

Amylin-Substitution mit Pramlintide als Ergänzung zur Insulintherapie

Ein innovativer Ansatz zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes

T. Heise¹, L. Heinemann¹, C. Weyer²

¹Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss

²Amylin Pharmaceuticals Inc., San Diego, USA

Zusammenfassung

Seit mehr als 10 Jahren ist bekannt, daß der Funktionsverlust der Betazellen im Pankreas bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern nicht nur zu einem absoluten bzw. relativen Insulinmangel führt, sondern gleichzeitig auch zu einem Sekretionsdefekt von Amylin, einem zweiten glukoregulatorischen Betazell-Hormon, welches bei Stoffwechselgesunden mit Insulin ko-sezerniert wird. Experimentelle Studien haben gezeigt, daß Amylin als ein neuroendokrines Hormon wirkt, welches die Wirkung des Insulins bei der postprandialen Blutzucker-Regulation durch verschiedene komplementäre Mechanismen, wie z. B. eine vagal vermittelte Regulation der Magenentleerung und eine Suppression der postprandialen Glukagonsekretion, ergänzt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, daß Amylin zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts führt. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es möglich, daß die gestörte postprandiale Glukosehomöostase bei Diabetikern auf einem bihormonellen Mangel (von Insulin und Amylin) beruht und daß die zusätzliche Substitution von Amylin, als Ergänzung der Insulin-Substitution, zu einer Verbesserung der Stoffwechselkontrolle führt. Pramlintide ist ein synthetisches Analogon von humanem Amylin, das sich derzeit in der klinischen Entwicklung zur Therapie von insulinbehandelten Typ-1- und Typ-2-Diabetikern befindet. Klinische Studien haben gezeigt, daß die Ergänzung der Insulintherapie mit Pramlintide bei beiden Diabetesformen zu einer deutlichen Verminderung des postprandialen Blutzuckeranstiegs sowie zu einer langfristigen Absenkung des HbA_{1c} bei gleichzeitiger Reduktion des Körpergewichts führt. Die am häufigsten beobachtete Begleiterscheinung unter Pramlintide-Behandlung war eine meist leichte, dosisabhängige Übelkeit, die typischerweise bei Behandlungsbeginn auftrat und innerhalb weniger Tage oder Wochen abklang. Die Amylin-Substitution mit Pramlintide als Ergänzung zur Insulintherapie stellt somit einen innovativen experimentellen Therapieansatz zur weiteren langfristigen Verbesserung der Stoffwechselkontrolle bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern dar.

Schlüsselworte: Pramlintide, Amylin, Betazell-Hormon, Magenentleerung, Glukagon, postprandiale Hyperglykämie, Insulintherapie, Diabetes

Amylin-Substitution with Pramlintide as Conjunction to Insulin Therapy

Destruction and dysfunction of pancreatic beta-cells, resulting in absolute and relative insulin deficiency, represent key abnormalities in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes, respectively. Following the discovery of amylin, a second beta-cell hormone that is co-secreted with insulin in response to nutrient stimuli, it was realized that diabetes represents a state of bihormonal beta cell deficiency and that lack of amylin action may contribute to abnormal glucose homeostasis. Experimental studies show that amylin acts as a neuroendocrine hormone that complements the effects of insulin in postprandial glucose regulation through several centrally mediated effects. These include a vagus mediated regulation of gastric emptying and a suppression of postprandial glucagon secretion, thereby helping to control the inflow of endogenous and exogenous glucose, respectively. In animal studies, amylin has also been shown to reduce food intake and body weight, consistent with an additional satiety effect. Pramlintide is a soluble, non-aggregating, injectable, synthetic analogue of human amylin currently under development for the treatment of type 1 and insulin-using type 2 diabetes. Clinical studies have demonstrated that prandial s.c. injections of pramlintide, in addition to the current insulin regimen, reduces postprandial glucose excursions and long-term HbA_{1c} in type 1 and type 2 diabetic patients, in conjunction with weight loss rather than weight gain. The most commonly observed side effects were gastrointestinal-related, mainly mild nausea, which typically occurred upon initiation of treatment and resolved within days or weeks. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy therefore represents a novel experimental approach toward improved long-term metabolic control in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Key words: Pramlintide, amylin, beta-cell hormones, gastric emptying, glucagon, postprandial hyperglycemia, insulin therapy, diabetes

Einleitung

Die Entdeckung des Insulins durch Banting und Best im Jahr 1922 stellt einen Meilenstein in der Medizingeschichte dar, der die Diabetestherapie revolutioniert und weltweit Millionen von Diabetikern ein besseres und längeres Leben beschert hat. In den vergangenen 80 Jahren gelang es, die Insulintherapie durch zahlreiche Fortentwicklungen, wie etwa die Entwicklung von protrahierten Insulinformulierungen [42], von Insulinpumpen-Therapie [26] sowie von rasch- und langwirkenden Insulinanaloga [12, 43], zu verbessern. Heute, mit Beginn eines neuen Jahrhunderts in der Diabetestherapie, bleibt Insulin unangefochten das wirksamste blutzuckersenkende Medikament in unserem therapeutischen Arsenal.

Für Typ-1-Diabetiker stellt die Substitution des durch die Betazell-Zerstörung fehlenden Insulins nach wie vor die einzige bisher verfügbare pharmakologische Therapieform dar. Beim Typ-2-Diabetes werden aufgrund eines fortschreitenden Funktionsverlustes der Betazellen viele Patienten auf Dauer ebenfalls insulinpflichtig. Trotz erheblicher Fortschritte in der Insulinpharmakologie sind wir jedoch nach wie vor mit der klinischen Realität konfrontiert, daß viele insulinbehandelte Typ-1- und Typ-2-Diabetiker keine ausreichend gute Stoffwechselkontrolle erreichen.

Die Entdeckung von Amylin, einem zweiten Betazell-Hormon, im Jahre 1987 führte zu der Erkenntnis, daß der Funktionsverlust der Betazellen beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit einem bihormonellen Defizit, d. h. einem Mangel an Insulin und Amylin, einhergeht. Mit Pramlintide, einem synthetischen Amylin-Analogen, das sich in der späten klinischen Entwicklung als mögliche Ergänzung zur Insulintherapie befindet, könnte sich in absehbarer Zeit die Möglichkeit ergeben, die Stoffwechselkontrolle bei insulinpflichtigen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern durch die Substitution eines zweiten defizitären Betazell-Hormons zu verbessern.

Ziel des vorliegenden Reviews ist es, die bislang bekannten Wirkungen von Amylin und die mit Pramlintide in präklinischen und klinischen Studien erzielten Ergebnisse zusammenzufassen.

Limitationen der Insulin-substitution: Therapieziele versus klinische Realität

Obwohl große Interventionsstudien, wie die DCCT-Studie beim Typ-1-Diabetes [1, 54, 74, 87, 88, 89, 90] und die UKPDS-Studie beim Typ-2-Diabetes [96, 97], gezeigt haben, daß sich durch eine langfristige Verbesserung der Stoffwechselkontrolle das Risiko von mikrovaskulären diabetischen Folgeerkrankungen signifikant vermindern läßt, und obwohl nationale und internationale Expertenverbände daher für die Mehrheit aller Patienten mit Diabetes eine nahe-normoglykämische Stoffwechselkontrolle empfehlen [2, 4, 5], erreicht selbst bei Anwendung einer Insulintherapie nur eine Minderheit von Patienten dieses hoch gesteckte Ziel [48, 64, 80, 86, 89, 92].

Einer optimalen Blutzuckereinstellung stehen dabei neben Compliance-Problemen vor allem auch mehrere klinische Limitationen der Insulin-substitutionstherapie in Wege.

So ist die intensivierete Insulintherapie sowohl bei Typ-1- [1, 88, 89, 91] als auch bei Typ-2- [97] Diabetikern mit einem deutlich erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden. Zudem kommt es unter intensivierter Insulintherapie (selbst bei begleitender Diätberatung) häufig zu einem erheblichen Anstieg des Körpergewichts (5-7 kg in der DCCT- und UKPDS-Studie) [3, 74, 87, 97], zum Teil mit negativen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil [74]. Schließlich gelingt es selbst bei der Verwendung von Insulinpumpen und rasch-wirkenden Insulinanaloga häufig nicht, postprandiale Blutzuckerwerte zu normalisieren [14, 44]. Neuere Daten weisen zudem darauf hin, daß viele Diabetiker bei einer intensivierten Insulintherapie eine akzeptable Stoffwechseleinstellung (guter HbA_{1c}-Wert) nur dadurch erreichen, daß abnormale postprandiale Hyperglykämien durch (oft unbenmerkte) nächtliche Hypoglykämien „ausgeglichen“ werden [10, 11, 47].

Mit der Entdeckung, daß sowohl der Typ-1- als auch der fortgeschrittene Typ-2-Diabetes nicht nur mit einem Mangel von Insulin, sondern auch von Amylin einhergehen, stellte sich die Frage, ob sich die oben genannten Limitationen der Insulinsubstitution nicht vielleicht durch zusätzliche Amylin-Substitution, zumindest teilweise, überwinden lassen.

