

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr.med. Martin Reincke

*Einfluss der Krankheitsaktivität und der Therapie mit Lanreotid auf die Insulinsensitivität und die  
Betazell-Funktion von Patienten mit Akromegalie*

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Florian Mark Oltmann

aus

Klausenburg

2020

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter:

PD Dr. Martin Füchtenbusch

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sylvère Störmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung

23.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einleitung

### 1.1 Akromegalie

#### 1.1.1 Ätiologie der Akromegalie

#### 1.1.2 Klinik der Akromegalie

#### 1.1.3 Epidemiologie

### 1.2 Diagnostik der Akromegalie

### 1.3 Therapie der Akromegalie

#### 1.3.1 Operative Therapie

#### 1.3.2 Strahlentherapie

#### 1.3.3 Medikamentöse Therapie

##### 1.3.3.1 Dopaminagonisten

##### 1.3.3.2 Somatostatinanaloga

##### 1.3.3.3 Pegvisomant

### 1.4 Ziel der Arbeit

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

### 2.2 Laborbestimmungen und technische Untersuchungen

#### 2.2.1 Durchführung des oralen Glucosetoleranztests

#### 2.2.2 Glucosebestimmung

#### 2.2.3 Insulinbestimmung

#### 2.2.4 GH-Bestimmung

#### 2.2.5 IGF-1-Bestimmung

#### 2.2.6 Bestimmung der Glucostoleanz

#### 2.2.7 Bestimmung der Insulinresistenz (HOMA-R) und der Betazell-Aktivität (HOMA-Beta) nach dem homeostatic-model-assessment (HOMA)

#### 2.2.8 Bestimmung des HbA1c

#### 2.2.9 Bestimmung des BMI

#### 2.2.10 Definition des Aktivitäts- und Heilungsstatus der Akromegalie

### 2.3 Statistische Methodologie

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse bezogen auf die primären Arbeitsziele**

- 3.1.1 Insulinresistenz und Betazell-Funktion unter dem Einfluss der Krankheitsaktivität
- 3.1.2 Insulinresistenz und Betazell-Funktion bei geheilten und nicht-geheilten Akromegalie-Patienten
- 3.1.3 Insulinresistenz und Betazell-Funktion unter dem Einfluss der LA-Medikation

#### **3.2 Ergebnisse bezogen auf die sekundären Arbeitsziele**

- 3.2.1 Einfluss der Glucose-Toleranz auf bestimmte Ghbp, C-Peptid, HbA1c, IGF-1, ALS im Zusammenspiel mit Insulinresistenz und Betazell-Funktion
  - 3.2.2 Untersuchung möglicher Assoziationen zwischen Ghbp, C-Peptid, HbA1c, IGF-1 und ALS zu Insulinresistenz und Betazell-Funktion und zueinander
  - 3.2.3 Prüfung des Interaktionseffektes von „Medikation x Krankheitsaktivität“, „Medikation x Heilungsstatus“, „Medikation x Glucose-Toleranz“ auf die Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta
  - 3.2.4 Prüfung der Assoziationen der Indikatoren Minimum, Maximum, Mean und Delta (Maximum-Minimum) der hGH, Insulin und BZ Verläufe zu den Zielvariablen und einigen anderen interessanten Parametern
- 3.3 Prädiktive power der Einflussfaktoren auf HOMA-R und HOMA-Beta

### **4. Diskussion**

### **5. Literatur**

### **6. Zusammenfassung**

### **Danksagung**

### **Eidesstaatliche Versicherung**

# 1. Einleitung

## 1.1 Akromegalie

Akromegalie ist eine seltene Erkrankung, deren treffende und bereits deskriptive Namensgebung im Jahre 1886 auf Pierre Marie (1), einen Neurologen der Pariser Klinik Salpêtrière, zurückgeht.

Noch zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde sie fälschlicherweise als eine intrinsische Knochenerkrankung bezeichnet, da das endokrinologische System bis dato noch nicht bekannt war (2). 1864 berichtete Andrea Verga (3) erstmals über mikro- und makroskopische Veränderungen in den Hypophysen (deren Funktion damals jedoch nicht ansatzweise geklärt war) von Patienten mit den im Jahre 1887 vom deutschen Erstbeschreiber O. Minkowski benannten Merkmalen der Akromegalie („im späteren Lebensalter beginnende und allmähliche Vergrößerung der Hände und Füße, Verbreiterung der Gesichtsknochen, Hypertrophie der Nase, der Ohren, der Lippen und des Kinns, verbunden mit ... allgemeiner Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Beeinträchtigung des Sehvermögens ...“) (4).

1886 erkannte Pierre Marie eine unnatürliche Vergrößerung der Adenohypophyse. Nur ein Jahr später erkannte Minkowski diese Vergrößerung als Ursache der Erkrankung.

### 1.1.1 Ätiologie der Akromegalie

Akromegalie wird durch einen chronisch erhöhten Wachstumshormonspiegel verursacht, der in 98% der Fälle durch ein hormonproduzierendes Hypophysenadenom verursacht wird (5). In seltenen Fällen kann die Erkrankung aber auch durch ein GHRH-produzierendes hypothalamisches Gangliozytom oder aber durch GHRH-produzierende Lungen-, Pankreas- und Dünndarmtumoren, insbesondere Carcinome, bedingt sein (6, 7). Neben rein somatotropen Hypophysenadenomen kommen auch gemischt hormonproduzierende Tumoren vor, am häufigsten ist bei den Patienten eine koexistente Hyperprolaktinämie nachweisbar (8).

