

Vergleichende Untersuchungen über den oralen und intravenösen Tolbutamidtest*

I. Klinische Studie bei Patienten mittleren Alters

P. BERCHTOLD, V. MEIER, V. BÜBER, J.-P. FELBER und G. KEISER

Medizinische Abteilung, Bürgerspital, Zug/Schweiz (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. G. Keiser) Departement de Biochimie Clinique, Clinique Médical Universitaire, Lausanne/Suisse (Directeur: Prof. A. Vannotti)

Eingegangen am 4. Juni 1970, angenommen am 10. Dezember 1970

Comparative investigations concerning the oral and i.v. tolbutamide tests. I. Clinical studies on middle-aged patients

Summary. The duration of the oral tolbutamide Test (oTT) was extended to 140 min to allow the observation of the rebound following the blood sugar fall and the comparison with the ivTT. The undesired effects of the hypoglycaemia observed after the ingestion of 2 g tolbutamide were prevented by reducing the dose of the drug to 1 g in 18 patients and to 1.5 g in 31 others. Tolbutamide was given together with the double amount of sodium bicarbonate. The agreement of ivTT and oTT was good in 35%, fair in 38% and poor in 27% of the cases. It is suggested that these unsatisfactory results are due to different tolbutamide absorption rates. The use of the prolonged oTT is not recommended as a tool for the diagnosis of diabetes.

Etudes comparatives du test au tolbutamide oral et intraveineux. I. Etude clinique chez des patients d'âge moyen

Résumé. La durée de l'oTT a été prolongée à 140 min pour permettre l'observation de la remontée (rebound) qui suit la chute de la glycémie et la comparaison avec l'ivTT. Les effets indésirés de l'hypoglycémie, observés après l'ingestion de 2 g de tolbutamide, ont été évités en réduisant la dose à 1 g chez 18 patients et à 1.5 g chez 31

autres. Le tolbutamide a été administré en même temps qu'une dose double de bicarbonate de sodium. La concordance entre l'ivTT et l'oTT était bonne dans 35%, moyenne dans 38% et mauvaise dans 27% des cas. On suggère que ces résultats insatisfaisants sont dus à des vitesses différentes d'absorption du tolbutamide. L'utilisation de l'oTT prolongé n'est pas recommandé en tant que procédé pour diagnostiquer le diabète.

Zusammenfassung. Der oTT wird auf 140 min verlängert, um gleich wie beim ivTT den Wiederanstieg des Blutzuckers beurteilen zu können. Um die mit 2 g Tolbutamid beobachteten Hypoglykämien auszuschließen, wurde die Dosis bei 18 Patienten auf 1 g und bei 31 Patienten auf 1.5 g gesenkt und zusammen mit der doppelten Dosis Natrium-Bicarbonat oral verarbeitet. Gute Übereinstimmung zwischen oTT und ivTT wurde in 35%, mäßige in 38% und schlechte Übereinstimmung in 27% der Fälle gefunden. Es wird vermutet, daß die ungenügende Übereinstimmung der beiden Tests auf unterschiedlichen Absorptionsraten von Tolbutamid beruht. Der verlängerte oTT wird für die Zusatzdiagnostik des Diabetes mellitus nicht empfohlen.

Key-words: Oral tolbutamide test, intravenous tolbutamide test.

Der intravenöse Tolbutamidtest (ivTT) von Unger und Madison [15] wird in der Diagnostik der Glucosetoleranzstörungen häufig verwendet (Übersicht bei Creutzfeldt und Czyzyk [6]). Kaplan [12] fand mit dem ivTT bei 456 Patienten präzisere Aussagen über die Glucosetoleranz als mit dem oralen Glucosetoleranztest (oGTT). 1956 wiesen Diengott und Mirsky [9] darauf hin, daß die unterschiedliche hypoglykämische Wirkung der oralen Tolbutamidbelastung bei Normalen und Diabetikern zur Messung der Insulinreserve des Pankreas geeignet sein könnte. 1963 berichten Boshell et al. [4] erstmals über einen neuen oralen Tolbutamidtest (oTT). 64 diabetische und 47 Kontrollprobanden erhielten nüchtern 2 g Tolbutamid und 4 g Natrium-Bicarbonat oral. Blutglucose wurde nüchtern und alle 10 min während einer Stunde nach Tolbutamidgabe bestimmt. Bei normalen Probanden betrug der Blutzucker 30 min nach oraler Tolbutamidauf-