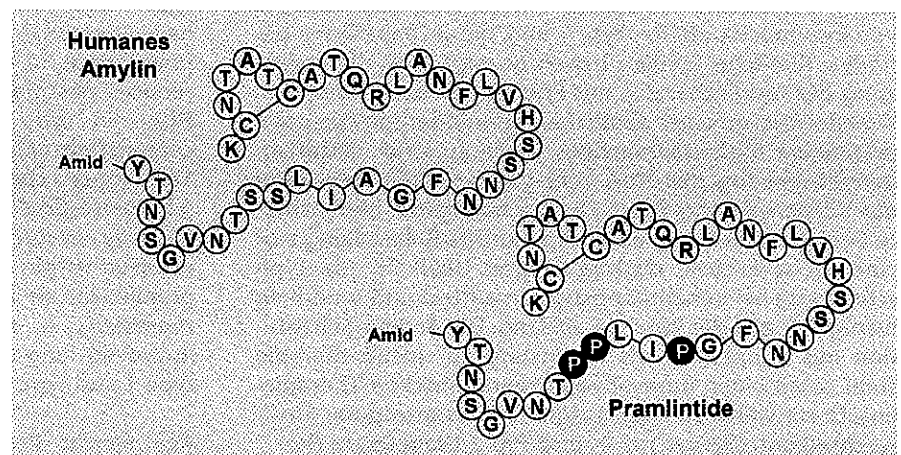


Abb. 1. Molekularstruktur von humanem Amylin und dem synthetischen Amylin-Analogen Pramlintide. Durch die Substitution von ²⁵Ala, ²⁸Ser und ²⁹Ser mit Prolin im Pramlintide-Molekül werden die unerwünschten chemisch-physikalischen Eigenschaften des humanen Amylins überwunden, ohne daß die erwünschten metabolischen Wirkungen beeinträchtigt werden.

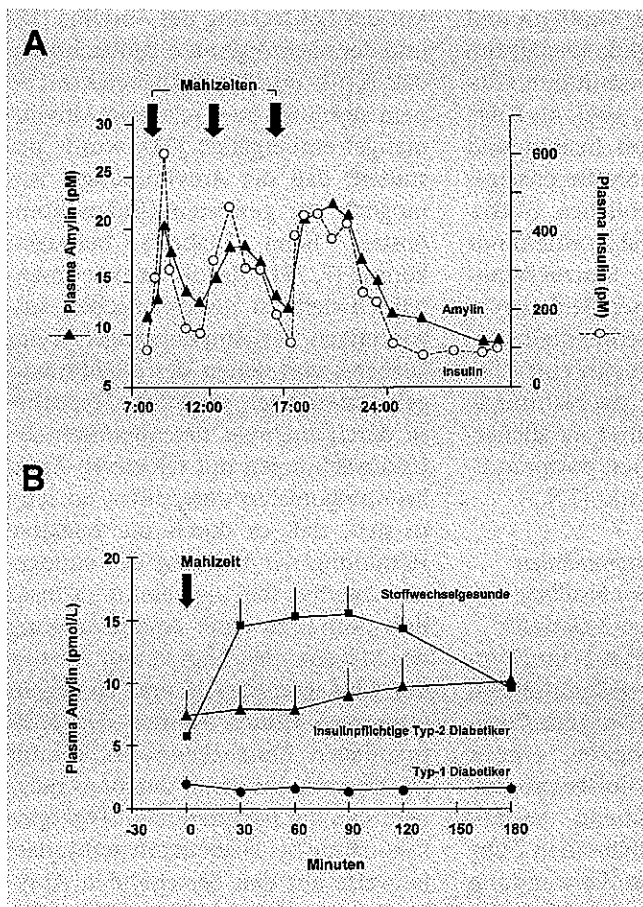


Abb. 2

A: Tagesprofil der Plasmakonzentrationen von Amylin und Insulin bei Stoffwechselgesunden (modifiziert nach Daten von Koda et al. [49]).

B: Postprandiale Amylin-Konzentrationen bei Typ-1-Diabetikern und insulinpflichtige Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (nach Daten von Fineman et al. [30] und Weyer et al. [102]).

2A ersichtlich, haben die Plasmaspiegel von Amylin und Insulin daher bei Stoffwechselgesunden ein vergleichbares Tagesprofil, mit niedrigen Nüchternwerten und markanten postprandialen Anstiegen. Dabei sind die Konzentrationen von Amylin in der peripheren Zirkulation jedoch etwa im Verhältnis 1:30 niedriger als die des Insulins (Abb. 2A).

Wie zu erwarten, zeigte sich in Studien an Diabetikern, daß der Funktionsverlust der pankreatischen Beta-zellen beim Diabetes mit einem absoluten (Typ 1) bzw. relativen (Typ 2) Mangel nicht nur von Insulin, sondern auch von Amylin einhergeht [30, 102]. Während sich also bei Typ-1-Diabetikern praktisch kein zirkulierendes Amylin nachweisen läßt, weisen insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker zwar meßbare Nüchtern-Amylinspiegel, jedoch nahezu keinen postprandialen Anstieg des Amylinspiegels auf (Abb. 2B) [102].

Angesichts dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, welche physiologische Funktion Amylin hat, ob es wie das Insulin ebenfalls eine Rolle in der Glukosehomöostase spielt, und wenn ja, ob sich womöglich ein klinischer Nutzen ergibt, wenn der Amylinmangel bei Diabetes durch exogene Amylin-substitution ausgeglichen wird.

Die im folgenden beschriebenen Erkenntnisse zur Amylinphysiologie deuten darauf hin, daß Amylin als neuroendokrines Hormon wirkt, welches die Wirkungen des Insulins im postprandialen Glukosestoffwechsel durch eine Reihe wichtiger komplementärer gluko-regulatorischer Effekte unterstützt. Um diese zu verdeutlichen, bedarf es zunächst einer kurzen Rekapitulation des postprandialen Glukosestoffwechsels.

Physiologie des postprandialen Glukosestoffwechsels beim Stoffwechselgesunden
Im Nüchternzustand besteht beim Stoffwechselgesunden ein Gleichgewicht zwischen der Glukoseaufnahme aus dem Blut in die peripheren Gewebe (v. a. in das Gehirn) und dem Glukoseeinstrom ins Blut (v. a. aus der Leber). Portale und systemische Insulin-

Amylin – ein zweites Betazell-Hormon

a) Struktur

Amylin ist ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Polypeptid. Es wurde erstmals im Jahr 1987 aus Amyloid-Ablagerungen in den Langerhanschen Inseln von Patienten mit Typ-2-Diabetes isoliert, purifiziert und vollständig charakterisiert [18]. Etwa zur gleichen Zeit wurde das Peptid von einer zweiten Forschergruppe aus einer Insulinomzell-Linie isoliert und als „islet amyloid polypeptide (IAPP)“ bezeichnet [101], so daß die Bezeichnungen Amylin und IAPP in der Literatur häufig synonym verwendet werden. Amylin ist strukturell nicht mit dem Insulin verwandt; das Peptid besteht aus lediglich einer Aminosäurenkette (Abb. 1) und ist durch ein eigenständiges, auf dem Chromosom 12 lokalisiertes Gen kodiert [17].

b) Expression

Obwohl eine geringfügige Expression von Amylin in pankreatischen Alpha- und Deltazellen [19, 57], dem Magen [66] und verschiedenen Neuronen im Nervensystem [65] beschrieben wurde, findet sich die bei weitem ausgeprägte Expression in den Betazellen des endokrinen Pankreas [55, 56, 98]. Innerhalb der Betazellen ist das Amylin zusammen mit Insulin in den gleichen sekretorischen Granula lokalisiert. Experimentelle Daten deuten darauf hin, daß beide Peptide posttranslational durch das gleiche Enzymsystem, die sogenannten Prohormon-Konvertasen, prozessiert werden [6].

c) Sekretion und Plasmaspiegel

Da Amylin und Insulin in den gleichen sekretorischen Granula der Betazelle lokalisiert sind, werden beide Peptide auch zusammen in die Zirkulation sezerniert. Wie aus Abbildung

und Glukagonspiegel sind die entscheidenden hormonellen Regelgrößen in diesem System [39]. Durch die exakt an den Glukoseverbrauch angepasste hepatische (endogene) Glukoseproduktion bleibt der Nüchternglukosespiegel über Stunden hinweg nahezu konstant [39].

Mit einsetzender Nahrungsaufnahme wird dieses Fließ-Gleichgewicht abrupt gestört, da plötzlich ein erheblicher zusätzlicher Einstrom von (exogener) Glukose aus dem Magen-Darm-Trakt einsetzt. Im gesunden Organismus führt dies zu einem markanten Anstieg der Insulin- und Amylinsekretion aus den Betazellen und zu einer Suppression der Glukagonsekretion aus den Alphazellen.

Der Anstieg des Insulin- und der Abfall des Glukagonspiegels in der Portalvene führen in der Leber zu einer Suppression der Glukoseproduktion, einer Stimulation der Glukoseaufnahme und damit letztlich zu einer Wiederauffüllung der verbrauchten Glykogenreserven. Durch den steigenden Insulinspiegel kommt es zudem zu einer Stimulation der peripheren Glukoseaufnahme in die insulinempfindlichen Gewebe, v. a. in die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe [39]. Weder Glukagon noch Insulin haben relevante Effekte auf den Einstrom exogener Glukose aus dem Magen-Darm-Trakt.

Wie im folgenden beschrieben, scheint Amylin die Wirkung des Insulins im postprandialen Glukosestoffwechsel durch mindestens zwei verschiedene Mechanismen zu ergänzen: Zum einen hat Amylin einen regulierenden Effekt auf die Magenentleerung und damit auf die Geschwindigkeit, mit der Kohlenhydrate und andere Nahrungsbestandteile aus dem Magen in den Dünndarm entleert werden, von wo sie dann in die Blutbahn resorbiert werden [78]. Zum anderen supprimiert Amylin die postprandiale Glukagonsekretion [37] und trägt damit wesentlich zu einer effizienteren Suppression der hepatischen Glukoseproduktion bei. Durch diese beiden Effekte reguliert Amylin also den Einstrom sowohl endogener (hepatischer) als auch exogener (inte-

stinaler) Glukose in die Blutbahn und paßt so den Gesamtglukoseeinstrom besser an die insulinvermittelte Glukoseaufnahme an [102, 104]. Als Folge dieses Synergismus von Insulin und Amylin kommt es bei Stoffwechselgesunden trotz des erheblichen Glukoseumsatzes postprandial zu einem nur relativ geringfügigen Blutzuckeranstieg. Zusätzlich zu diesen beiden Wirkungen weisen tierexperimentelle Daten darauf hin, daß Amylin einen begrenzenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme hat und daher möglicherweise als physiologisches, postprandiales Sättigungssignal wirkt [77].