Im Hypophysenvorderlappen (HVL) werden physiologischerweise die Hormone TSH, ACTH, LH, FSH Prolaktin (PRL) und Wachstumshormon (GH) gebildet, die verschiedenen Regelkreisen unterliegen und periodisch sezerniert werden.

GH (Growth Hormone, auch hGH = human Growth Hormone oder STH = Somatotropes Hormon) ist ein 191 Aminosäuren großes Peptidhormon mit einer Halbwertszeit von etwa 22 Minuten, dessen Sekretion vom GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) des Hypothalamus stimuliert und durch Somatostatin (SMS, auch SRIF = Somatotropin Releasing Inhibiting Factor) gehemmt wird.

GH hat zum einen direkte (insulinantagonistische), und zum anderen durch Stimulation der v.a. in der Leber stattfindenden Bildung des IGF-1 (Insulin like Growth Factor, auch SMC = Somatomedin C) vermittelte indirekte (insulinähnliche) Effekte (7, 9, 10).

Zu den direkten Effekten gehören neben einer gesteigerten Lipolyse eine gesteigerte Insulinresistenz im peripheren Gewebe, eine damit einhergehende Hyperglykämie und Hyperinsulinämie sowie Salz - und Wasserretention.

Indirekte, durch IGF-1 vermittelte Effekte sind eine gesteigerte Proteinbiosynthese und damit ein allgemein anaboler Effekt auf verschiedene Körpergewebe, besonders von Muskel, - Knochen – und Knorpelgewebe (7, 9, 10).

### **1.1.2 Klinik der Akromegalie**

Wie die deskriptive Namensgebung bereits vermuten lässt, führt Akromegalie fast immer zu einer Vergrößerung der Körperendigungen, also der Hände, der Füße und des Gesichts, verbunden mit Weichteilschwellungen. Speziell die Veränderungen der Körperendigungen (24%) und Kopfschmerzen (20%) sind vorangehende Symptome mit Voraussagekraft für die Diagnosestellung einer Akromegalie (112). Zusätzlich kommt es häufig zu Hyperhidrose, Arthralgien (52%) und Neuropathien, Kopfschmerzen (66%), allgemeiner Schwäche und zum Karpaltunnelyndrom. Häufig kommen Sehstörungen, besonders in Form einer bitemporalen Hemianopsie vor. Bei Frauen kommt es häufig zu Ovulationsstörungen, Amenorrhoe und Galaktorrhoe, bei Männern zu Libidostörungen und zum Hypogonadismus (5, 11, 19). Häufig wird eine verminderte Glucosetoleranz oder ein Diabetes mellitus und eine gesteigerte periphere Insulinresistenz mit kompensatorisch erhöhter pankreatischer Insulinausschüttung beobachtet (18, 19).

Es kann zu Organomegalien wie Kardio – und Splenomegalie sowie zur Kropfbildung kommen. Des Weiteren kommt es zu einer gesteigerten Inzidenz von Kolonpolyphen (11).

Mit zunehmender Krankheitsdauer kann es zur Entwicklung einer Kardiomyopathie kommen, wobei sich auf der Grundlage einer myokardialen Hypertrophie eine interstitielle Fibrose mit zunächst diastolischer und anschließend systolischer Dysfunktion entwickelt, die letztendlich im Herzversagen mündet (12). Weiterhin wird bei Patienten mit Akromegalie gehäuft eine Schlafapnoe diagnostiziert, welche durch Verengung der oberen Atemwege und Weichteilschwellungen des Nasen-Rachenraumes am häufigsten obstruktiv und seltener zentral bedingt ist (13, 113). Die Häufigkeit der Schlafapnoe hängt dabei von der Krankheitsaktivität ab (66% bei aktiver Akromegalie gegenüber 48% bei geheilter Akromegalie (113).

Bedingt durch die Schlafapnoe kommt es zu einem erhöhten Risiko von Myokardinfarkten, Bluthochdruck, Schlaganfällen und Autounfällen (14, 15, 16, 17).

### **1.1.3 Epidemiologie der Akromegalie**

Akromegalie ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 40-75 pro Million Einwohnern und einer Inzidenz von 3-4 jährlichen Neuerkrankungen pro Million Einwohnern (20, 21, 22, 23), die beide Geschlechter gleich häufig betrifft (9).

Das Erkrankungsalter liegt mit durchschnittlich 45 Jahren im mittleren Lebensalter (21, 22), wobei der Krankheitsbeginn mit dem Erstauftreten der Symptome der Diagnosestellung um etwa 7 – 12 Jahre vorausläuft (20). Jüngere Patienten können aufgrund aggressiverer Tumoren und höherer hGH-Spiegel (21) und dem damit verbundenen fulminanterem Krankheitsbeginn bereits früher diagnostiziert werden (20). Tritt ein hGH-produzierendes Hypophysenadenom bereits vor oder während der Pubertät auf, so kommt es zum Vollbild des Gigantismus mit ausgeprägtem Längenwachstum (24, 25, 26).

Akromegalie ist mit einem Anstieg der Mortalität und einer verringerten Lebenserwartung verbunden. Dabei haben zwar modernere Behandlungsmethoden zu einer Verringerung der Mortalität beigetragen, dennoch ist die allgemeine Mortalität um etwa 32% gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (114). Haupttodesursachen sind dabei besonders kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen (20, 23), wobei das Alter und die Symptombdauer die entscheidenden Faktoren für die Entwicklung einer Kardiopathie darstellen (27), sowie Atemwegserkrankungen und Malignome (20, 23).

