keinerlei Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels feststellen lassen, wird als Prädiabetes oder vielleicht besser als potentieller Diabetes bezeichnet. Diese Diagnose hat retrospektiven Charakter. Das Vorliegen einer prädiabetischen Phase kann nur aufgrund einer speziellen genetischen Konstellation und einiger gynäkologischer Besonderheiten vermutet werden. Die sich daran anschließende Phase des latenten Diabetes ist durch eine verminderte Glucosetoleranz bei normalem Nüchternblutzucker und meist fehlender Glykosurie gekennzeichnet, wobei die Frage offen bleibt, ob sich ein manifester Diabetes entwickeln wird. Die letzte Phase des manifesten Diabetes ist mit klinischen Mitteln leicht zu erkennen.

Die vorliegenden Untersuchungen befassen sich mit der zweiten Phase, der Latenz. Dabei steht die Frage im Vordergrund, welche der beiden üblichen Methoden, die orale oder die intravenöse Glucosebelastung, die empfindlichere ist und es am ehesten gestattet, eine verminderte Glucosetoleranz aufzudecken. Zu diesem Zweck wurde ein größeres Normalkollektiv mit solchen Personen verglichen, bei denen man eine latente Störung im Kohlenhydratstoffwechsel vermuten konnte.

Untersucht wurden Personen mit genetischer Belastung in verschiedener Abstufung. Da höheres Alter einerseits und Fettsucht andererseits für den Diabetes prädisponierende Faktoren darstellen, wandten wir diesen Gruppen, auch in Kombination mit den genetisch Belasteten, unsere besondere Aufmerksamkeit zu.

Untersuchungsgut

Insgesamt wurden 492 Männer und Frauen im Alter zwischen 5 und 78 Jahren ambulant und nüchtern mit dem oralen Glucosetoleranztest (o. GTT) und dem intravenösen Glucosetoleranztest (i. v. GTT) untersucht. 466 Personen wurden sowohl oral als auch intravenös belastet; bei 26 Probanden konnte aus äußeren Gründen jeweils nur die orale oder die intravenöse Belastung durchgeführt werden.

Als gesunde Kontrollgruppe wurden 133 normalgewichtige Personen ohne nachweisbare familiäre diabetische Belastung und, bei Frauen, auch ohne eine suspekte geburtshilffliche Vorgeschichte (keine Riesenkiner, keine wiederholten Totgeburten, keine auffälligen Mißbildungen bei früheren Geburten) untersucht. Das Alter lag zwischen 14—73 Jahren.

Als suspekt auf eine verminderte Glucosetoleranz, jedoch ohne klinische Zeichen eines Diabetes, wurden insgesamt 359 Patienten exploriert, die drei verschiedenen Kollektiven angehörten:

Kollektiv 1:

Adipöse Probanden ohne auf einen Prädiabetes sus-

pekte Symptome. (102 Personen) Ein Übergewicht von 20%—30% (nach Broca) wurde als mäßige, von mehr als 30% als erhebliche Adipositas bezeichnet.

Kollektiv 2:

Patienten mit genetisch diabetischer Belastung, die selbst bisher nicht klinisch diabetisch erkrankt waren (221 Personen).

Gruppe A: Familiär diabetisch besonders belastete Personen (Kinder von zwei diabetischen Eltern) (61 Personen).

Gruppe B: Sonstige familiär diabetisch belastete Personen (ein Elternteil, ein Geschwister oder entferntere Angehörige sind Diabetiker) (160 Personen).

Kollektiv 3:

Frauen mit Komplikationen in der Gravidität, die auf einen Prädiabetes suspekt sind (Riesenkinder,

mehrere Totgeburten unklarer Genese, schwere kindliche Mißbildungen) (36 Patientinnen).

Um zu klären, inwieweit Alter und hinzutretendes Übergewicht in den einzelnen Gruppen die Glucose-toleranz beeinflussen, haben wir das gesamte Untersuchungsgut wie folgt unterteilt. 282 Personen unter 40 Jahren (5—39 Jahre) wurden 210 Probanden über 40 Jahren (40—78 Jahren) gegenübergestellt. Von dem jüngeren Kollektiv waren 86 fettüchtig, von dem älteren dagegen 106.

Tabelle 1 zeigt zusammengefaßt das Untersuchungsgut nach oraler bzw. intravenöser Belastung geordnet. Es ist nach Lebensalter und Norm- bzw. Übergewicht unterteilt.

Tabelle 2 zeigt das durchschnittliche Lebensalter und die Altersspanne der jeweils in Tabelle 1 aufgeführten Kollektive.