Pathophysiologie des postprandialen Glukosestoffwechsels beim insulinbehandelten Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Bei insulinpflichtigen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern ist im postprandialen Zustand das portale Glukagon/Insulin-Verhältnis pathologisch erhöht (und die hepatische Glukoseproduktion somit unzureichend supprimiert), da es mit der subkutanen Gabe von Insulin, selbst bei Verwendung von schnellwirkenden Insulinanaloga, nicht gelingt, den beim Stoffwechselgesunden ausgesprochen raschen postprandialen Anstieg der Insulinämie im Portalvenenblut nachzuahmen. Zudem sind bei insulinpflichtigen Diabetikern häufig weder die zeitliche Abstimmung noch das Ausmaß der Insulin-vermittelten Glukoseaufnahme ausreichend, um den massiven Glukoseeinstrom aus dem Magen-Darm-Trakt zu bewältigen. Das unvermeidliche Resultat eines solchen Mißverhältnisses zwischen Glukoseeinstrom und -aufnahme ist ein pathologischer Anstieg der postprandialen Blutzuckerwerte.

Dieser pathologische postprandiale Blutzucker-Anstieg wird zudem noch dadurch verstärkt, daß es bei vielen Diabetikern nach Aufnahme einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit statt zu der normalen Suppression zu einem paradoxen und unphysiologischen Anstieg des Glukagonspiegels kommt [99], der sich offenbar selbst durch intravenöse Gabe von hohen Insulindosen nicht normalisieren läßt [22, 23, 33, 72, 99].

Mit der Entdeckung des Amylins [18] und der nachfolgenden Beobachtung, daß Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit einem absoluten bzw. relativen Amylinmangel einhergehen [31], wurde postuliert, daß der Amylinmangel womöglich zur gestörten Glukosehomöostase beim Diabetes beitragen könnte [7, 79]. Obwohl es experimentell schwierig ist, die spezifischen Auswirkungen des Amylinmangels beim Diabetes von denen des Insulinmangels abzugrenzen, wird diese Hypothese durch mehrere tierexperimentelle Untersuchungen mit selektiven Amylin-Antagonisten unterstützt. So zeigte sich, daß es durch die selektive Hemmung der Wirkung des endogenen Amylins (bei ungehemmter Insulinwirkung) zu einer Beschleunigung der Magenentleerung, einem Anstieg des Glukagonspiegels und zu einem exzessiven frühen Anstieg des postprandialen Blutzuckerprofils kommt [7]. Es erscheint daher durchaus möglich, daß die postprandiale Hyperglukagonämie bei Diabetikern zumindest teilweise auf den bestehenden Amylinmangel zurückzuführen ist. Obwohl in einigen Studien bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zudem eine beschleunigte Magenentleerung nachgewiesen wurde, fanden andere Studien, daß die Magenentleerung bei Diabetikern eher verlangsamt ist im Vergleich zu stoffwechselgesunden Kontrollpersonen [22, 23, 33, 34, 67, 68, 69, 72, 73, 81, 85]. Dies dürfte sich jedoch zum Teil darauf zurückführen lassen, daß hohe Blutzuckerwerte per se einen hemmenden Einfluß auf die Magenentleerung haben [85]. Unter Berücksichtigung des postprandialen Blutzuckeranstieges ist es offensichtlich, daß viele Diabetiker eine inadäquat rasche Magenentleerung haben, denn offenbar gelingt es diesen Patienten nicht, den raschen Einstrom von Glukose aus dem Darm ins Blut adäquat zu bewältigen.

Amylin - präklinische Pharmakologie

a) Zentraler Wirkmechanismus

Die Frage nach den primären Bin-

dungsstellen und Zielorganen von Amylin wurde durch Studien an Nagern und Primaten unter Verwendung von radioaktiv markiertem Amylin untersucht. Interessanterweise deuten diese Studien darauf hin, daß die Wirkungen des Amylins nicht wie die des Insulins durch direkte periphere Effekte hervorgerufen, sondern vielmehr über einen zentralnervösen Regelmechanismus vermittelt werden. So wurden sowohl bei Nagern als auch bei Primaten hochaffine Amylinbindungsstellen in bestimmten Arealen des Gehirns identifiziert [8, 16, 83, 100]. Die höchste Dichte von Amylinbindungsstellen wurde dabei im Nucleus accumbens, in der dorsalen Raphe und in der Area postrema gefunden [82, 105]. Die Area postrema erscheint dabei von besonderer Relevanz, da dieses am Boden des 4. Ventrikels lokalisierte Hirnareal zu den wenigen Gehirnregionen zählt, die von der Blut/Hirn-Schranke ausgeschlossen sind. Die Area postrema ist somit akuten Änderungen in den Plasmakonzentrationen von Glukose und glukoregulatorischen Peptidhormonen, wie etwa Insulin und Amylin, direkt ausgesetzt. Es ist seit langem bekannt, daß die Area postrema, zusammen mit dem benachbarten Nucleus tractus solitarius, eine wichtige Funktion in der Regulation viszeraler Efferenzen hat, die dann über den N. vagus die parasympathische Innervation der Abdominalorgane (u. a. Magen, Leber, Darm und Pankreas) vermitteln [76].

Die Hypothese, daß Amylin primär als ein neuroendokrines Hormon wirkt, wurde durch neuere tierexperimentelle Befunde weiter erhärtet. Zum einen konnte gezeigt werden, daß der Effekt von Amylin auf die Magenentleerung bei zentraler (intrazerebroventrikulärer) Injektion stärker ist als bei peripherer (intraperitonealer) Injektion [21]. Zum anderen zeigte sich, daß sich der Effekt von Amylin auf die Magenentleerung sowohl durch eine selektive Läsion der Area postrema [25] als auch durch eine bilaterale Vagotomie [46] vollständig aufheben läßt. Ein weiterer wichtiger Fortschritt war

die molekulare Charakterisierung des Amylinrezeptors im Jahre 1999 [63]. Der Nachweis von Amylin-Rezeptoren im Zentralnervensystem [83] ist ein weiterer deutlicher Hinweis, daß Amylin als ein neuroendokrines Hormon wirkt.

b) Periphere Stoffwechseleffekte

Regulation der Magenentleerung

Amylin verlangsamt die Magenentleerung und damit die Geschwindigkeit, mit der Kohlenhydrate und andere Nahrungsbestandteile in den Dünndarm gelangen, von wo sie dann ins Blut resorbiert werden [13, 107]. Die Beobachtung, daß die Gabe eines hochselektiven Amylinantagonisten im Tiermodell zu einer Beschleunigung der Magenentleerung und zu einem exzessiven postprandialen Blutzuckeranstieg führt [7], ist ein deutlicher Hinweis, daß der Effekt auf die Magenentleerung zu den physiologischen Wirkungen des endogen sezernierten Amylins zählt. Im Tierversuch kommt es bei insulininduzierter Hypoglykämie zu einer Aufhebung des Amylineffektes auf die Magenentleerung, d. h. selbst bei hohen Amylinspiegeln wird die normalerweise während einer Hypoglykämie einsetzende Beschleunigung der Magenentleerung nicht beeinträchtigt [38].

Suppression der nahrungsabhängigen Glukagonsekretion

In Glukose-Clamp-Experimenten am Tiermodell zeigte sich, daß Amylin eine dosisabhängige Suppression der Arginin-stimulierten Glukagonsekretion bewirkt [37]. Die Beobachtung, daß die Gabe eines selektiven Amylin-Antagonisten zu einem Anstieg des Glukagonspiegels führt [7], deutet darauf hin, daß es sich auch bei der Suppression der Glukagonsekretion ebenfalls um eine physiologische Amylinwirkung handelt.

Von klinischer Relevanz ist die Beobachtung, daß der glukagonostatische Effekt von Amylin im Tierexperiment erlischt, wenn der Plasmaglukosespiegel in den hypoglykämischen Bereich absinkt [84]. Interessant ist in diesem

Zusammenhang auch, daß die Gabe von Amylin in einem Tiermodell des Typ-1-Diabetes zu einer dosisabhängigen Wiederauffüllung der pathologisch reduzierten hepatischen Glykogenreserven führt [106].

Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts

In verschiedenen Tiermodellen konnte gezeigt werden, daß die Gabe von Amylin zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts führt [15, 58, 62]. Die Nahrungsaufnahme ist dabei sowohl nach zentraler (intrazerebroventrikulärer) als auch nach peripherer (intraperitonealer) Applikation vermindert [9], wobei interessanterweise sowohl die Gesamtnahrungsmenge als auch die Dauer der Nahrungsaufnahme reduziert wird [60]. Darüber hinaus konnte vor kurzem gezeigt werden, daß die akute bzw. chronische Gabe eines Amylin-Antagonisten zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme bzw. zu einer Zunahme des Körperfettanteils führt [77]. Eine physiologische Bedeutung von endogenem Amylin in der Regulation der Nahrungsaufnahme wird zudem durch die Beobachtung unterstützt, daß Mäuse mit selektiver Inaktivierung des Amylingens (amylin gene knock-out mice) eine gesteigerte Gewichtszunahme aufweisen [20, 35]. In der Gesamtbetrachtung scheinen diese Daten darauf hinzudeuten, daß Amylin womöglich als ein physiologisches Sättigungssignal wirkt. Die durch Amylin vermittelte Reduktion der Nahrungsaufnahme ist dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls ein zentralnervöser Effekt [59].