Wichtigste Konsensuskriterien sind eine Serum-HGH-Konzentration von  $<1\mu\text{g/l}$  und ein alters- und geschlechtsabhängig normalisiertes IGF-1. Wichtige prognostische Faktoren sind ebenfalls die biochemische Aktivität sowie das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (21).

### **1.2 Diagnostik der Akromegalie**

Die Diagnose der Akromegalie basiert bei klinischem Verdacht auf hormonanalytischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren (28). Als hormonanalytische Standarduntersuchung hat sich dabei der orale Glucosetoleranztest (OGTT) mit 50 - 100 Gramm Glucose bewährt (5).

Während es bei Gesunden zu einer völligen Suppression der GH-Spiegel kommt, gilt die fehlende Supprimierbarkeit von GH unter  $1\mu\text{g/l}$  (38, 29) bzw.  $2\mu\text{g/l}$  (5, 26, 30) als beweisend für die Akromegalie. Selten zeigen die GH-Werte dabei sogar einen paradoxen Anstieg (26, 38, 29).

Aufgrund ausgeprägter Serumschwankungen, die durch pulsatile GH-Sekretion hervorgerufen werden, und einer sehr kurzen Halbwertszeit sind einzelne GH-Wertanalysen wenig aussagekräftig, da auch bei Gesunden Serumspiegelschwankungen zwischen 0 -  $20\mu\text{g}$  gemessen werden (7, 10).

GH stimuliert die Synthese von IGF-1 (Insulin like growth factor), das aufgrund seiner mehrstündigen Halbwertszeit (5) und seiner guten Korrelation zu GH-Werten bis etwa 30 µg/l einen guten Screening-Indikator für die GH-Ausschüttung (5) und einen sehr zuverlässigen Parameter für die Diagnose der Akromegalie darstellt (31, 32). IGF-1 reflektiert sehr zuverlässig den Schweregrad der Erkrankung, und ist damit auch ein guter Indikator für das Ansprechen und die Besserung nach einer therapeutischen Intervention (33).

Die beste Therapiekontrolle stellt dabei die kombinierte Bestimmung von IGF-1 und GH im Tagesprofil oder im OGTT dar (31, 32, 34). Während lange Zeit GH-Spiegel < 5 µg/l als Remissionskriterium galten, haben neuere Studien belegt, dass auch bei GH-Werten zwischen 2 - 5 µg/l eine weiterhin aktive Erkrankung vorliegt (34), weswegen übereinstimmend Werte < 2 µg/l (26, 34, 35), wegen eventueller Restaktivität < 1 µg/l (31,36), gefordert werden.

Bildgebende Verfahren werden neben den hormonanalytischen Untersuchungen zum Tumornachweis eingesetzt. Die früher häufig verwendete Röntgenaufnahme des Schädels (29) wurde heutzutage gänzlich durch die Kontrastmittel-verstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) der Sellaregion ersetzt, die auch Mikroadenome bis zu einer Grösse von 2 mm nachweisen kann, und damit auch der Computertomographie weit überlegen ist (37). Zudem kann man anhand einer Somatostatinrezeptorzintigraphie mit radioaktiv markiertem Octreotid den Tumor aufgrund der erhöhten Anzahl an Somatostatinrezeptoren nachweisen (28).

### **1.3 Therapie der Akromegalie**

Zur Behandlung der Akromegalie stehen neurochirurgische, strahlentherapeutische und medikamentöse Methoden zur Verfügung (41).

#### **1.3.1 Operative Therapie der Akromegalie**

Die Therapie der Wahl ist die neurochirurgische Adenomektomie über den transspenoidalen Zugang, seltener über den frontolateralen Zugang, und gilt weiterhin als die einzige potentiell kurative Therapie., Mittlerweile wird dabei auch eine intraoperative MRT-Darstellung angewandt, wobei die Residualtumorraten im Vergleich zur bislang bewährten mikroskopischen Adenomektomie gesenkt werden konnte (39, 40).

Die Remissionsrate durch primäre Operation liegt unter Einbeziehung der mittlerweile gängigen Remissionskriterien (GH < 1 µg/l, altersentsprechend normalisierter IGF-1) und ohne Tumoren-Differenzierung bei durchschnittlich 54,8% (42). Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Mikroadenome eine Remissionsrate zwischen von durchschnittlich 77,9% haben, während Makroadenome, die 65% der GH-produzierenden Adenome darstellen (35), nur eine Remissionsrate von 52,7% erreichen, und deswegen einer weiteren Therapie bedürfen (35, 43).

Die postoperative Komplikationsrate ist sehr gering. Während die Mortalität nach transspenoidaler Adenomektomie auf 0,8 % gesunken ist (44), stellt die postoperative Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit 8,7% die häufigste postoperative Komplikation dar (42.). Weitere postoperative Komplikationen sind ein dauerhafter Diabetest insipidus in 1,3% und ein Liquorverlustsyndrom in 1,2% (42). Als ernsthafte intraoperative Komplikationen gilt die Einblutung in 0,6% (42).