Gleichzeitig ist die mittlere Gewichtsabweichung von der Norm in % (nach Broca) mit angegeben.

Table 1. Distribution of investigated patients by type of test, age group and weight

Group	Oral Glucose Tolerance Test					Intravenous Glucose Tolerance Test				
	below 40 years of age		above 40 years of age			below 40 years of age		above 40 years of age		
	non-obese	obese	non-obese	obese	Total	non-obese	obese	non-obese	obese	Total
Control Group	91	—	42	—	133	84	—	38	—	122
1. Obesity	—	36	—	66	102	—	38	—	66	104
2. Genetical Diabetes Group A (Both parents diabetics)	32	11	13	5	61	31	11	10	5	57
Group B (Relatives diabetics)	59	34	42	25	160	62	33	40	28	163
3. Complications during prior pregnancies	14	5	7	10	36	13	4	6	9	32
Total	196	86	104	106	492	190	86	94	108	478

Table 2. Average age, age range, deviation in percent from normal weight (Broca Index) of patients

Group	Below 40 years of age						Above 40 years of age					
	non-obese			obese			non-obese			obese		
	average age	age ranging from:	deviation from normal weight (Broca)	average age	age ranging from:	deviation from normal weight (Broca)	average age	age ranging from:	deviation from normal weight (Broca)	average age	age ranging from:	deviation from normal weight (Broca)
Control-Group	29.4	14—39	—2%	—	—	—	52.9	41—73	±0%	—	—	—
1. Obesity	—	—	—	28.8	16—39	+57%	—	—	—	53.3	40—78	+41%
2. Genetical Diab. Group A (Both parents diabetics)	27.2	14—37	±0%	31.7	21—38	+44%	49.9	40—61	+4%	48.4	41—61	+34%
Group B (Relatives diabetics)	25.8	5—39	—4%	29.1	10—39	+46.5%	52.4	40—72	+6.5%	54.6	41—61	+38.5%
3. Complications during pregnancies	31.6	26—38	±0%	30.4	28—38	+40%	49.4	41—72	+9%	46.6	40—60	+34%
Total	28.5	5—39	—3%	30.0	10—39	+46.8%	51.4	40—73	+4.8%	50.7	40—78	+36.8%

Methodik

Oraler Glucosetoleranztest (o.GTT)

Nach Entnahme eines Nüchternblutzuckerwertes wurde eine Standarddosis von 100 g Glucose, gelöst in 250 ml Wasser, verabreicht. Weitere Bestimmungen der Blutzuckerkonzentration führten wir nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten durch¹².

Intravenöser Glukosetoleranztest (i.v.GTT)

Nach Entnahme eines Nüchternwertes aus dem Capillarblut wurden 50 ml einer 50%igen Glucoselösung (25 g Glucose) in 2–4 Minuten in die Cubitalvene injiziert. Weitere Blutzuckerbestimmungen erfolgten jeweils 20 und 40 Minuten nach der Injektion. Die Glucosetoleranz bewerteten wir nach rechnerischer Ermittlung der Konstanten, wie sie CONARD⁵ angegeben hat. Diese Konstante ergibt sich aus der Gleichung

$$K \times 10^2 = \frac{\log_{10} C_1 - \log_{10} C_2}{t_2 - t_1} \times \log n \times 10 \times 100$$

Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration (Doppelbestimmungen) erfolgte nach GRADY und LAMAR⁸ mittels Autoanalyser "Technicon". Die Glucosebelastungen wurden bei allen untersuchten Personen im Abstand von ein bis zwei Wochen durchgeführt.

Die orale Belastung galt dann als pathologisch, wenn mindestens 3 von 6 Meßwerten oberhalb der ermittelten oberen biologischen Streugrenze (Mittelwert + 2 S_D) lagen. Ein abnormer Ausfall der intravenösen Belastung wurde angenommen, wenn die Konstante nach CONARD unter 1,40 lag (Mittelwert des Normalkollektivs - 2 S_D).

Die Angabe in den Abbildungen und Tabellen über die Signifikanz entspricht folgenden Werten¹³

$p = 1 > 0.05$									
keine Signifikanz									
$p = \text{zwischen } 0.05$	und 0.01								
geringe Signifikanz									
$p = \text{zwischen } 0.01$	und 0.001								
Signifikanz									
$p = \text{zwischen } 0.001$	und 0.0001								
deutliche Signifikanz									
$p = < 0.0001\%$									
hohe Signifikanz									

Auf eine vorbereitende Diät wurde verzichtet, da nach Untersuchungen von WILKERSON und Mitarb.²¹ die Glucosetoleranz bei durchschnittlicher Ernährungsweise nicht verändert ist. Die geforderte Kohlenhydratmenge von mindestens 150 g täglich wurde bei vorliegendem Stoffwechselgleichgewicht immer erreicht.