Pramlintide, ein synthetisches Amylin-Analogon mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften

Humanes Amylin hat bestimmte chemisch-physikalische Eigenschaften (schlechte Löslichkeit, Tendenz zur Aggregation und zur Adhäsion an Oberflächen), die den therapeutischen Einsatz des Peptids erschweren. Diese Einsicht führte zur Entwicklung von Pramlintide, einem löslichen,

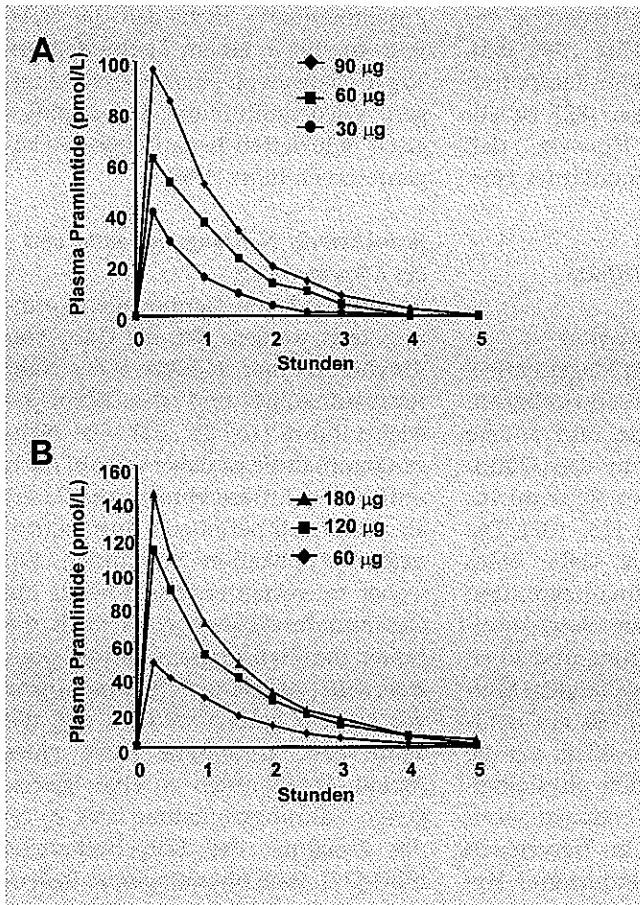


Abb. 3. Pramlintide-Pharmakokinetik: Plasma-Pramlintidekonzentrationen nach s.c. Injektion von ansteigenden Pramlintide-Dosen bei Patienten mit Typ-1(A)- und Typ-2(B)-Diabetes (nach Weyer et al. [102]).

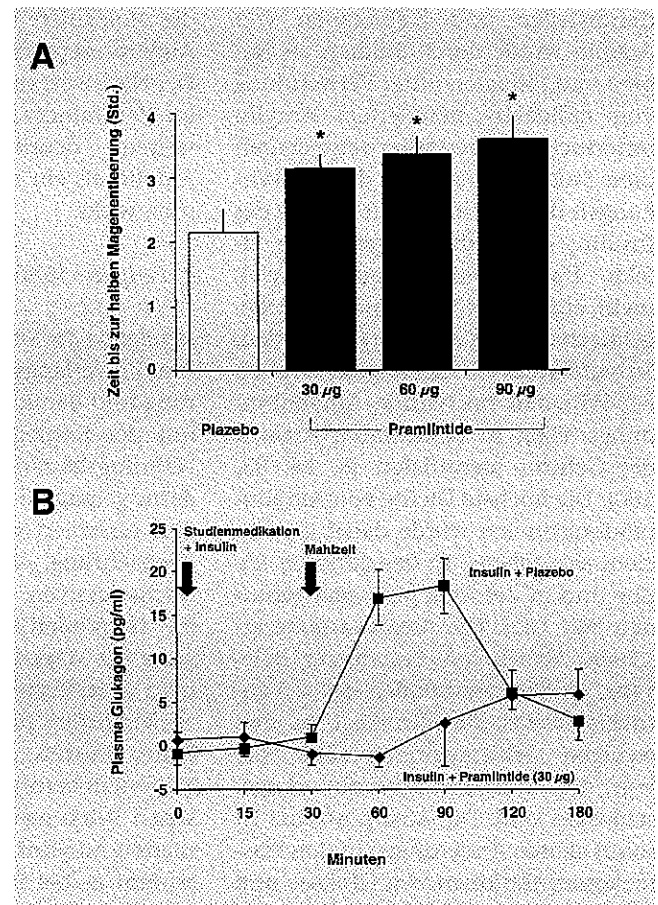


Abb. 4. Pramlintide-Pharmakodynamik: Effekt auf die Magenentleerung und Glukagonsekretion beim Typ-1-Diabetes: Der Ersatz der fehlenden Amylinwirkung durch Gabe von Pramlintide in Ergänzung zur Insulininjektion führt zu einer moderaten Verzögerung der Magenentleerung (A) und zu einer Suppression der postprandialen Glukagonsekretion (B). Ähnliche Ergebnisse wurden bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern erzielt (modifiziert nach [29, 52]).

äquipotenten, synthetischen Amylin-Analogon [45, 108]. Durch gezielte Substitution von 3 Aminosäuren (²⁵Ala, ²⁸Ser und ²⁹Ser) durch Prolin gelang es, die unerwünschten chemisch-physikalischen Eigenschaften unter Beibehaltung aller erwünschten physiologischen Amylin-Wirkungen zu eliminieren. Wie beim Insulin und dessen Analoga bedarf auch die Applikation von Pramlintide der subkutanen Injektion. Pramlintide-Azetat ist eine sterile, klare, wässrige, auf einen pH-Wert von 4 gepufferte Lösung, die (wie die meisten Insulinformulierungen) mit Mannitol (zur Erreichung der Isotonität) und m-Cresol (als Konservierungsmittel) formuliert ist [102].

a) Pharmakokinetik

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern führt die subkutane Injektion von Pramlintide zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Pramlintidekonzentrationen (Abb. 3). Dosisproportionalität für AUC und C_{max} wurde bei Typ-1-Diabetikern für s.c. applizierte Dosen von 30, 60 und 90 µg und bei Typ-2-Diabetikern für Dosen von 60, 120 und 180 µg nachgewiesen (Abb. 3). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) beträgt ca. 20 Minuten und ist relativ unabhängig von der verwendeten Dosis (Abb. 3). Bei wiederholter präprandialer Injektion

von Pramlintide ergaben sich keine Hinweise auf eine Akkumulation. Sowohl in der Höhe der Konzentration als auch im zeitlichen Verlauf ähnelt das Plasma-Pramlintideprofil nach subkutaner Injektion dem postprandialen Plasma-Amylinprofil beim Stoffwechselgesunden. Im Gegensatz zum endogenen Insulin, das nach der Sekretion in die Portalvene beim Stoffwechselgesunden wichtige metabolische Wirkungen in der Leber entfaltet und dort zu etwa 50% eliminiert wird, bevor es in der systemischen Zirkulation erscheint, wird Amylin nicht in der Leber, sondern vorrangig in der Niere metabolisiert. Somit kommt der Problematik des unphysiologischen

Administrationsweges bei der subkutanen Amylinsubstitution mit Pramlintide vermutlich eine geringere Bedeutung zu als bei der subkutanen Insulinsubstitution. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen Insulin und Amylin besteht in der Notwendigkeit der Dosisanpassung: Im Gegensatz zum Insulin, dessen Dosis von den meisten Patienten fortlaufend an die Mahlzeiten und den aktuellen Blutzuckerspiegel angepaßt werden muß, erlaubt der breite therapeutische Wirkungsbereich von Pramlintide die Amylinsubstitution mit einer konstanten Dosis [102]. Aufgrund der Unterschiede im pH-Wert wird ein Mischen von Pramlintide und Insulin vor der Injektion derzeit nicht empfohlen.

b) Pharmakodynamik

Von den im Tierversuch beschriebenen Effekten des Amylins wurden sowohl der Effekt auf die Magenentleerung als auch der glukagonostatische Effekt mit Pramlintide bei Typ-1- und bei Typ-2-Diabetikern bestätigt.

Regulation der Magenentleerung

Sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern führt die Ergänzung der Insulintherapie mit Pramlintide zu einer Verlangsamung der Magenentleerung, sowohl von festen als auch von flüssigen Mahlzeiten [53, 78]. Unter Verwendung von physiologischen Pramlintidedosen (d. h. Dosen, bei denen die erzielten Pramlintidespiegel in etwa vergleichbar sind mit den postprandialen Amylinspiegeln bei Stoffwechselgesunden) kommt es dabei nicht zu einer ausgeprägten Hemmung, sondern vielmehr zu einer moderaten (um ~1h) Verlangsamung der Magenentleerung (Abb. 4B).

Studien mit mehreren aufeinanderfolgenden Mahlzeiten belegen, daß die Verlangsamung der Magenentleerung auf die Mahlzeit unmittelbar nach der Pramlintide-Injektion begrenzt ist, ohne Hinweise auf einen Carry-over-Effekt auf die nachfolgende Mahlzeit [53].