nahme 65.1%, nach 40 min 53.3% des Nüchternwertes. Diabetische Patienten wiesen einen weit geringeren Blutzuckerabfall auf und waren von normalen Probanden gut zu unterscheiden. Boshell et al. [4] zeigten auch, daß oral verabreichtes Tolbutamid zusammen mit Natrium-Bicarbonat zu einem stärkeren Blutzuckerabfall führt als Tolbutamid allein und schlossen daraus auf eine verbesserte Resorption des Natrium-Tolbutamid. Ähnliche Resultate wurden später von Zaidman [18], Kadota und Ishigami [11] und Tittle und Kerr [14] veröffentlicht. Die Untersuchung von Massey [13] an 173 Probanden zeigte, daß der Glucosewert 30 min nach Tolbutamid beim oTT zu besseren und sichereren Resultaten führt als beim ivTT. Vecchio et al. [16] führten den oTT mit 2 g Tolbutamid durch. Zwischen 40 und 60 min traten hypoglykämische Symptome auf, so daß der Test nach 40 min mit gesüßtem Fruchtsaft abgebrochen wurde.

Bei dem bis heute beschriebenen oTT wurden die Blutglucosewerte 30 und 40 min nach oraler Tolbutamid aufnahme bestimmt. Zarowitz und Eis [19] er-

* Teile dieser Arbeit wurden am 7. Kongreß der internationalen Diabetes Federation (IDF) in Buenos Aires, 1970 vorgetragen.

kannten, daß die Aussagekraft des ivTT durch Verlängerung des Testes und Beurteilung des Wiederanstieges des Blutzuckers verbessert werden konnte. Der ivTT wurde deshalb auf 120 min ausgedehnt (Creutzfeldt et al. [7], Belser und Berger [2], Czyzyk und Kasperska [8], Belser [3]). Dieses Vorgehen hat bei der Differenzierung pankreatischer und hepatischer Glucosetoleranzstörungen Bedeutung erlangt (Creutzfeldt et al. [5]). Das Ziel dieser Arbeit ist bei Verlängerung des oTT auf 120 bis 140 min den Wiederanstieg des Blutzuckers zu erfassen und mit dem ivTT zu vergleichen.

Patientengut und Methodik

Untersucht wurde ein unausgewähltes Krankengut, bei dem aus diagnostischen Gründen ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) durchgeführt wurde. Akut Erkrankte wurden nicht miteinbezogen. Bei 49 Patienten (25 Frauen und 24 Männer) mit einem mittleren Alter von 50 Jahren (Bereich 19–86 Jahre) und einem mittleren Gewicht von 73 kg (Bereich 56–92 kg)

leren Gewicht von 71 kg (Bereich 56–86 kg) nach 10 bis 12 Std Fasten 1 g Tolbutamid und 2 g Natrium-Bicarbonat zusammen mit circa 100 ml Wasser oral. 31 Patienten der 49 Patienten (15 Frauen und 16 Männer) mit einem mittleren Alter von 53.5 Jahren (Bereich 19–86 Jahre) und einem mittleren Gewicht von 79 kg (Bereich 59–92 kg) erhielten nach 10 bis 12 Std Fasten 1.5 g Tolbutamid und 3 g Natrium-Bicarbonat zusammen mit circa 100 ml Wasser oral. Blutzuckerbestimmungen bei beiden oTT-Gruppen nüchtern, 20, 30, 40, 60, 90, 120 und 140 min nach oraler Tolbutamidaufnahme. Die Blutglucose wurde bei allen Patienten im Capillarblut mit der Glucose-Oxydase-Methode (13a) im Autoanalyser (Technicon) bestimmt.