Ergebnisse

Zur Ermittlung der normalen Glucosetoleranz wurden 133 vermutlich stoffwechselgesunde Kontrollpersonen mit dem o.GTT und 122 mit dem i.v.GTT untersucht. 91 von ihnen waren jünger, 42 dagegen älter als 40 Jahre. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse (Mittelwerte + 2 S_D) in dem jüngeren, dem älteren und dem Gesamtkollektiv.

Es zeigt sich, daß lediglich nach 60 Minuten die Toleranzkurve bei älteren Personen signifikant höher liegt als bei einem jüngeren Normalkollektiv. Eine altersabhängige herabgesetzte Kohlenhydrattoleranz kann damit weder beim o.GTT noch beim i.v.GTT nachgewiesen werden, wenn bei allen Untersuchten eine familiäre diabetische Belastung, geburtshilfliche Symptome, die auf einen Prädiabetes suspekt sind, eine Adipositas und Erkrankungen anderer Art, wie Endokrinopathien und konsumierende Erkrankungen, die zu einer langen körperlichen Inaktivität zwingen, ausgeschlossen werden können. Dies gilt mit der Einschränkung, daß das Durchschnittsalter unseres Kollektivs älterer Personen mit 54 Jahren relativ niedrig liegt.

Aufgrund dieses Befundes läßt sich für beide Altersgruppen keine getrennte, sondern nur eine gemeinsame obere Glucosetoleranzgrenze (Mittelwert + 2 S_D) nachweisen. Dies ist in Abb. 1 dargestellt.

Da die Glucosetoleranz bei einem größeren Kollektiv gesunder Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 29.4 bzw. 53.9 Jahren keine wesentlichen Unterschiede bei der oralen und bei der intravenösen Belastung zeigte, wurde geprüft, inwieweit eine unterschiedlich starke Fettsucht und eine genetische diabetische Belastung bei leichter Adipositas bzw. Normgewicht, bei schwerer Adipositas bzw. Übergewicht und bei zunehmendem Alter die Kohlenhydrattoleranz beeinflussen. Die Ergebnisse sind mit Berech-

Table 3. Mean values (2 S_D) of blood glucose in mg% after oral and intravenous Glucose Tolerance Test in 133 and 122 healthy control subjects below and above 40 years of age

Group	Oral Glucose Tolerance Test (o.GTT)							Intravenous Glucose Tolerance Test (i.v.GTT)	
	n	0'	30'	60'	90'	120'	180'	n	$K \times 10^2$
Below 40 years of age	91	75 ± 14	133 ± 38	118 ± 26	102 ± 38	100 ± 35	74 ± 38	84	2.14 + 1.67* - 0.74
Above 40 years of age	42	74 ± 18	137 ± 43	135 ± 51	111 ± 37	102 ± 30	74 ± 28	38	1.77 + 0.67* - 0.40
Below and above 40 years of age	133	74 ± 17	134 ± 39	123 ± 39	105 ± 37	100 ± 35	75 ± 30	122	2.11 + 1.54* - 0.71

* logarithmical calculation of distribution.

Fig. 1. Representation of average glucose tolerance ($\pm 2 S_D$) in health, control subjects below (—) and above 40 years of age (-----) showing significance of differences between the two groups after oral and i.v. glucose load

Combined upper tolerance limit (mean values $\pm 2 S_D$) of all healthy control subjects after oral glucose load

nung der Signifikanz zur altersentsprechenden Normalgruppe in Tabelle 4 wiedergegeben.

Es zeigt sich, daß bei Vergleich der einzelnen Kollektive bei leichter Adipositas bzw. Normgewicht unter 40 Jahre kein eindeutig signifikanter Unterschied beim o.GTT besteht. Demgegenüber ist im i.v.GTT der gleichen Kollektive immer ein deutlich signifikanter Unterschied nachweisbar.

Die aufgrund der angeführten klinischen Symptome vermutete Glucosetoleranzstörung kann in allen Gruppen nur mit Hilfe des i.v.GTT sicher nachgewiesen werden. Handelt es sich demgegenüber bei solchen

Patienten um eine schwere Fettsucht bzw. liegt eine genetisch diabetische Belastung und eine Fettsucht gleichzeitig vor, so zeigt sich auch bei Patienten unter 40 Jahren eine deutliche Verschlechterung der oralen Glucosetoleranz, so daß sich mindestens 3 der 6 Meßwerte deutlich signifikant von dem entsprechenden Normalkollektiv unterscheiden.