### **1.3.2 Strahlentherapie**

Zwar hat besonders die medikamentöse Entwicklung die Bedeutung der Strahlentherapie in der Behandlung der Akromegalie zurückgedrängt, kommt jedoch trotzdem weiterhin bei Patienten zur Anwendung, welche trotz neurochirurgischer und medikamentöser Therapie eine weitere strahlentherapeutische Behandlung zur Minimierung der Hormonausschüttung und Tumorgröße benötigen (46).

Dabei ist die stereotaktische Konvergenzbestrahlung mit dem Gamma-Knife der konventionellen fraktionierten Bestrahlung deutlich überlegen, da hierdurch bereits nach einer wesentlich kürzeren Zeitspanne - durchschnittlich 1,4 gegenüber 7,1 Jahren - normale hGH sowie altersentsprechende IGF-1-Werte erreicht werden (47, 48), wodurch wiederum die Dauer der Medikamenteneinnahme limitiert werden kann (49). Zwar werden bei vorher erfolgter Operation bessere Ergebnisse durch die Bestrahlung mit dem Gamma-Knife erzielt, wobei es in allen Fällen zu einer Verminderung des weiteren Tumorwachstums, in 62,3% sogar zur Adenomschrumpfung kommt, dennoch kann bei Inoperabilität die Bestrahlung mit dem Gamma-Knife auch als Primärtherapie angewandt werden (49).

Die konventionelle (hypo)-fraktionierte Bestrahlung kommt weiterhin zur Anwendung bei Tumoren in der Nähe der Sehbahn, da sie weniger schädlich ist für den Nervus opticus (115).

Die hohe Rate an sekundärer HVL-Insuffizienz durch die fraktionierte Bestrahlung von 10-15% nach 5 Jahren (115) mit ansteigender Tendenz von bis zu 85 % nach 15 Jahren (50) kann durch Behandlung mit dem Gamma-Knife ebenfalls vermindert werden (49), allerdings gibt es noch keine entsprechenden Langzeitdaten.

Das Risiko der fraktionierten Bestrahlung für andere strahleninduzierte Schäden mit Ausnahme der oben beschriebenen HVL-Insuffizienz niedrig (0-5% für neue visuelle Störungen, andere Hirnnervenschäden oder Radionekrose, 0-1% für sekundäre Hirntumoren) (115).

### **1.3.3. Medikamentöse Therapie**

Zur medikamentösen Therapie der Akromegalie stehen mit Dopaminagonisten, Somatostatinanaloge und Wachstumshormonrezeptor-Antagonisten drei Substanzklassen zur Verfügung, mit denen eine Normalisierung der hGH-Sekretion sowie des altersentsprechenden IGF-1 erreicht werden soll.

### ***1.3.3.1 Dopaminagonisten:***

Noch vor 20 Jahren waren Dopaminagonisten die einzige bekannte Substanzklasse zur medikamentösen Behandlung der Akromegalie (52).

Heutzutage werden sie zur Behandlung der Akromegalie besonders bei koexistenter Hyperprolaktinämie eingesetzt (51, 53, 54), da besonders das moderne Cabergolin bei Mikroprolaktinomen zu einer, je nach Studie, 50-prozentig verminderten Prolaktinausschüttung (58) bzw. zu einer Prolaktinnormalisierung von 96,1 % führt (53). Jedoch wird in Bezug auf die Normalisierung von hGH und IGF-1 nicht die Wirksamkeit der anderen Substanzklassen erreicht (51, 55, 56, 59).

Vorteile sind die vergleichsweise günstigen Kosten und die Einnahmeform in Tablettenform (57). Bei ungenügender Wirksamkeit oder Therapieresistenz sind deutliche Therapieerfolge in der Kombinationsbehandlung mit einem anderen Wirkstoff festgestellt worden (51, 57, 59, 60, 61).

Als neuere Substanz führt Cabergolin im Vergleich zum Bromocriptin häufiger zu einer Verbesserung der klinischen Symptome sowie zu einer Normalisierung von hGH und IGF-1 in etwa 35% (62). Auch wurde eine Abnahme des Tumorgewebes festgestellt (53, 54, 58).

### ***1.3.3.2 Somatostatinanaloga:***

Somatostatinanaloga haben in den letzten 10 – 15 Jahren aufgrund ihrer guten Wirksamkeit die Hauptsäule zur medikamentösen Therapie der Akromegalie dargestellt. Dabei ist die Akzeptanz bei den Patienten durch Depotpräparate weiter gestiegen (51, 70, 71).

Durch Bindung an spezifische Somatostatin-Rezeptoren führen sie zu einer Hemmung der hGH-Freisetzung aus den Hypophysenvorderlappenzellen.

#### **Octreotid:**

Die längste klinische Erfahrung besteht mit Octreotid, das zwei - bis dreimal täglich in Dosen zwischen 100 bis maximal 1500 µg subcutan injiziert wird.

In zahlreichen Studien konnte bereits nach wenigen Wochen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik in 83 – 95% nachgewiesen werden (63, 64, 65), ebenso wurde ein Rückgang an elektrokardiographischen Veränderungen in 63,6 % sowie eine Senkung von Cholesterin, Triglyceriden und Blutdruck, beobachtet (66).

Über eine Senkung von hGH und IGF-1 wird jeweils in über 90 % berichtet (64, 65, 66). Dabei wird hGH in 45 – 59 % unter 5 µg/l gesenkt (64, 67, 117), eine Senkung der IGF-1-Werte wird in 46 – 68 % erreicht (55, 61, 64, 68, 117). Weiterhin führt Octreotid bei 19 – 53 % der Patienten zu einer Tumorverkleinerung von über 20%, wobei der Grad der

Tumorverkleinerung nicht mit dem Grad des hGH – oder IGF-1-Abfalles korreliert (8, 64, 68, 116).