Suppression der postprandialen Glukagonsekretion

Bei insulinbehandelten Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes führt die Gabe von Pramlintide vor einer Mahlzeit, als Zusatz zur präprandialen Insulininjektion, zu einer fast vollständigen Unterdrückung des postprandialen Anstiegs in der Glukagonämie (Abb. 4A) [29,32]. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie erhielten Typ-1-Diabetiker für 14 Tage subkutane präprandiale Injektionen von Pramlintide oder Placebo in Ergänzung zu ihrer üblichen Insulintherapie (32). Am Ende der Studie wurden alle Patienten einem standardisierten Mahlzeitentest unterzogen. Patienten, die neben ihrer üblichen präprandialen Insulindosis Placebo injizierten, wiesen, wie in der Literatur mehrfach beschrieben [22, 23, 33, 72, 99], einen abnormen postprandialen Anstieg des Glukagonspiegels auf (Abb. 4A). Bei Patienten, die zusätzlich zu ihrer üblichen präprandialen Insulindosis eine physiologische Pramlintidedosis (30 µg) injizierten, blieb ein Anstieg des Glukagons postprandial aus (Abb. 4A). In einer doppelblinden Cross-over-Studie ließ sich ein ähnlich deutlicher Effekt nachweisen [32]. Zieht man in Betracht, daß in diesen Studien lediglich die peripher-venösen Glukagonspiegel gemessen wurden, so muß man davon ausgehen, daß der Effekt von Pramlintide auf die Glukagonspiegel in der Pfortader (und damit auf das portalvenöse Glukagon/Insulin-Verhältnis als dem entscheidenden Stimulus für die hepatische Glukoseproduktion) noch ausgeprägter sein dürfte. Obwohl bekannt ist, daß eine Verlangsamung der Magenentleerung an sich zu einer Verminderung des postprandialen Glukagon-Anstiegs führen kann, weisen mehrere Beobachtungen darauf hin, daß sich der Effekt von Pramlintide auf die Glukagonsekretion nicht einfach auf eine Verlangsamung der Magenentleerung zurückführen läßt. Zum einen läßt sich ein glukagonostati-

scher Effekt sowohl von Amylin im Tiermodell [37] als auch von Pramlintide bei Typ-1-Diabetikern [70], auch unter Glukose-Clamp-Experimenten (d.h. ohne begleitende Nahrungsaufnahme), nachweisen. Zum anderen kommt es im Tierversuch nach Gabe eines selektiven Amylinantagonisten zu einem signifikanten Anstieg des Nüchtern-Glukagonspiegels. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, daß Pramlintide, in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden [84], bei Typ-1-Diabetikern keinen supprimierenden Effekt auf die Glukagonantwort bei Hypoglykämie ausübt [70]. Auch bei Typ-2-Diabetikern konnte ein deutlicher Effekt von Pramlintide in der Suppression der postprandialen Glukagonsekretion nachgewiesen werden [29].

Postprandiales Blutzuckerprofil

In mehreren randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien konnte gezeigt werden, daß Pramlintide zu einer signifikanten Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern führt (Abb. 5) [50, 51, 71, 93, 94, 95]. Während der Blutzuckerspiegel postprandial bei alleiniger Insulingabe in allen Studien deutlich anstieg, führte dieselbe Mahlzeit unter Verwendung derselben Insulindosis bei zusätzlicher Gabe von Pramlintide zu einem nur geringfügigen Blutzuckeranstieg; z. T. konnte ein Anstieg des Blutzuckerspiegels bei gleichzeitiger Gabe von Insulin und Pramlintide sogar gänzlich vermieden werden (Abb. 5A, C). Auch bei mit Insulin Lispro behandelten Typ-1-Diabetikern kam es durch zusätzliche Therapie mit Pramlintide zu einer signifikanten Verbesserung des postprandialen Blutzuckerprofils (Manuskript eingereicht).

In mehrwöchigen Studien bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern führte die Gabe von Pramlintide als Ergänzung zur Insulintherapie zu einer signifikanten Senkung der Serum-Fruktosaminkonzentration [94, 95].

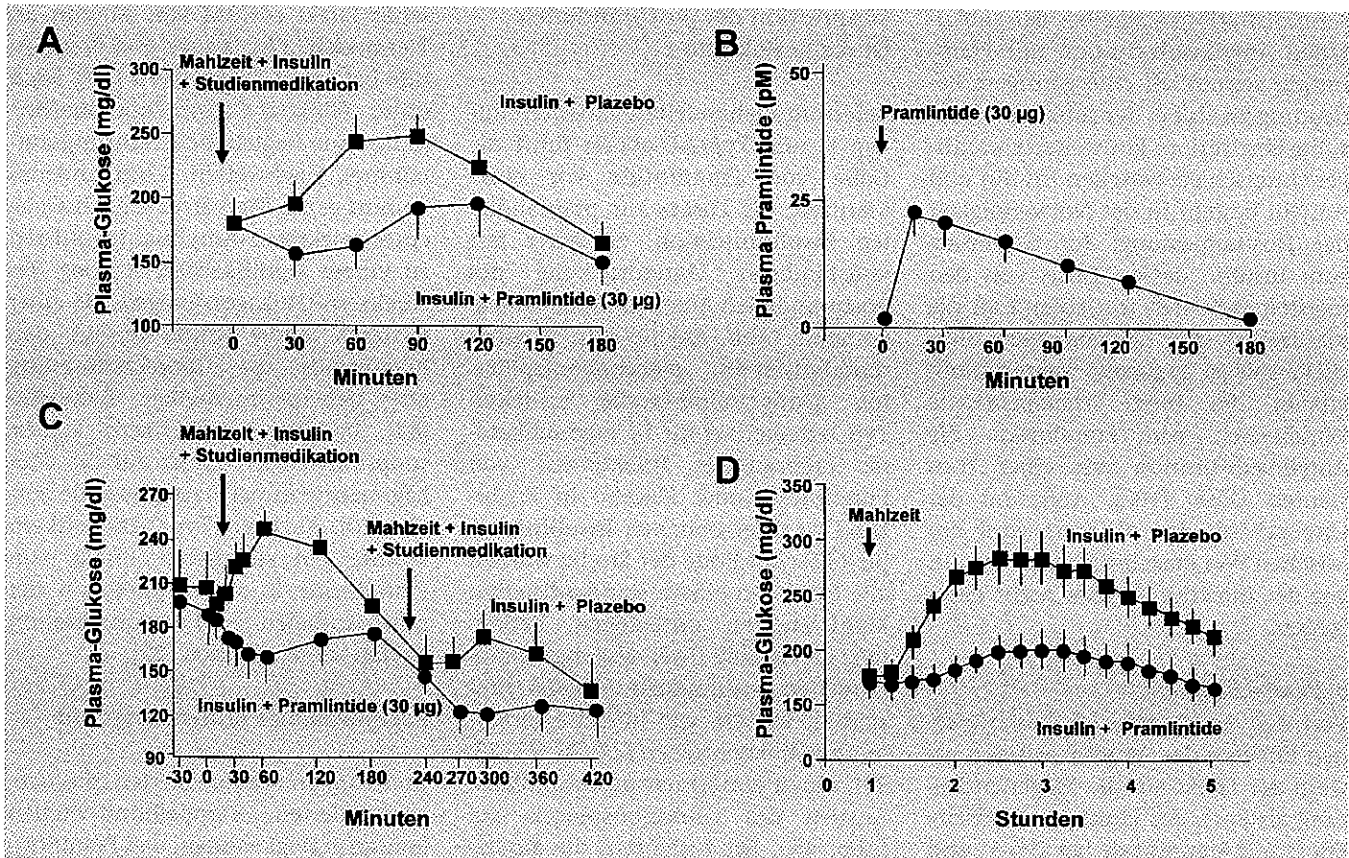


Abb. 5. Verbesserung der postprandialen Blutzuckerkontrolle durch Zugabe von Pramlintide zur präprandialen Insulininjektion bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern:

A, B: Mittlere Plasmaglukose- (A) und Plasma-Pramlintide-Konzentrationen (B) nach einer standardisierten Mahlzeit mit bzw. ohne zusätzliche Gabe von Pramlintide zur präprandialen Insulininjektion bei Typ-1-Diabetikern.

C: Mittlere Plasmaglukose-Konzentrationen über 7 h mit bzw. ohne zusätzliche Gabe von Pramlintide zur präprandialen Insulininjektion bei Typ-1-Diabetikern.

D: Mittlere Plasmaglukose-Konzentrationen nach einer standardisierten Mahlzeit mit bzw. ohne zusätzliche Gabe von Pramlintide zur präprandialen Insulininjektion bei Typ-2-Diabetikern.

[nach 50, 51, 71, 93]

Langzeit-Studien zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pramlintide als Ergänzung zur Insulintherapie wurde in sechs randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien von 6 oder 12 Monaten Dauer untersucht (3 Studien bei Typ-1-Diabetikern und 3 Studien bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern) [27, 28, 40, 41, 75, 103]. Da es sich bei der Amylinsubstitution mit Pramlintide um eine komplementäre Therapie zur Insulinsubstitution handelt, hatten alle diese Studien ein sogenanntes „add-on-Design“, d. h. Pramlintide wurde zur bestehenden

Insulintherapie dazugegeben und nicht, wie bei vielen oralen Diabetesmedikamenten der Fall, als Monotherapie getestet. Auch unterscheidet sich das bei den Pramlintide-Studien verwendete „add-on-Design“ entscheidend vom „active-control-Design“, welches bei der klinischen Entwicklung von rasch- und langwirkenden Insulinanaloga verwendet wurde. Zur Interpretation der durch Pramlintide erzielten Effekte sei darauf hingewiesen, daß quasi keine der klinischen Zulassungsstudien mit Insulinanaloga eine signifikante HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zu Normal- bzw. NPH-Insulin zeigen konnten.