Es ist daraus zu schließen, daß die Glucosetoleranz bei Personen mit schwerer Adipositas und bei fettsüchtigen, familiär diabetisch belasteten Personen stärker herabgesetzt ist als bei leicht adipösen bzw. bei normgewichtigen genetisch belasteten Probanden.

Stellt man gleiche Untersuchungen bei einem älteren Kollektiv über 40 Jahren an, so zeigt sich, daß im Alter bei leicht adipösen Personen bzw. familiär belasteten Probanden mit Normgewicht der o.GTT im Vergleich zum entsprechenden Normalkollektiv sich immer in drei von sechs Meßwerten signifikant unterscheidet. Mit Ausnahme der Gruppe 2A läßt sich der gleiche Befund im i.v.GTT demonstrieren. Die Anzahl der untersuchten Probanden ist in dieser Gruppe relativ klein, so daß eine endgültige Aussage hier noch nicht zu machen ist. In noch höherem Grade zeigt sich sowohl beim o.GTT wie auch beim i.v.GTT ein signifikanter Unterschied zum entsprechenden Normalkollektiv, wenn bei älteren Personen eine wesentliche Adipositas hinzutritt.

Diese Ergebnisse weisen auf eine zunehmende Störung der Kohlenhydrattoleranz bei Personen mit Symptomen, die auf einen Prädiabetes schließen lassen. Sie wird in diesem Personenkreis umso schwerer, je fettsüchtiger und je älter die Probanden sind. Eine

Table 4. Mean values ($\pm 2 S_D$) of blood glucose in mg% in subjects with clinical indications of impaired glucose tolerance (group 1 and 2) divided by age and weight and significance according to age group

Group	Patients below 40 years of age								Patients above 40 years of age							
	o.GTT							i.v.GTT $K \times 10^2$	o.GTT							i.v.GTT $K \times 10^2$
	n	0'	30'	60'	90'	120'	180'		n	0'	30'	60'	90'	120'	180'	
1. Obesity																
a) slight	9	75	140	147	132	114	81	1.39	19	80	145	160	159	145	107	1.41
significance		± 13	± 41	± 71	± 50	± 62	± 55	± 0.73		± 17	± 44	± 61	± 81	± 83	± 80	± 1.24
b) gross	26	79	135	144	134	122	99	1.45	47	83	153	171	156	140	96	1.35
significance		± 17	± 42	± 78	± 59	± 46	± 43	± 0.97		± 20	± 47	± 76	± 85	± 75	± 62	± 0.93
2. Genetical diabetes																
Group A (Both par. diabetics)	32	77	139	130	112	105	87	1.62	13	78	140	166	150	138	93	1.59
a) non-obese		± 19	± 69	± 68	± 57	± 36	± 44	± 0.78		± 17	± 44	± 87	± 104	± 93	± 72	± 0.70
significance		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	+	++		$\emptyset$	$\emptyset$	+	+	+	$\pm$	$\emptyset$
b) obese	11	80	152	168	156	137	100	1.62	5	80	164	179	141	120	85	1.25
significance		± 12	± 47	± 60	± 69	± 59	± 48	± 1.24		± 18	± 43	± 75	± 84	± 77	± 52	± 0.83
Group B																
a) non-obese	59	75	140	131	115	108	82	1.85	42	78	145	159	147	131	95	1.48
significance		± 21	± 50	± 69	± 48	± 50	± 45	± 1.39		± 20	± 63	± 72	± 72	± 65	± 54	± 1.18
b) obese	34	79	136	139	129	123	101	1.75	25	85	148	165	149	133	101	1.13
significance		± 22	± 49	± 57	± 71	± 44	± 61	± 1.65		± 22	± 57	± 63	± 93	± 66	± 58	± 0.76

gestörte Kohlenhydrattoleranz kann im Alter bei prädisponierten Personen mit dem o.GTT ebensogut wie mit dem i.v.GTT nachgewiesen werden.

Die gleichen Verhältnisse finden sich auch bei Patientinnen mit geburtshilflichen Komplikationen, die auf einen potentiellen Diabetes schließen lassen, wie Tabelle 5 zeigt.

Zum Teil ergeben sich hier große Streuungsbereiche, was durch die geringe Zahl der untersuchten Personen bedingt ist. Dadurch lassen sich die theoretisch vielleicht zu erwartenden Unterschiede nicht deutlich nachweisen.