Durch die präoperative Behandlung mit Octreotid über drei bis vier Monate wird neben einer Tumorverkleinerung und einer weicheren Konsistenz auch eine deutlich erhöhte Remissionsrate nach Operation von abgekapselten, nicht jedoch von invasiven Tumoren, beobachtet, allerdings auch ein signifikanter Anstieg an mikroskopisch beobachtbaren Zellatypien (65, 66).

Typische Nebenwirkungen der Therapie mit Octreotid sind Schmerzen an der Injektionsstelle sowie gastrointestinale und abdominelle Beschwerden mit Diarrhoe, Meteorismus und Nausea, die jedoch meistens innerhalb von drei Monaten spontan verschwinden, und damit keine Therapielimitierung darstellen (63, 64, 68).

Durch die Langzeitbehandlung mit Octreotid kommt es zu einem gehäuften Auftreten von Sludge in der Gallenblase (20 %) sowie Gallensteinen (23,5 %) die jedoch meist asymptomatisch bleiben (26, 63).

#### Octreotid LAR:

Auch das Octreotid-LAR (long acting repeatable), stellt eine Depotform der Somatostatinanaloga dar, die aufgrund der vierwöchentlichen Verabreichung von 20 – 40 mg, ähnlich wie Lanreotid SR, zu einer deutlich erhöhten Akzeptanz unter den Patienten geführt hat (74, 79).

Aufgrund der guten Wirksamkeit mit einer Suppression von hGH unter 2,5 µg/l in 58 - 70% und der IGF-1-Normalisierung von 60 % bis 75% wird es bei Makroadenomen und invasiven Tumoren, bei denen wenig Aussicht auf eine operative Heilung besteht, bei Kontraindikationen oder ablehnender Haltung des Patienten gegen eine Operation, oder zur Überbrückung der z.T. bis zu 10 Jahre langen Zeitspanne bis zur hGH – und IGF-1-Normalisierung nach Radiatio, bereits als Therapie der ersten Wahl verabreicht (74, 75, 76, 77, 79).

Auch wird eine Tumorverkleinerung bei 76 – 100 % der Patienten beschrieben (74, 76, 77), durchschnittlich um 33% nach 2 Jahren (79), dabei gibt es einander widersprüchliche Studienergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen der Tumolvolumenreduktion und dem hGH-Abfall (76, 77).

Bezüglich des individuellen Ansprechens auf die Therapie mit Octreotid-LAR kann bereits nach der ersten subkutanen Gabe eine gute Prognose gemacht werden (76, 77). An Nebenwirkungen sind vorübergehende gastrointestinale Beschwerden, ein Sludge der Gallenblase, Mikrolithiasis sowie bei einigen Patienten ein zu Therapiebeginn auffälliger signifikanter Anstieg der Blutzucker - und HbA1c-Werte sowie eine Abfall der Insulinwerte zu nennen, dieser Effekt geht jedoch nach den ersten drei Therapiemonaten wieder zurück (74, 78, 79).

### Lanreotid Autogel:

Lanreotid Autogel ist ein Depotpräparat, das in einer Dosierung von 60-120 mg alle 4 Wochen intramuskulär zu injizieren ist, und eine ähnliche Wirksamkeit erreicht wie Octreotid, dabei jedoch aufgrund der Verabreichung als Depotpräparat eine höhere Akzeptanz unter den Patienten hat (70, 71, 73, 91, 118).

Normalisierte IGF-1-Werte werden in 35 – 68 %, hGH-Werte unter 5 µg/l in 54 – 85%, unter 2,5µg/l in 27 - 45 %, beschrieben (70, 71, 72, 73, 118). Auch über eine Reduktion des Tumorzvolumens wird berichtet (69, 70).

Das Nebenwirkungsspektrum besteht wie bei der Therapie mit Octreoid aus abdominalen Koliken und Diarrhoe, die, je nach Literatur, bei 53 % der Patienten innerhalb des ersten Monats wieder verschwinden (70), bzw. nach jeder Injektion für die ersten 48 Stunden auftreten (72). Weiterhin kommt es zur Gallensteinbildung und dem Auftreten von Sludge in der Gallenblase. Ernster zu nehmende Nebenwirkungen sind eine leicht verminderte Glucosetoleranz und Insulinausschüttung, die einer regelmäßigen Kontrolle bedürfen (70, 71).

### ***1.3.3.3 Pegvisomant:***

Pegvisomant ist ein hGH-Rezeptor-Antagonist und bindet an hepatische GH-Rezeptoren, wodurch die periphere IGF-1-Bildung mit hoher Spezifität inhibiert wird (80, 81, 82), wodurch es in 75 – 100 % zur Normalisierung des IGF-1 nach durchschnittlich 12 Monaten kommt (80, 81, 83, 84).

Pegvisomant ist aufgrund seiner vergleichsweise hohen Kosten und eines Transaminasenanstieges bis auf das dreifache der Norm, der sich jedoch im Therapieverlauf wieder normalisiert (84), v.a. bei Resistenz gegen die anderen Therapieformen indiziert (81, 82). Eine Tumerverkleinerung wurde nicht beobachtet, eher führt Pegvisomant in seltenen Fällen zu einer Zunahme des Tumorzvolumens (85, 89).