Die oGTT wurden nach Kriterien der schweiz. Diabetogesellschaft [1] bewertet: nüchtern <110 mg/100 ml, 60 min <180/100 ml, 120 min <120 mg/100 ml. Pathologisch ist der oGTT, wenn zwei der Werte überstiegen werden. Normal ist der oGTT, wenn der Nüchternblutzucker <100 mg/100 ml, 1 h Wert <160 mg/100 ml und der 2 h Wert \leq 120 mg/100 ml ist. Fraglich pathologisch sind Werte, die zwischen

Tabelle 1. Auswertung des i.v. Tolbutamid-Test (2) Nüchtern-Blutzucker (NBZ) = 100%

Zeit nach Injektion (in min)	0 Minuspunkte	1 Minuspunkt	2 Minuspunkte
0	NBZ weniger als 95 mg%	NBZ 95–104 mg%	NBZ 105 mg% und mehr
20	BZ = 80% NBZ u. weniger	BZ = 81–89% NBZ	BZ = 90% NBZ und mehr
30	tiefster BZ-Wert = 70% NBZ	BZ = 71–79% NBZ	BZ = 80% NBZ und mehr
40	oder weniger (spätestens nach 40 min erreicht)		
60	Wiederanstieg mehr als 6% NBZ	mangelhafter Wiederanstieg, weniger als 6% NBZ	fehlender Wiederanstieg bis zur 60. Min.
120	Wiederanstieg mehr als 20% NBZ Der 120-min-Wert muß mindestens 80% NBZ wieder erreichen	Wiederanstieg 20% NBZ oder weniger 120-min-Wert weniger als 80% NBZ	fehlender Wiederanstieg bis zur 120. Min.

Bewertung:

- 0 Minuspunkte = normal
- 1–5 Minuspunkte = fraglich pathologisch
- 6–10 Minuspunkte = pathologisch

wurde der oGTT, der ivTT und der oTT in Abständen von minimal 3 Tagen durchgeführt. 3 Tage vor jedem Test wurden 250 bis 300 g Kohlehydrate in der Naherung verabreicht.

Der oGTT wurde mit 50 g Glucose oral nach 10 bis 12 Std Fasten durchgeführt, Blutzuckerbestimmungen nüchtern, 30, 60, 90 und 120 min nach Glucoseaufnahme.

Beim ivTT wurde den Patienten nach 10 bis 12 Std Fasten (Haas [10]) 1 g Tolbutamid in 20 ml während 2 min i.v. gespritzt. Blutzuckerbestimmungen nüchtern, 20, 30, 40, 60 und 120 min nach Tolbutamidinjection.

Beim oTT erhielten 18 Patienten der 49 Patienten (10 Frauen und 8 Männer) mit einem mittleren Alter von 48 Jahren (Bereich 27–72 Jahre) und einem mitt-

pathologischem und normalem oGTT liegen. Die ivTT wurden nach dem Minuspunktesystem von Belser und Berger [2] gemäß Tab. 1 bewertet, und analog die oTT mit einer einberechneten Verzögerung von 20 min.

Resultate

Tabelle 2 gibt die Blutzuckerwerte während oGTT, ivTT und oTT für die beiden Patientengruppen an.

Tabelle 3 zeigt den Vergleich zwischen ivTT und oTT bei 49 Patienten insgesamt und aufgeteilt nach den verschiedenen Tolbutamiddosen, die beim oTT verabreicht wurden.

Tabelle 4 zeigt das Verhalten von ivTT und oTT gegenüber dem oGTT.

Tabelle 2. Mittlere Blutzuckerwerte in mg/100 ml \pm Standardabweichung von 18 Pat. (1 g oTT)

	nüchtern	30	60	90	120				min
oGTT	93.5 \pm 14.8	181 \pm 27	164 \pm 31	126 \pm 24	99 \pm 23				
i.v.TT	nüchtern 87 \pm 7	20 74 \pm 9	30 65 \pm 8	40 58 \pm 8	60 60 \pm 6	90 65 \pm 7	120 70 \pm 6		
oTT mit 1 g Tolbutamid	nüchtern 90 \pm 8	20 84 \pm 5	30 80 \pm 7	40 75 \pm 5	60 65 \pm 7	90 64 \pm 9	120 67 \pm 7	140 69 \pm 7	min
Mittlere Blutzuckerwerte in mg/100 ml \pm Standardabweichung von 31 Pat. (1.5 g oTT)									
oGTT	nüchtern 86 \pm 9	30 165 \pm 20	60 170 \pm 33	90 145 \pm 40	120 118 \pm 40				min
ivTT	nüchtern 86 \pm 12	20 71 \pm 13	30 63 \pm 14	40 57 \pm 14	60 57 \pm 10	90 62 \pm 9	120 67 \pm 9		
oTT mit 1.5g Tolbutamid	nüchtern 86 \pm 10	20 81 \pm 10	30 75 \pm 11	40 69 \pm 13	60 61 \pm 13	90 59 \pm 9	120 59 \pm 10	140 62 \pm 9	min