Wenn die einheitlich errechnete obere Toleranzgrenze zur Beurteilung einer normalen bzw. pathologischen Glucosetoleranz nach oraler bzw. intravenöser Belastung herangezogen wird, so ergibt sich in den untersuchten Kollektiven der in Tabelle 6 wiedergegebene Befund.

Table 5. Mean values (± 2 SD) of blood glucose in mg% in patients with obstetrical symptoms of prediabetes divided by age and weight and significance according to age group

Investigated group	n	o.GTT						i.v.GTT $K \times 10^3$
		0'	30'	60'	90'	120'	180'	
Below 40 years of age non-obese	14	74 ± 23	114 ± 28	111 ± 35	105 ± 37	101 ± 32	77 ± 41	1.79 ± 1.32
Significance		$\emptyset$	++	$\pm$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	+
Below 40 years of age obese	5	71 ± 17	141 ± 35	148 ± 51	128 ± 35	112 ± 23	81 ± 82	1.67 ± 0.39
Significance		$\emptyset$	$\emptyset$	+	++	$\pm$	$\emptyset$	++
Above 40 years of age non-obese	6	78 ± 20	149 ± 71	167 ± 89	151 ± 102	143 ± 107	107 ± 103	1.80 ± 1.00
Significance		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\pm$	$\pm$	$\emptyset$	$\emptyset$
Above 40 years of age obese	9	87 ± 29	149 ± 82	149 ± 58	142 ± 56	131 ± 44	90 ± 48	1.26 ± 0.59
Significance		++	$\emptyset$	$\emptyset$	++	++	$\pm$	++

Es zeigt sich, daß bei normalgewichtigen Personen unter 40 Jahren mit familiärer diabetischer Belastung oder bei Vorliegen geburtshilflicher Komplikationen mit Verdacht auf einen latenten Diabetes bzw. bei leichter Adipositas die intravenöse Belastung eher einen pathologischen Befund angibt als die orale. Während im Mittel etwa 11% aller o.GTT in diesem Personenkreis nach den angegebenen Kriterien pathologisch sind, sind es beim i.v.GTT knapp ein Fünftel (20%) aller untersuchten Personen.

Liegt in dem jüngeren Kollektiv gleichzeitig eine Adipositas vor bzw. handelt es sich um schwer adipöse Patienten, so findet man in einem wesentlich höheren Prozentsatz einen pathologischen o.GTT (31%), in noch stärkerem Maße ist dann aber auch der i.v.GTT pathologisch verändert (41%).

Während bei völlig gesunden Personen unter und über 40 Jahre im Mittel keine wesentlichen Unterschiede in der Glucosetoleranz nachweisbar sind (Tab. 3), läßt sich bei Vorliegen einer leichten Adipositas oder bei genetischer Belastung sowie bei geburtshilflichen Symptomen, die einen Prädiabetes vermuten lassen, im Alter eine gestörte Kohlenhydrattoleranz in vielen Fällen nachweisen. Im Mittel sind beim o.GTT 38% aller Belastungen pathologisch, während beim i.v.GTT schon über die Hälfte (54%) pathologisch sind.

Tritt im Alter bei solchen Personen zusätzlich eine Adipositas auf bzw. liegt allein eine schwere Fettsucht vor, so sind gut ein Drittel (41%) aller o.GTT und sogar zwei Drittel (64%) aller i.v.GTT pathologisch.

Es ist also festzuhalten, daß bei Vorhandensein bestimmter Symptome, die

Table 6. Abnormal oral and i.v. GTT in the different groups

Group	Patients below 40 years of age								Patients above 40 years of age							
	slightly obese / normal weight				grossly obese / obese				slightly obese / normal weight				grossly obese / obese			
	oral		i.v.		oral		i.v.		oral		i.v.		oral		i.v.	
	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results	No. of patients	path. results
1. Obesity	9	—	10	5	27	9	28	16	19	9	18	11	47	20	48	28
2. Genetical diabetes																
Group A (Both parents diabetics)	32	3	31	7	11	7	11	5	13	3	10	5	5	1	5	3
Group B (Relatives diabetics)	59	10	62	19	34	8	33	10	42	16	40	23	25	11	28	20
3. Complications during prior pregnancies	18	—	13	2	5	—	4	—	6	2	6	1	10	4	9	7
Total	118	13 11%	116	33 20%	77	24 31%	76	31 41%	80	30 38%	74	40 54%	87	36 41%	90	58 64%

das Vorliegen eines potentiellen Diabetes annehmen lassen, im Alter die Glucosetoleranz stärker herabgesetzt ist als bei einem entsprechenden jüngeren Kollektiv. Liegt gleichzeitig eine Fettsucht vor, so verschlechtert sich die Kohlenhydrattoleranz in erheblichem Maße. In allen Fällen scheint der i. v. GTT empfindlicher zu sein, wenn man darunter die größere Zahl abnormer Belastungsproben verstehen will.