Neuere Studien konnten nachweisen, dass Frauen um 0,04 mg/kg Körpergewicht mehr Pegvisomant benötigen als Männer, ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die IGF-1-Normalisierung konnte nicht festgestellt werden (90).

Pegvisomant führt zu einer Erniedrigung der Nüchtern-Glucose und des HbA1c, verbessert die pankreatische Beta-Zellfunktion und erhöht die periphere Insulinsensitivität, unabhängig vom Körpergewicht (84, 85, 86), wodurch die Substanz gerade bei Diabetikern interessant sein kann (85). Weiterhin führt Pegvisomant zu einer Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie von 53 auf 17 % und zu einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Herzfunktion (87), vermutlich über eine Senkung der Metalloproteinase-2 und der VEGF-Konzentration (88), wodurch die kardiale Insuffizienz signifikant gesenkt, und somit die Lebenserwartung bei Patienten mit Akromegalie gesteigert werden kann (87).

## 1.4 Ziel der Arbeit

Es soll in erster Linie untersucht werden, ob der Aktivitäts- und Heilungsstatus der Akromegalie tatsächlich von einer gesteigerten Insulinresistenz sowie reduzierten Betazell-Funktion begleitet wird, und ob eine Therapie mit Lanreotide (LA) die Glucosetoleranz beeinträchtigt oder nicht. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob manche demographische, Labor- und klinische Variablen, wie Alter, Geschlecht, BMI, IGF-1, Strahlentherapie etwaige Assoziationen von Aktivitäts- und Heilungsstatus der Akromegalie zu Insulinresistenz oder Betazell-Funktion ebenfalls beeinflussen und falls ja, wie stark.

Die die Zielsetzung der vorliegenden Studie betreffende Fragen lauten konkret so:

- Hat der Aktivitätsstatus der Akromegalie (aktive vs. inaktive Akromegalie) einen signifikanten Einfluss auf die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten?
- Sind Insulinresistenz und Betazell-Funktion signifikant unterschiedlich zwischen geheilten und nicht-geheilten Akromegalie-Patienten?
- Wird Insulinresistenz und Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten durch die Behandlung mit Lanreotide beeinflusst und wie stark?
- Falls irgendeiner der untersuchten Faktoren (Aktivitätsstatus, Heilungsstatus, Glucose-Plasmaspiegel, Lanreotide-Medikation) einen signifikanten Effekt auf die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten aufweist, könnte er auch der Mitwirkung von manch demographischen oder klinischen Variablen wie Geschlecht, Alter, BMI und Strahlentherapie zugeschrieben werden?
- Wie stark unterscheiden sich Ghbp (Growth hormone binding protein), C-Peptide, HbAc1, IGF-1, Insulinresistenz und Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten mit normalen Glucose-Plasmaspiegel, pathologischen oder solchen mit Diabetes Mellitus?
- Weisen Ghbp (Growth hormone binding protein), C-Peptide, HbAc1, IGF-1 und ALS signifikante Assoziationen zu Insulinresistenz und Betazell-Funktion sowie zueinander auf?

Die drei ersten Fragen betreffen primäre Ziele der Arbeit und alle anderen sekundäre Arbeitsziele. Selbstverständlich wäre es auch wichtig zu wissen, ob die betrachteten Faktoren neben den Haupteffekten auch Interaktionseffekte auf die Zielvariablen aufweisen. Ebenfalls von Bedeutung wäre die Frage, ob und wie manche andere Parameter mit den Verläufen von hGH, Insulin und Blutzucker (BZ) zusammenhängen. Auch diesen Fragestellungen, die wir als sekundäre Ziele der vorliegenden Arbeit deklarieren, wollen wir versuchen nachzukommen, um möglichst mehr Kenntnisse und Erkenntnisse über die Akromegalie-Krankheit zu gewinnen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Durchgeführt wurde eine prospektive Querschnittsstudie. Alle Patienten mit Akromegalie mit oder ohne Lanreotide-Behandlung (kurz: LA-Behandlung oder LA-Medikation) wurden per Mail kontaktiert. Die Studie umfasste 51 Patienten (24 männlich, 27 weiblich) im Alter zwischen 20 und 75 Jahren (Durchschnittsalter 52 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 19 Jahre (1 bis 42 Jahre), und wurde nach einem Patienteninterview sowie dem Beginn einer Vergrößerung der Akren geschätzt.

Für die Krankheitsaktivität wurden strikte Kriterien festgelegt. Kriterien für eine Heilung waren ein alters – und geschlechtsnormalisiertes IGF-1 sowie eine Suppression des GH < 1 µg/dl nach Belastung mit 75 g Glucose im oralen Glucose-Toleranztest. 17 der 51 Patienten waren nach transspenoidaler OP geheilt. Zwei der vier Patienten, die eine Bestrahlung erhalten hatten, wurden geheilt.

18 Patienten wurden zeitgleich mit Somatostatinanaloga behandelt, davon neun Patienten mit 60 mg monatlich, die anderen neun mit 120 mg monatlich, für die Dauer von mindestens einem Jahr. 21 Patienten waren weiterhin an aktiver Akromegalie erkrankt, davon 12 trotz OP und Behandlung mit Lanreotide. 59% erreichten sichere GH-Werte (<2,5µg/dl), was eine Teilremission bedeutete, 74,5 % hatten ein alters – und geschlechtsnormalisiertes IGF-1.