Tabelle 3

	Übereinstimmung der Teste ^a		
	gut	mäßig	schlecht
a) 18 Pat., 1 g oTT ivTT und oTT	28%	28%	44%
b) 31 Pat., 1.5 g oTT ivTT und oTT	42%	48%	10%
c) 49 Pat. zusammen ivTT und oTT	35%	38%	27%

^a gut: Differenz beider Teste 0–1 Minuspunkt
 mäßig: Differenz beider Teste 2–4 Minuspunkte
 schlecht: Differenz beider Teste > 5 Minuspunkte

min später erreicht als bei intravenöser Tolbutamidgabe (Tabelle 2).

Werden die Teste der einzelnen Patienten miteinander verglichen, so zeigt Tabelle 3a, daß mit 1 g Tolbutamid die Übereinstimmung des oTT und ivTT schlecht ist. Gleiche Resultate konnten nur bei 28% und ähnliche Resultate bei 28% erreicht werden. Divergierende Resultate waren bei 44% zu verzeichnen. Um die Korrelation zu verbessern wurde die Dosis auf 1.5 g Tolbutamid erhöht. Tabelle 3b zeigt, daß damit auch nur 42% übereinstimmende Resultate zwischen ivTT und oTT erreicht wurden. Der ivTT läßt sich also durch

Tabelle 4. Verhalten des ivTT und oTT gegenüber dem oGTT

Diagnose mit oGTT	Anzahl Patienten	i. v. Tolbutamidtest			oraler Tolbutamidtest		
		path.	fraglich path.	normal	path.	fraglich path.	normal
a) oTT mit 1.0 g							
normal	10	0	5	5	3	7	0
subklin. Diabetes	6	4	2	0	1	5	0
manifestes Diabetes	2	1	1	0	1	1	0
b) oTT mit 1.5 g							
normal	17	1	8	8	7	4	6
subklin. Diabetes	11	5	5	1	5	4	2
manifestes Diabetes	3	3	0	0	2	1	0
c) alle Patienten							
normal	27	1	13	13	10	11	6
subklin. Diabetes	17	9	7	1	6	9	2
manifestes Diabetes	5	4	1	0	3	2	0

Diskussion

Die in der Literatur beschriebene Verlängerung des ivTT hat verbesserte Aussagemöglichkeiten gebracht. Analog dem ivTT wurde der oTT verlängert. Um die von Vecchio et al. [16] beobachteten Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Tolbutamiddosis niedriger gewählt. Mit 1 g und 1.5 g oral appliziertem Tolbutamid wird eine dosisabhängige, blutzuckersenkende Wirkung beobachtet. Der tiefste Blutzuckerwert wird 20–30

den oTT nicht ersetzen. Beide Teste sollten gleiche Resultate ergeben.

Tabelle 4 erläutert das Verhalten von ivTT und oTT gegenüber dem oGTT. Bei normalem oGTT ist nur ein ivTT pathologisch, während 10 oTT pathologisch sind. Mit dem verlängerten oTT erhält man zu viele falsch pathologische Resultate. Dies dürfte im Zusammenhang mit den von Vecchio et al. [17] erhobenen Befunden stehen, der falsch diabetesverdächtige oTT-Kurven bei zu langsamer Tolbutamidresorp-

tion nachwies. Am wahrscheinlichsten verursachte die erniedrigte Tolbutamiddosis eine zu geringe Tolbutamidkonzentration im Serum. Im Bereich des subklinischen und manifesten Diabetes ist die Übereinstimmung von ivTT und oTT besser. Auf Grund der vorliegenden Resultate wird eine klinisch-diagnostische Bedeutung des verlängerten oTT verneint. Damit wird der Wert des von den zitierten Autoren durchgeführten oTT mit 2 g Tolbutamid nicht vermindert, obwohl auch bei dieser Testanordnung falsch pathologische Resultate auftreten können.