Besprechung der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Glucosetoleranz bei gesunden Kontrollpersonen weder nach oraler noch nach intravenöser Belastung durch das Lebensalter beeinflusst wird. Demgegenüber konnte aber ein Einfluß des Lebensalters und des Körpergewichtes bei nichtdiabetischen Personen, bei denen eine latent-diabetische Stoffwechsellage zu vermuten war, sowohl nach oraler wie auch nach intravenöser Glucosebelastung nachgewiesen werden. Bei solchen Personen ist die Kohlenhydrattoleranz mit zunehmendem Alter und erhöhtem Körpergewicht zunehmend herabgesetzt. Die gestörte Glucosetoleranz konnte mittels intravenöser Belastung deutlicher als mittels oraler Belastung nachgewiesen werden.

Zwischen dem jüngeren und dem älteren Normalkollektiv fand sich nach oraler Belastung außer im 60-Minutenwert kein signifikanter Unterschied. Auch nach intravenöser Injektion von 25 g Glucose konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Konstanten nach CONARD ermittelt werden.

Das mag darauf zurückzuführen sein, daß es sich vorwiegend um Patienten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr mit einem Durchschnittsalter von 53.9 Jahren handelt. Bei Fehlen aller auf einen sich anbahnenden Diabetes suspekten Symptome findet sich auch bei Personen in diesem Alter noch eine normale Glucosetoleranz. Verschiedene Untersucher^{2, 4, 9, 17} konnten sowohl mit Hilfe des oralen als auch des intravenösen Glucosetoleranztestes nachweisen, daß die Kohlenhydrattoleranz mit zunehmendem Alter abnimmt. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch erst nach dem 70. Lebensjahr^{2, 17}. Ähnliche Ergebnisse fand auch JAHNKE¹⁰ bei systematischer Untersuchung älterer Personen mit Hilfe der oralen Glucosebelastungen und des intravenösen Tolbutamidtestes.

Es soll damit nicht in Zweifel gestellt werden, daß mit zunehmendem Alter die Kohlenhydrattoleranz im Mittel abnimmt. Das erklärt sich jedoch daraus, daß mit zunehmendem Lebensalter auch die Fettsucht häufiger wird. Diesem Faktor wurde bisher nicht genügend Rechnung getragen. Können zusätzlich Erkrankungen anderer Art (Endokrinopathien, schwere konsumierende Prozesse, Gefäßleiden mit langer körperlicher Inaktivität) ausgeschlossen werden und fehlen bekannte Symptome, die auf einen Prädiabetes hinweisen, so findet sich in der Regel auch bei Personen zwischen 40 und 60 Jahren keine vom jüngeren Kol-

lektiv wesentlich unterschiedliche Glucosetoleranz. Nur in 3 von 38 intravenösen Belastungen bei Personen über 40 Jahre konnten wir eine abnorme Konstante nach CONARD nachweisen.

Demgegenüber ließ sich aber ein Einfluß des Körpergewichtes auf die Glucosetoleranz aufzeigen. Das hat schon OGILVIE¹⁵ im Jahre 1935 beschrieben. Er stellte nach oraler Belastung fest, daß nicht die Schwere, sondern die zeitliche Dauer der Fettsucht die Herabsetzung der Glucosetoleranz häufiger werden läßt. Unsere Untersuchungen bestätigen das zum Teil, wenn man bedenkt, daß eine gestörte Kohlenhydrattoleranz bei fettsüchtigen Personen über 40 Jahren häufiger auftritt als im jüngeren Kollektiv. Zwar fehlen in unseren Untersuchungen sichere anamnestiche Angaben über die Dauer der bestehenden Fettsucht; jedoch scheint nicht nur die Dauer, sondern auch der Grad der Adipositas von Bedeutung zu sein. In jedem Fall ist ein erhebliches körperliches Übergewicht sowohl in der Jugend, wie auch im Alter zunehmend mit dem Risiko einer diabetischen Erkrankung belastet. Die Fettsucht sollte als Symptom, das in besonderem Maße zu einer diabetischen Stoffwechselstörung prädestiniert, angesehen werden. Je länger sie besteht und je schwerer sie ist, umso mehr ist dieser Verdacht begründet.