5 Patienten hatten laut WHO-Kriterien einen Diabetes mellitus, 9 Patienten hatten eine verminderte Glucosetoleranz, 37 Patienten hatten eine normale Glucosetoleranz (94).

### **2.2 Laborbestimmungen und technische Untersuchungen**

#### **2.2.1 Durchführung des oralen Glucosetoleranztests**

Zur Einschätzung der diabetischen Stoffwechsellage wurde ein oraler Glucosetoleranztest, entsprechend den WHO-Kriterien mit 75 Gramm Glucose durchgeführt (94).

Serum-BZ, Insulin sowie GH-Level wurden nüchtern über 3 Stunden halbstündlich gemessen (insgesamt 7 Messungen).

IGF-1 wurde nur einmal zusammen mit dem Nüchtern-BZ gemessen.

#### **2.2.2 Glucosebestimmung**

Blutzuckerwerte wurden mittels automatischem Blutzucker-Analysegerät gemessen.

#### **2.2.3 Insulinbestimmung**

Insulin-Werte wurden mittels Insulin RIA, hergestellt von Adaltis Italia (S.p.A; Casalecchio di Reno, Italien), gemessen.

#### **2.2.4 GH-Bestimmung**

GH-Serum-Konzentrationen wurden mit dem automatischen Advantage chemiluminiscent assay system (Nichols Diagnostic Institute; Bad Vilbel, Deutschland) gemessen. Dieser Sandwich-Typ Immunoassay beinhaltet einen monoklonalen Fang – und einen polyklonalen Detection-Antikörper.

Der Variations-Koeffizient innerhalb einer Probe (intraassay CV) betrug

3,5 % bei GH-Konzentrationen von 1,4 µg/l

2,2 % bei GH-Konzentrationen von 10,5 µg/l

2,9 % bei GH-Konzentrationen von 28,0 µg/l

Der Variationskoeffizient zwischen verschiedenen Proben (interassay CV) betrug

7,9 % bei GH-Konzentrationen von 1,4 µg/l

2,7 % bei GH-Konzentrationen von 10,5 µg/l

5,9 % bei GH-Konzentrationen von 28,0 µg/l

Die Nachweisgrenze für GH lag bei 0,2 µg/l.

Der Nachweisbereich lag zwischen 0,2 µg/l und 50 µg/l.

#### **2.2.5 IGF-1-Bestimmung**

Die IGF-1-Messung erfolgte mittel automatischem Advantage chemiluminiscent IGF-1 assay system (Nichols Diagnostics Insitute). Bei dieser Methode werden Proben angesäuert, um IGF-1 von seinem Bindungsprotein IGFBP-3 zu trennen. Die angesäuerten Proben wurden mit einem Überschuss an IGF-II inkubiert, um einen erneuten Zusammenschluss von IGF-1 und IGFBP-3 sowie eine Interferenz von IGFBP-3 zu vermeiden.

Der Variations-Koeffizient innerhalb einer Probe (intraassay CV) betrug

11,5 % bei IGF-1-Konzentrationen von 42 µg/l

5,1 % bei IGF-1-Konzentrationen von 262 µg/l

3,5 % bei IGF-1-Konzentrationen von 522 µg/l

Der Variationskoeffizient zwischen verschiedenen Proben (interassay CV)

Die Variabilität zwischen verschiedenen Proben betrug

10,6 % bei IGF-1-Konzentrationen von 42 µg/l

10,6 % bei IGF-1-Konzentrationen von 262 µg/l

10,2 % bei IGF-1-Konzentrationen von 522 µg/l

Die Nachweisgrenze für IGF-1 lag bei 17 µg/l. Der Nachweisbereich lag zwischen 17 µg/l und 1.000 µg/l.

Alle IGF-1 Werte in dieser Arbeit sind als Vielfaches des oberen Normwerts (xULN) angezeigt, wobei xULN wie folgt berechnet wird:

xULN = gemessenes IGF-1 / oberer Normwert (95. Perzentile von IGF-1-Messungen bei Gesunden gleichen Geschlechts und Alters)

### 2.2.6 Bestimmung der Glucosetoleranz

Der Goldstandard zur Bestimmung der Glucosetoleranz ist der Glucosespiegel im Plasma (Glucose plasma level, GPL). Basierend auf dem GPL können Diabetes melitus und pathologische Glucosetoleranz über die in Tabelle 1 eingetragenen Grenzwerte definiert werden:

	<b>Nüchtern-BZ</b>	<b>OGTT 2-Stunden-Wert</b>
<b>Normal</b>	GPL < 110 mg/dl (oder GPL < 6,1mmol/l)	GSP < 140 mg/dl (oder GPL < 7,8 mmol/l)
<b>Pathologische Glucosetoleranz (IGT)</b>	110 ≤ GPL < 126 mg/dl (oder 6,1 ≤ GPL < 7,0 mmol/l)	≥ 140 < 200 mg/dl (oder 7,8 ≤ GPL < 11,1 mmol/l)
<b>Diabetes Mellitus</b>	GPL ≥ 126 mg/dl (oder GPL ≥ 7,0 mmol/l)	GPL ≥ 200 mg/dl (oder GPL ≥ 11,1 mmol/l)

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien des IGT und Diabetes mellitus mittels Glucosespiegel im Plasma (GPL) laut WHO (94):

### 2.2.7 Bestimmung der Insulinresistenz (HOMA-R) und der Betazell-Aktivität (HOMA-Beta) nach dem homeostatic model assessment (HOMA)

Die Insulinresistenz (HOMA-R) und die Betazell-Funktion (HOMA-Beta) wurden durch HOMA (homoeostatic model assessment) bestimmt, ein Computermodell zur Vorhersage der Insulinresistenz und Betazell-Funktion. Eine gesteigerte HOMA-R bedeutet eine gesteigerte Insulinresistenz.