Die Arbeit wurde großzügig durch Hoechst Pharma AG., Zürich (Dr. F. Heitz) unterstützt.

Für vorzügliche technische Assistenz danken wir Frl. S. Strickler.

Literatur

1. Ärztekommision der schweiz. Diabetesgesellschaft und Kommission der schweizerischen Gesellschaft für klinische Chemie: Richtlinien zur Diagnostik des Diabetes mellitus, 1966.
2. Belsler, F.G., Berger, W.: Der diagnostische Wert des intravenösen Tolbutamidtests. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 1818—1824 (1964).
3. Belsler, F.: Evaluation of the intravenous tolbutamide test based on a negative score. *Acta diab. latina* **4**, suppl. **1**, 37—44 (1967).
4. Boshell, B.R., Wilensky, A.S., Wayland, J., Carr, J. H.: A new oral diagnostic test for diabetes mellitus. *Metabolism* **12**, 108—116 (1963).
5. Creutzfeldt, W., Willek, K., Kaup, H.: Intravenöse Belastung mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Lebercirrhotikern und Insulomträgern. *Deutsch. med. Wschr.* **87**, 2189—2195 (1962).
6. — Czyzyk, A. (ed.): On the intravenous tolbutamide test. I. Capri Conference. *Acta diab. latina* **4**, suppl. **1** (1967).
7. — Frerichs, H., Kraft, W.: The intravenous tolbutamide test in liver disease. *Acta diab. latina* **4**, suppl. **1**, 209—224 (1967).
8. Czyzyk, A., Kasperska, T.: Age induced changes in the course of the intravenous tolbutamide test. *Acta diab. latina* **4**, suppl. **1**, 135—148 (1967).
9. Diengott, D., Mirsky, A.: Relation to quantity of sulfonylurea by mouth to the hypoglycemic response in normal human subjects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **113**, 168—173 (1956).
10. Haas, H.G.: Der zeitliche Einfluß der Kohlehydrataufnahme auf den Blutzuckerabfall beim Tolbutamidtest. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 317—319 (1964).
11. Kadota, I., Ishigami, R.: Evaluation of oral tolbutamide test for diabetes. Fifth congress of international diabetes federation. *Excerpta med. found. Int. Congress Series, No. 74*, p. 84 (1964).
12. Kaplan, N.M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation. *Arch. intern. Med.* **107**, 112—124 (1961).
13. Massey, R.U.: Oral tolbutamide response test in the diagnosis of diabetes mellitus. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.* **14**, 31—41 (1966).
- 13a. Schmidt, F.H.: Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden. *Internist* **4**, 554—559 (1963).
14. Tittle, R.C., Kerr, J.H.: A comparison of the oral sodium tolbutamide test and the oral glucose tolerance test in selected hospital patient. *Diabetes* **15**, 212—219 (1966).
15. Unger, R.H., Madison, L.L.: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. Evaluation of an intravenous tolbutamide response test. *Diabetes* **7**, 455—461 (1958).
16. Vecchio, T.J., Smith, D.L., Oster, H.L., Brill, R.: Oral sodium tolbutamide in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes* **13**, 30—36 (1964).
17. — Oster, H.L., Smith, D.L.: Oral sodium tolbutamide and glucose tolerance tests. *Arch. intern. Med.* **115**, 161—166 (1965).
18. Zaidman, M.: Contribucion al estudio de la prueba oral de respuesta a la tolbutamida en el diagnostico de la diabetes mellitus. Dissertation, Lima/Peru (1963).
19. Zarowitz, H., Eis, B.: The role of a tolbutamide tolerance test in the detection of the mild diabetic state. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **74**, 662—666 (1958).

Dr. P. Berchtold
Washington Hospital Center
Clinical Pharmacology Unit
G. Hyman Research Building
110 Irving Street N.W.
Washington D.C. 20010/U.S.A.