In allen 6 Studien führte die Zugabe

von Pramlintide zur bestehenden Insulintherapie im Vergleich mit Placebo zu einer langfristigen, statistisch signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Die Ergebnisse zweier repräsentativer, inzwischen vollständig publizierter Phase-3-Studien [75, 103] bei Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetikern sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Verbesserungen des HbA_{1c} mit Pramlintide waren nicht auf einen Anstieg im Insulinverbrauch zurückzuführen; im Gegenteil, im Vergleich zur Placebogruppe kam es unter Pramlintide-Therapie sowohl in den Typ-1- als auch in den Typ-2-Studien zu einer relativen Reduktion der täglichen Insulindosis [28, 41, 75, 103].

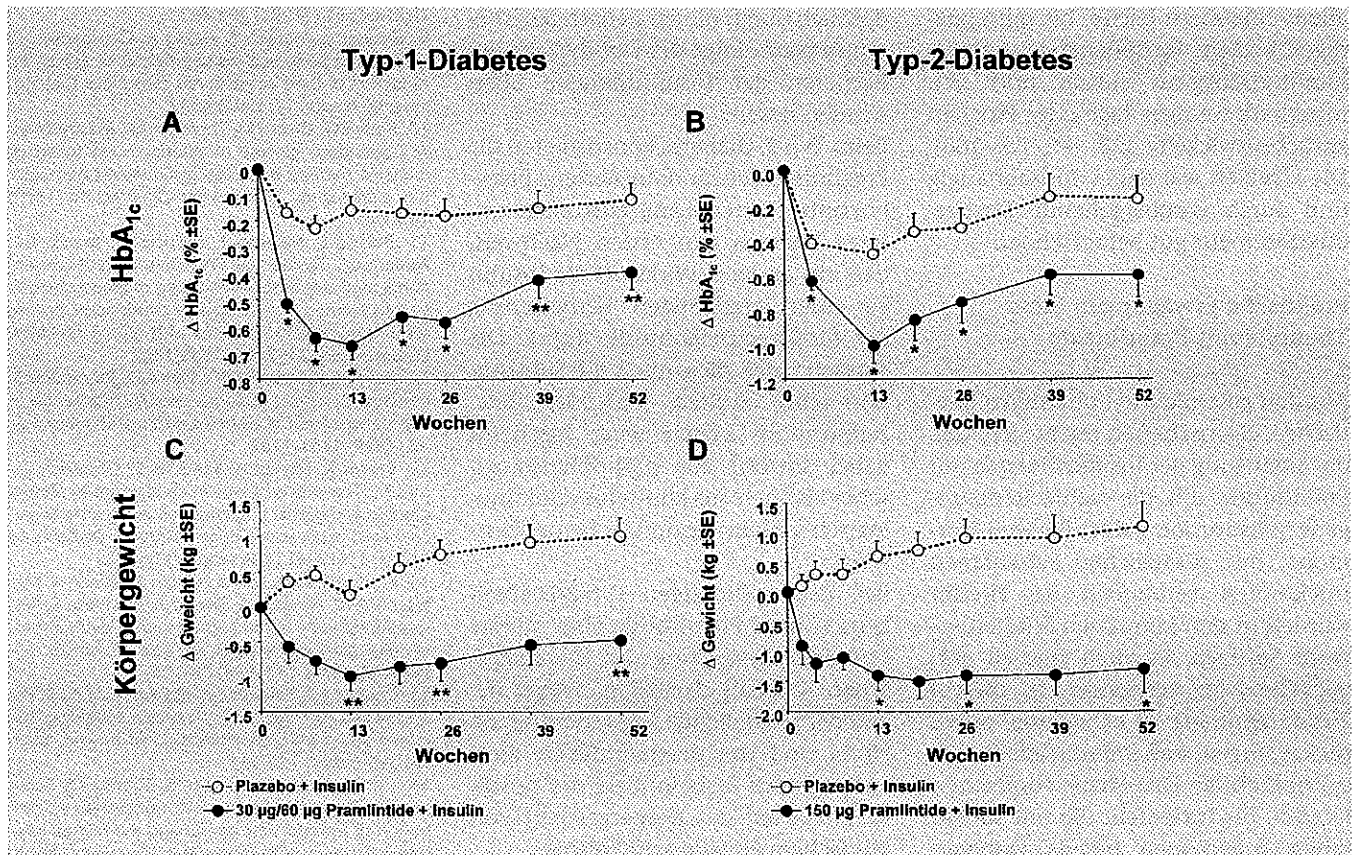


Abb. 6. Langzeiteffekte von Pramlintide auf HbA_{1c} und Körpergewicht bei Typ-1- und insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern: Mittlere Veränderungen (Mittelwert ± SEM) des HbA_{1c}-Wertes (A, B) und des Körpergewichts (C, D) bei Patienten mit Typ-1- (A, C) und Typ-2-Diabetes (B, D), die über ein Jahr mit Placebo + Insulin oder mit Pramlintide + Insulin behandelt wurden (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$) [nach 75, 103]

Auch ging die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle mit Pramlintide nicht mit einer sonst häufig beobachteten Zunahme des Körpergewichts einher. Stattdessen erzielten Pramlintide-behandelte Typ-1- und Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten eine signifikante und langfristige Gewichtsreduktion (Abb. 6 C, D), die am ausgeprägtesten bei übergewichtigen Patienten war [28, 41, 75, 103]. Obwohl der zugrundeliegende Mechanismus bisher noch nicht systematisch untersucht wurde, steht die mit Pramlintide erzielte Gewichtsabnahme im Einklang mit den in Tierexperimenten dokumentierten Effekten von Amylin auf die Nahrungsaufnahme und den Körperfettgehalt [77].

In der Gesamtauswertung aller Langzeitstudien ergaben sich zwischen Pramlintide und Placebo, trotz der

stärkeren Absenkung des HbA_{1c}-Wertes unter Pramlintide, weder beim Typ-1- noch beim Typ-2-Diabetes Unterschiede in der Ereignisrate schwerer Hypoglykämien [75, 103]. In einigen Studien, in denen die Pramlintide-Therapie unter doppelblinden Bedingungen und ohne Instruktionen zur Anpassung der Insulindosis initiiert wurde, wurde in den ersten 4 Wochen jedoch eine transiente Erhöhung der Hypoglykämierate beobachtet. Dabei sollte berücksichtigt werden, daß Pramlintide aufgrund seines Wirkmechanismus primär einen Anstieg des Blutzuckerspiegels verhindert (antihyperglykämischer Effekt), jedoch im Gegensatz zum Insulin keinen eigenständigen hypoglykämischen Effekt besitzt. So führte die Gabe von Pramlintide selbst in 100fach erhöhter Dosierung bei gesunden Probanden nicht zum Auftreten von Hy-

poglykämien. Da bei Insulin-behandelten Diabetikern die Zugabe eines jeden anti-hyperglykämischen Medikamentes zur bestehenden Insulintherapie jedoch das Risiko insulin-induzierter Hypoglykämien beeinflussen kann, dürften regelmäßige Blutzuckerkontrollen und entsprechende Insulindosisanpassungen (wie etwa eine Reduktion der präprandialen Insulindosis) besonders zu Beginn der Pramlintide-Therapie zu empfehlen sein.

Ansonsten gab es in der klinischen Entwicklung bisher weder Hinweise auf kardiale, hepatische oder renale Nebenwirkungen noch Veränderungen in hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern, in Herzfrequenz oder Blutdruck oder im EKG [24, 102]. Lediglich gastrointestinale Symptome traten häufiger unter Pramlintide als unter Placebo auf, vor

allem eine meist leichte bis mittelgradige Übelkeit, die üblicherweise zu Behandlungsbeginn auftrat und sich innerhalb weniger Tage oder Wochen zurückentwickelte [28, 41, 75, 103]. Die Übelkeit war dabei dosisabhängig und durch vorübergehende Dosisreduktion meist gut beherrschbar.

Praktische Erwägungen einer Therapie mit Pramlintide

Aus den geschilderten pharmakokinetischen Eigenschaften ergibt sich, daß die Ergänzung der Insulintherapie mit Pramlintide, d.h. die mahlzeitenbezogene Substitution beider Betazell-Hormone, mit zusätzlichen subkutanen Injektionen verbunden ist. Hierfür wurden in den klinischen Studien sowohl Spritzen als auch speziell entwickelte Pens verwendet. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu berücksichtigen, daß Pramlintide für insulinpflichtige Diabetiker vorgesehen ist, d.h. für Patienten, die mit subkutanen Injektionen bereits wohlvertraut sind. Auch gilt es zu berücksichtigen, daß die Pramlintide-Dosis, im Gegensatz zur Insulindosis, langfristig konstant bleiben kann, d.h. nicht täglich oder sogar mehrmals täglich an Blutzuckerspiegel, Größe und Zusammensetzung der Mahlzeiten und körperliche Aktivität angepaßt werden muß. In Langzeitstudien, z.T. mit einer Dauer von mehreren Jahren, zeigte sich eine hohe Akzeptanz bei den betroffenen Patienten. Selbstverständlich muß aber letztlich gemeinsam zwischen Arzt und Patient der individuelle therapeutische Nutzen der Amylinsubstitution mit Pramlintide mit der Bereitschaft zu zusätzlichen Injektionen abgewogen werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend betrachtet stellt die Amylinsubstitution mit Pramlintide als Ergänzung zur Insulintherapie einen innovativen Ansatz zur Verbesserung der Stoffwechsellkontrolle bei insulinbehandelten Diabetikern dar. Aufgrund des Spektrums der klinischen Effekte erscheint es denkbar,

daß sich durch diesen neuartigen Therapieansatz einige der wohlbekanntesten Barrieren der Insulintherapie überwinden lassen.