Die Fettsucht verschlechtert die Glucosetoleranz. Wenn zusätzlich eine genetisch diabetische Belastung vorliegt, so ist eine Verschlechterung der Glucosetoleranz auch nach intravenöser Belastung in dieser Kombination nicht faßbar. Man kann daraus schließen, daß eine genetische Belastung die Kohlenhydrattoleranz nicht in dem gleichen Maße beeinflusst, wie es die Fettsucht in eindeutiger Weise tut.

Vergleichende Untersuchungen mit dem oralen und dem intravenösen Glucosetoleranztest liegen am gleichen Krankengut nur in geringer Zahl vor. AMATUZZIO, EUGENE und NESBITT¹ fanden nach vergleichender Untersuchung mit beiden Belastungen bei insgesamt 144 Personen eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit der oralen Belastung. Sie sprechen dem i. v. GTT zur Beurteilung der Stoffwechselsituation eine höhere Bedeutung zu. Auch LOVE und Mitarb.¹¹ untersuchten ein ähnliches Kollektiv. Jedoch handelte es sich dabei um Frauen unmittelbar nach der Entbindung. Diese Autoren glauben, daß die intravenöse Belastung zur Aufdeckung latent-diabetischer Zustände besser als die orale Glucosebelastung geeignet ist. Andererseits konnte OCCAMPO¹⁴ nach Untersuchung von 22 gesunden Frauen in der Schwangerschaft die Ergebnisse der oralen mit der intravenösen Belastung überhaupt nicht reproduzieren. TATON und Mitarb.¹⁹ untersuchten 83 Patienten, deren beide Eltern Diabetiker waren bzw. deren Zwillingsgeschwister an Diabetes mellitus erkrankt waren, mit dem oralen und dem intravenösen Glucosetoleranztest. Gleichzeitig wurden 51 Personen, von denen ein Elternteil diabetisch erkrankt war, ebenfalls mit beiden Belastungen untersucht. Die Autoren konnten in der ersten Gruppe mit Hilfe des o. GTT eine größere Zahl pathologischer Belastungen nachweisen

als in der zweiten Gruppe der genetisch belasteten Personen. Dabei wurde jedoch das Körpergewicht nicht berücksichtigt. Allerdings weisen auch diese Autoren darauf hin, daß die Glucosetoleranz bei vorliegender familiärer Belastung mit zunehmendem Alter schlechter wird. Unsere Untersuchungen stimmen damit überein. Die Autoren sind jedoch der Ansicht, daß der o.GTT zur Aufdeckung einer gestörten Kohlenhydrattoleranz empfindlicher sei als der intravenöse Glucosetoleranztest. Allerdings wurde die intravenöse Belastung nicht in der von CONARD angegebenen Form durchgeführt, so daß methodische Unterschiede einen Vergleich nicht erlauben.

Eine endgültige Beurteilung, welche der beiden Untersuchungsverfahren zur Früherkennung eines Diabetes geeigneter ist, kann nur nach langfristiger Beobachtung aller untersuchten Personen erfolgen, wobei das spätere Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus von entscheidender Bedeutung ist. Vorläufig hat die intravenöse Belastung zumindest den Vorteil der einfacheren Methodik. Magen-Darm-Symptome, wie Übelkeit und Brechreiz, fallen fort. Fast alle mit beiden Methoden von uns untersuchten und befragten Personen bevorzugten vom subjektiven Standpunkt aus trotz der notwendigen Injektion die intravenöse Belastung. Ein Nachteil der intravenösen Belastung ist unter den gewählten Bedingungen die geringe Zahl der Blutzuckerbestimmungen. Bei der oralen Belastung erfolgt die Beurteilung nach dem Verlauf der Blutzuckerkonzentrationskurve über 180 Minuten. Bei der intravenösen Belastung wird diese aufgrund der Konstanten nach CONARD beurteilt, die aus dem 20- und dem 40-Minuten-Wert errechnet wird. Es liegen also nur 2 Punkte der Bestimmung zugrunde. Daraus können sich besonders im Grenzbereich zwischen normaler und pathologischer Glucoseutilisation Fehlermöglichkeiten ergeben. Diese Tatsache ist bei der Beurteilung des i. v. GTT zu berücksichtigen.

Es sollte daher im Einzelfall zur Feststellung einer latenten Störung des Kohlenhydratstoffwechsels sowohl die orale als auch die intravenöse Methode, vor allem in Grenzfällen, eventuell sogar wiederholt, herangezogen werden. Die Kombination beider Methoden erlaubt eine zuverlässigere Beurteilung der Stoffwechselsituation.