Beim Typ-1-Diabetes konstituieren die Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudien unseres Wissens den ersten Nachweis, daß ein anderer Wirkstoff als Insulin zu einer langfristigen Verbesserung der Stoffwechsellkontrolle führt. Die Tatsache, daß dies durch die Substitution eines zweiten, fehlenden Betazellhormons erzielt wird, erscheint dabei sowohl aus pathophysiologischer als auch aus klinisch-endokrinologischer Sicht besonders bemerkenswert.

Bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern könnte Pramlintide eine weitere hilfreiche Ergänzung des therapeutischen Arsenal darstellen, wobei neben der zusätzlichen Verbesserung des HbA_{1c} und des postprandialen Blutzuckerprofils insbesondere der positive Effekt auf das Körpergewicht von klinischem Nutzen sein könnte.

Man darf daher auf die vollständige Publikation der Ergebnisse weiterer klinischer Studien gespannt sein, um den potentiellen Nutzen der Amylinsubstitution mit Pramlintide vollständig bewerten zu können.

Literatur

1. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45 (1996) 1289-1298
2. Deutsche Evidenz-basierte Diabetes Leitlinien - DDG-Diskussionsentwurf: Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus *Diabetes u Stoffw* 8 (suppl. 3) (1999) 25-36
3. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 24 (2001) 1711-1721
4. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial *Diabetes Care* 25 (2002) S25-S27
5. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study *Diabetes Care* 25 (2002) S28-S32
6. Badman MK, Jernemy JL, Shennan KJ, Morris JF, Docherty K, Clark A: Pro-islet amyloid polypeptide is cleaved by the endopeptidase PC2 but not by furin (abstract). *Diabetologia* 38 (suppl.1) (1995) A27 (abstract 99)
7. Baron AD, Kim D, Weyer C: Novel peptides under development for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Current Drug Targets: Immune, Metabolic, and Endocrine Disorders* 2 (2002) 63-82
8. Beaumont K, Kenney MA, Young AA, Rink TJ: High affinity amylin binding sites in rat brain. *Mol Pharmacol* 44 (1993) 493-497

9. Bhavsar S, Watkins J, Young A: Comparison of central and peripheral administration of amylin on reduction of food intake in rats (abstract). *Diabetologia* 40 (suppl. 1) (1997) A302
10. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 46 (1999) 183-190
11. Boland E, Monsod T, DeLucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV: Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24 (2001) 1858-1862
12. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA: Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 42 (1999) 1151-1167
13. Brown K, Menius A, Sandefer E, Edwards J, James M: The effects of amylin on changes in plasma glucose and gastric emptying following an oral glucose load in conscious dogs (abstract). *Diabetes* 43 (suppl. 1) (1994) 172A (abstract 0536)
14. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, Tiengo A, Del Prato S: Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 48 (1999) 99-105
15. Chance WT, Balasubramaniam A, Zhang FS, Wimalawansa SJ, Fischer JE: Anorexia following the intrahypothalamic administration of amylin. *Brain Res* 539 (1991) 352-354
16. Christopoulos G, Paxinos G, Huang XF, Beaumont K, Toga AW, Sexton PM: Comparative distribution of receptors for amylin and the related peptides calcitonin gene related peptide and calcitonin in rat and monkey brain. *Can J Physiol Pharmacol* 73 (1995) 1037-1041
17. Cockburn DC, Holt SM, Roberts AN, Cooper GJS, Reid KBM, Boyd Y: Localization of the amylin locus to chromosome 12 (abstract). *Cytogenet Cell Genet* 51 (1989) 977 (abstract A2614)
18. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KB: Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (1987) 8628-8632
19. De Vroede M, Foriers A, Van de WM, Madsen O, Pipeleers D: Presence of islet amyloid polypeptide in rat islet B and D cells determines parallelism and dissociation between rat pancreatic islet amyloid polypeptide and insulin content. *Biochem Biophys Res Commun* 182 (1992) 886-893
20. Devine E, Young AA: Weight gain in male and female mice with amylin gene knockout (abstract). *Diabetes* 47 (suppl. 1) (1998) A317 (abstract 1224)
21. Dilts R, Gedulin B, Jodka C, Beaumont K, Young A: Central infusion of amylin delays gastric emptying in the rat (abstract). *The Pharmacologist* 39 (1997) 32 (abstract 64)
22. Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R: Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 38 (1995) 337-343
23. Dinneen S, Gerich J, Rizza R: Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 327 (1992) 707-713
24. Edelman SV, Weyer C: Unresolved challenges with insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes: Potential benefit of replacing amylin, a second B-cell hormone. *Diabetes Technol Ther* 4 (2002) 175-189
25. Edwards GL, Gedulin BR, Jodka C, Dilts RP, Miller CC, Young A: Area postrema (AP)-lesions block the regulation of gastric emptying by amylin (abstract). *Neurogastroenterol Motil* 10 (1998) 26
26. Felig P, Tamborlane W, Sherwin RS, Genel M: In-

- sulin-infusion pump for diabetes. *N Engl J Med* 301 (1979) 1004-1005
27. Fineman M, Gottlieb A, Bahner A, Parker J, Waite G, Kolterman O: Pramlintide therapy in addition to insulin in type 1 diabetes: effect on metabolic control after 6 months (abstract). *Diabetologia* 42 (suppl. 1) (1999) A232 (abstract 0872)
 28. Fineman M, Gottlieb A, Skare S, Kolterman O: Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improved glycemic and weight control in people with type 2 diabetes during treatment for 52 weeks (abstract). *Diabetes* 49 (suppl. 1) (2000) A106
 29. Fineman MS, Weyer C, Maggs DG, Strobel S, Kolterman OG: The human amylin analogue pramlintide reduces postprandial hyperglucagonemia in type 2 diabetes mellitus. *Hum Metab Res*, in press
 30. Fineman MS, Glotta MP, Thompson RC, Kolterman OG, Koda JE: Amylin response following Sustacal® ingestion is diminished in type II diabetic patients treated with insulin (abstract). *Diabetologia* 39 (suppl.1) (1996) A149 (abstract 566)
 31. Fineman MS, Koda JE, Percy A, Wareham NJ, Hales CN: Elevation of high molecular weight amylin-like peptides along with proinsulin and 32,33 split proinsulin in newly diagnosed diabetics (abstract). *Diabetologia* 37 (suppl. 1) (1994) A52 (abstract 197)
 32. Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, Strobel SA, Maggs DG, Weyer C, Kolterman OG: The human amylin analog corents pramlintide, postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 51 (2002) 636-641
 33. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA: Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest* 77 (1986) 1525-1532
 34. Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen S, Rizza RA: Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology* 109 (1995) 755-765
 35. Gebre-Medhin S, Mulder H, Pekny M, Zhang YZ, Tornell J, Westermark P, Sundler F, Ahren B, Betscholtz C: IAPP (amylin) null mutant mice; plasma levels of insulin and glucose, body weight and pain responses. (abstract). *Diabetologia* 1997 (1997) A26 (abstract 94)
 36. Gedulin B, Jodka C, Green D, Lawler R, Young A: Amylin inhibition of arginine-induced glucagon secretion: comparison with glucagon-like-peptide-1 (7-36)-amide (GLP-1) (abstract). *Diabetologia* 39 (suppl. 1) (1996) A154 (abstract 584)
 37. Gedulin BR, Rink TJ, Young AA: Dose-response for glucagonostatic effect of amylin in rats. *Metabolism* 46 (1997) 67-70
 38. Gedulin BR, Young AA: Hypoglycemia overrides amylin-mediated regulation of gastric emptying in rats. *Diabetes* 47 (1998) 93-97
 39. Gerich JE: Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 7 (1993) 551-586
 40. Gottlieb A, Fineman M, Bahner A, Parker J, Waite G, Kolterman O: Pramlintide therapy in addition to insulin in type 2 diabetes: effect on metabolic control after 6 months (abstract). *Diabetologia* 42 (suppl. 1) (1999) A232 (abstract 0873)
 41. Gottlieb A, Velte M, Fineman M, Kolterman O: Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improved glycemic and weight control in people with type 1 diabetes during treatment for 52 weeks (abstract). *Diabetes* 49 (suppl. 1) (2000) A109
 42. Hagedorn HC, Jensen BN, Krarup NB, Wodstrup I: Protamine insulinate. *JAMA* 106 (1936) 177-180
 43. Heise T, Heinemann L: Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 7 (2001) 1303-1325
 44. Jacobs MA, Keulen ET, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Deville W, Heine RJ: Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. *Diabetes Care* 20 (1997) 1279-1286
 45. Janes S, Geata L, Beaumont K, Beeley N, Rink T: The selection of pramlintide for clinical evaluation (abstract). *Diabetes* 45 (suppl. 2) (1996) 235A (abstract 865)
 46. Jodka C, Green D, Young A, Gedulin B: Amylin modulation of gastric emptying in rats depends upon an intact vagus nerve (abstract). *Diabetes* 45 (suppl. 2) (1996) 235 A (abstract 867)
 47. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 24 (2001) 2030-2034
 48. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The medical management of hyperglycemia over a 10-year period in people with diabetes. *Diabetes Care* 19 (1996) 744-750
 49. Koda JE, Fineman MS, Kolterman OG, Caro JF: 24 hour plasma amylin profiles are elevated in IGT subjects vs. normal controls (abstract). *Diabetes* 44 (suppl. 1) (1995) 238A
 50. Kolterman OG, Gottlieb A, Moyses C, Colburn W: Reduction of postprandial hyperglycemia in subjects with IDDM by intravenous infusion of AC137, a human amylin analogue. *Diabetes Care* 18 (1995) 1179-1182
 51. Kolterman OG, Schwartz S, Corder C, Levy B, Klaff L, Peterson J, Gottlieb A: Effect of 14 days' subcutaneous administration of the human amylin analogue, pramlintide (AC137), on an intravenous insulin challenge and response to a standard liquid meal in patients with IDDM. *Diabetologia* 39 (1996) 492-499
 52. Kong MF, Macdonald IA, Tattersall RB: Gastric emptying in diabetes. *Diabet Med* 13 (1996) 112-119
 53. Kong MF, Stubbs TA, King P, Macdonald IA, Lambourne JE, Blackshaw PE, Perkins AC, Tattersall RB: The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. *Diabetologia* 41 (1998) 577-583
 54. Lasker RD: The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *N Engl J Med* 329 (1993) 1035-1036
 55. Leffert JD, Chick WL, Luskey KL: Islet specific expression of rat amylin (abstract). *Clin Res* 37 (1989) 571A
 56. Leffert JD, Newgard CB, Okamoto H, Milburn JL, Luskey KL: Rat amylin: cloning and tissue-specific expression in pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86 (1989) 3127-3130
 57. Lukinius A, Korsgren O, Grimelius L, Wilander E: Expression of islet amyloid polypeptide in fetal and adult porcine and human pancreatic islet cells. *Endocrinology* 137 (1996) 5319-5325
 58. Lutz TA, Del Prete E, Scharer E: Reduction of food intake in rats by intraperitoneal injection of low doses of amylin. *Physiol Behav* 55 (1994) 891-895
 59. Lutz TA, Del Prete E, Scharer E: Subdiaphragmatic vagotomy does not influence the anorectic effect of amylin. *Peptides* 16 (1995) 457-462
 60. Lutz TA, Geary N, Szabady MM, Del Prete E, Scharer E: Amylin decreases meal size in rats. *Physiol Behav* 58 (1995) 1197-1202
 61. Lutz TA, Mollet A, Rushing PA, Riediger T, Scharer E: The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) lesioned rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (2001) 1005-1011
 62. Morley JE, Flood JF, Farr SA, Perry HJ, III, Kaiser FE, Morley PM: Effects of amylin on appetite regulation and memory. *Can J Physiol Pharmacol* 73 (1995) 1042-1046
 63. Muff R, Buhlmann N, Fischer JA, Born W: An amylin receptor is revealed following co-transfection of a calcitonin receptor with receptor activity modifying proteins-1 or -3. *Endocrinology* 140 (1999) 2924-2927
 64. Mühlhauser I, Sulzer M, Berger M: Quality assessment of diabetes care according to the recommendations of the St. Vincent Declaration: a population-based study in a rural area of Austria. *Diabetologia* 35 (1992) 429-435
 65. Mulder H, Leckstrom A, Uddman R, Ekblad E, Westermark P, Sundler F: Islet amyloid polypeptide (amylin) is expressed in sensory neurons. *J Neurosci* 15 (1995) 7625-7632
 66. Mulder H, Lindh AC, Ekblad E, Westermark P, Sundler F: Islet amyloid polypeptide is expressed in endocrine cells of the gastric mucosa in the rat and mouse. *Gastroenterology* 107 (1994) 712-719
 67. Nakanome C, Akai H, Hongo M, Imai N, Toyota T, Goto Y, Okuguchi F, Komatsu K: Disturbances of the alimentary tract motility and hypermotilinemia in the patients with diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 139 (1983) 205-215
 68. Nowak TV, Johnson CP, Kalbfleisch JH, Roza AM, Wood CM, Weisbruch JP, Soergel KH: Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 37 (1995) 23-29
 69. Nowak TV, Johnson CP, Wood CM, Adams MB, Roza AM, Kalbfleisch JH, Palmer DW, Soergel KH: Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus (abstract). *Gastroenterology* 98 (1995) A378
 70. Nyholm B, Moller N, Gravholt CH, Orskov L, Mengel A, Bryan G, Moyses C, Alberti KG, Schmitz O: Acute effects of the human amylin analog AC137 on basal and insulin-stimulated euglycemic and hypoglycemic fuel metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 1083-1089
 71. Nyholm B, Orskov L, Hove KY, Gravholt CH, Moller N, Alberti KG, Moyses C, Kolterman O, Schmitz O: The amylin analog pramlintide improves glycemic control and reduces postprandial glucagon concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 48 (1999) 935-941
 72. Pehling G, Tessari P, Gerich JE, Haymond MW, Service FJ, Rizza RA: Abnormal meal carbohydrate disposition in insulin-dependent diabetes. Relative contributions of endogenous glucose production and initial splanchnic uptake and effect of intensive insulin therapy. *J Clin Invest* 74 (1984) 985-991
 73. Phillips WT, Schwartz JG, McMahan CA: Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type 2 diabetic patients. *J Nucl Med* 33 (1992) 1496-1500
 74. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD: Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA* 280 (1998) 140-146
 75. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, Velte MJ, Ruggles JA, Gottlieb A, Weyer C, Kolterman OG: Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 4 (2002) 51-61
 76. Rogers RC, McTigue DM, Hermann GE: Vagal control of digestion: modulation by central neural and peripheral endocrine factors. *Neurosci Biobehav Rev* 20 (1996) 57-66
 77. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, D'Alessio DA, Air EL, Woods SC: Inhibition of central amylin signaling increases food intake and body adiposity in rats. *Endocrinology* 142 (2001) 5035
 78. Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA: Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potenti-

- al role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278 (2000) G946-G951
79. Scherbaum WA: The role of amylin in the physiology of glycemic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 (1998) 97-102
80. Schiel R, Müller UA, Sprott H, Schmelzer A, Mertes B, Hunger-Dathe W, Ross IS: The JEVIN trial: a population-based survey on the quality of diabetes care in Germany: 1994/1995 compared to 1989/1990. *Diabetologia* 40 (1997) 1350-1357
81. Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT: Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 19 (1996) 468-471
82. Sexton PM, Paxinos G, Kenney MA, Wookey PJ, Beaumont K: In vitro autoradiographic localization of amylin binding sites in rat brain. *Neuroscience* 62 (1994) 553-567
83. Sexton PM, Perry KJ: Amylin receptors in the central nervous systems. *Rec Res Dev Neurochem* 1 (1996) 157-166
84. Silvestre RA, Rodriguez-Gallardo J, Jodka C, Parkes DG, Pittner RA, Young AA, Marco J: Selective amylin inhibition of the glucagon response to arginine is extrinsic to the pancreas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280 (2001) E443-E449
85. Stacher G: Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia* 44 (2001) 1080-1093
86. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, Holle R: Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 39 (1996) 1540-1545
87. The DCCT Research Group: Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 11 (1988) 567-573
88. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 90 (1991) 450-459
89. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 (1993) 977-986
90. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 46 (1997) 1829-1839
91. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46 (1997) 271-286
92. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342 (2000) 381-389
93. Thompson RG, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kicsicki J, Kolterman OG: Pramlintide: a human amylin analogue reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 14 (1997) 547-555
94. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG: Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. The Pramlintide in Type 2 Diabetes Group. *Diabetes Care* 21 (1998) 987-993
95. Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J: Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial. *Diabetes* 46 (1997) 632-636
96. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (1998) 854-865
97. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 (1998) 837-853
98. Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia (1992) 1273-1275
99. Unger RH: Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 285 (1971) 443-449
100. van Rossum D, Menard DP, Fournier A, St Pierre S, Quirion R: Autoradiographic distribution and receptor binding profile of [125I]Bolton Hunter-rat amylin binding sites in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 270 (1994) 779-787
101. Westermarck P, Wernstedt C, Wilander E, Hayden DW, O'Brien TD, Johnson KH: Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (1987) 3881-3885
102. Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 7 (2001) 1353-1373
103. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, Weyer C, Kolterman OG: A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25 (2002) 724-730
104. Young A: Amylin's physiology and its role in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab* 4 (1997) 282-290
105. Young A, Moore C, Herich J, Beaumont K: Neuroendocrine actions of amylin. In: Poyner D, Marshall I, Brain SD (eds): *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin*. Landes Bioscience, Georgetown, Tex. (2000) 91-102
106. Young AA, Crocker LB, Wolfe-Lopez D, Cooper GJ: Daily amylin replacement reverses hepatic glycogen depletion in insulin-treated streptozotocin diabetic rats. *FEBS Lett* 287 (1991) 203-205
107. Young AA, Gedulin B, Vine W, Percy A, Rink TJ: Gastric emptying is accelerated in diabetic BB rats and is slowed by subcutaneous injections of amylin. *Diabetologia* 38 (1995) 642-648
108. Young AA, Vine W, Gedulin BR, Pittner R, Janes S, Geata LSL, Percy A, Moore CX, Koda JE, Rink TJ, Beaumont K: Preclinical pharmacology of pramlintide in the rat: comparisons with human and rat amylin. *Drug Dev Res* 37 (1996) 231-248

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Tim Heise
 Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH
 Hellersbergstr. 9, 41460 Neuss
 Tel: (02131) 4018 411,
 Fax: (02131) 4018 511
 E-Mail: tim.heise@profil-research.de

Manuskript

eingegangen: 12. 3. 2002
 in revidierter Form angenommen:
 30. 5. 2002

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte:

Priv.-Doz. Dr. Lutz Heinemann und Dr. Tim Heise sind Geschäftsführer eines privaten Forschungsinstituts und haben eine klinische Studie im Auftrag von Amylin Pharmaceuticals Inc. durchgeführt.
 Dr. Christian Weyer ist Medizinischer Direktor und Aktionär der Firma Amylin Pharmaceuticals Inc.