Für die technische Hilfe bei der Durchführung dieser Untersuchungen sind wir Fr. L. TOPEL, Fr. I. SCHNEIDER und Fr. K. BOHMERT zu großem Dank verpflichtet.

Literatur

- ¹ AMATUZZIO, D.S., D.R. EUGENE and NESBITT S.: The practical application of the rapid intravenous glucose tolerance test in various disease states affecting glucose metabolism. *J. Lab. & Clin. Med.* **48**, 714–720 (1956).
- ² BRANDT, R.L., and A. ARBOR: Decreased carbohydrate tolerance in elderly patients. *Geriatrics* **15**, 315–325 (1960).
- ³ CAMERINI-DAVALOS, R.A. and J.B. CAULFIELD: Preliminary Observations on Subjects with Prediabetes. *Diabetes* **12**, 508–518 (1964).
- ⁴ CHESROW, E.J., and J.M. BLEYER: The Glucose Tolerance Test on the Aged. *Geriatrics* **9**, 276–282 (1954).
- ⁵ CONARD, V., J.R.M. FRANCKSON, P.A. BASTENIE, J. KESTENS and L. KOVACS: Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un «Coefficient d'assimilation glucidique». *Arch. Int. Pharmacodyn.* **93**, 277–292 (1953).
- ⁶ CONN, W.J.: The Prediabetic State in Man. *Diabetes* **7**, 347–357 (1958).
- ⁷ —, and S. FAJANS: The Prediabetic State — A Concept of Dynamic Resistance to a Genetic Diabetogenic Influence. *Amer. J. Med.* **31**, 839–850 (1961).
- ⁸ GRADY, H.J., and M.A. LAMAR: Glucose determination by automatic chemical analysis. *Clin. Chem.* **5**, 542–550 (1959).
- ⁹ HOFSTATTER, L., A. SONNENBERG and W.B. KOUNTZ: The Glucose-Tolerance Test in Elderly Patients. *Biol. Symposia* **11**, 87–95 (1945).
- ¹⁰ JAHNKE, K.: Fortschritte der Diabetesforschung. Stuttgart: Georg Thieme, 167–176 (1963).
- ¹¹ LOVE, E.J.: Evaluation of oral and intravenous glucose tolerance tests for the diagnosis of "prediabetes" in the puerperium. *Amer. J. Obstetr. Gynec.* **88**, 283–290 (1964).
- ¹² MOSENTHAL, H.O., and E. BARRY: Criteria for and Interpretation of Normal Glucose Tolerance Tests. *Ann. Int. Med.* **33**, 1175–1194 (1960).
- ¹³ OBERDISSE, K., H. BLANK und K. A. HÜTER: Die Erfassung praediabetischer Zustände. *Klin. Wschr.* **40**, 446–453 (1962).
- ¹⁴ OCAMPO, P.T., and V.G. COSERIU: Comparison of standard oral glucose tolerance test and rapid intravenous glucose-tolerance test in normal pregnancy. *Obstetr. Gynec.* **24**, 580–583 (1964).
- ¹⁵ OGLIVIE, R.: Sugar tolerance in obese subjects a review of sixty-five cases. *Quart. J. Med.* **28**, 345–358 (1935).
- ¹⁶ SANDERS, M.J.: The Effect of Prednisolone on Glucose Tolerance in Respect to Age and Family History of Diabetes mellitus. *Diabetes* **10**, 41–45 (1961).
- ¹⁷ SMITH, L.E., and N.W. SHOCK: Intravenous Glucose Tolerance Tests in Aged Males. *J. Gerontology* **4**, 27–33 (1949).
- ¹⁸ STAUB, E.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach peroraler Zufuhr kleiner Glukosemengen. Versuch einer neuen Funktionsprüfung des Zuckerstoffwechsels. *Biochem. Zschr.* **118**, 93–102 (1921).
- ¹⁹ TATON, J., D. POMETA, R.A. CAMERINI-DAVALOS and A. MARBLE: Genetic Determinism to Diabetes and Tolerance to Glucose. *Lancet* **1964 II**, 1360–1362.
- ²⁰ TRAUGOTT, K.: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion. *Klin. Wschr.* **1**, 892–894 (1922).
- ²¹ WILKERSON, H.L.: The Effect of Prior Carbohydrate Intake on the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes* **9**, 386–391 (1960).

Dr. W.H. SCHILLING,
Professor Dr. K. OBERDISSE,
Dr. H. BLANK
2. Medizinische Universitäts-Klinik und
Poliklinik

Privatdozent Dr. K. A. HÜTER
Universitäts-Frauenklinik
4 Düsseldorf, Moorenstr. 5