Ausgehend von der Annahme, dass normalgewichtige 35-jährige Menschen ein Betazell-Funktion von 100% haben und eine Insulinresistenz von 1, können HOMA-R und HOMA-Beta wie folgt berechnet werden:

$$\text{HOMA-R} = (\text{Insulin (mU/l)} \times \text{Glucose (mmol/l)}) / 22,5$$

$$\text{HOMA-Beta (\%)} = (20 \times \text{Insulin (mU/l)}) / (\text{Glucose (mmol/l)} - 3,5)$$

HOMA-R und HOMA-Beta wurden anhand des Mittelwertes der Nüchtermessung berechnet.

### 2.2.8 Bestimmung des HbA1c

HbA1c-Werte wurden mittels HPLC (high performance liquid chromatography) bestimmt.

### 2.2.9 Bestimmung des BMI

Der Body mass index (Körpermassenzahl) wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m}^2\text{)}$$

Werte von normalgewichtigen Personen liegen gemäß der Adipositas-Klassifikation der WHO zwischen 18,50 kg/m<sup>2</sup> und 24,99 kg/m<sup>2</sup>. Ab einer Körpermassenzahl von 30 kg/m<sup>2</sup> sind übergewichtige Personen behandlungsbedürftig.

### 2.2.10 Definition des Aktivitäts- und Heilungsstatus der Akromegalie

Die Akromegalie-Aktivität kann prinzipiell durch den kleinsten GH-Konzentrationswert in dem Beobachtungsintervall T (T=3 Stunden) repräsentiert werden. Für die Ziele der vorliegenden Studie konzentrieren wir uns jedoch auf zwei Kategorien der Akromegalie-Aktivität (inaktive vs. aktive Akromegalie), die folgendermaßen definiert werden:

Inaktive Akromegalie: *wenn kleinster GH-Konzentrationspiegel im T  $\leq 0,30 \mu\text{g/l}$ ,*

Aktive Akromegalie: *wenn kleinster GH-Konzentrationspiegel im T  $> 0,30 \mu\text{g/l}$ .*

Der Heilungsstatus bei Akromegalie-Patienten wurde ebenfalls kategorisiert und zwar folgendermaßen:

Patient gilt als geheilt: *wenn  $\min(\text{GH-Level im T}) \leq 1,00 \mu\text{g/l}$  und  $x\text{ULN} < 1,00$ ,*

Durch die vorgenommene Kategorisierung wollten wir die Effekte des Aktivitäts- und Heilungsstatus auf die Insulinresistenz und die reduzierten Betazell-Funktion nicht nur einzeln sondern auch in Interaktion mit anderen Faktoren untersuchen.

## 2.3 Statistische Methodologie

Um den in Abs. 1.4 formulierten Zielen der Arbeit aus statistischer Sicht Rechnung tragen zu können, sollten entsprechende Nullhypothesen formuliert und geprüft werden.

Die den primären Arbeitszielen zugehörigen Nullhypothesen lauten so:

$H_0^{(1)}$ : die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den zwei Zuständen der Krankheitsaktivität (aktive vs. inaktive Akromegalie)

$H_0^{(2)}$ : die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen geheilten und nicht-geheilten Patienten

$H_0^{(3)}$ : die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion bei Akromegalie-Patienten unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen LA-behandelten und nicht LA-behandelten Patienten

Für die sekundären Ziele der Arbeit lassen sich analoge Nullhypothesen wie folgt formulieren:

- $H_0^{(4)}$ : Effekte der untersuchten Faktoren (Aktivitätsstatus, Heilungsstatus, Behandlung) auf die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion sind ausschließlich diesen Faktoren und nicht demographischen, Labor- oder klinischen Variablen wie Geschlecht, Alter, BMI und Strahlentherapie zuzuschreiben
- $H_0^{(5)}$ : Die Variablen Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1 und ALS sowie die Zielvariablen Insulinresistenz und Betazell-Funktion unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Akromegalie-Patienten mit normalen und pathologischen Glucose-Plasmaspiegel sowie Patienten mit Diabetes Mellitus
- $H_0^{(6)}$ : Die Variablen Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1 und ALS assoziieren nicht signifikant weder zueinander noch zu den Zielvariablen Insulinresistenz und Betazell-Funktion
- $H_0^{(7)}$ : Die jeweilige Interaktion des Faktors Medikation mit den anderen Faktoren weisen auf die Zielvariablen keinen signifikanten Effekt auf
- $H_0^{(8)}$ : Die Indikatoren Minimum, Maximum, Mittelwert und AUC (:=Area under the Curve) der hGH, Insulin und BZ Verläufe weisen keine signifikante Zusammenhänge zu einigen anderen interessanten Parametern auf

Die formulierten Nullhypothesen  $H_0^{(1)} - H_0^{(3)}$  wurden mit einfaktoriellen multivariaten Varianzanalysen (MANOVAs) geprüft, bei denen Insulinresistenz und Betazell-Funktion als abhängige Variablen und Aktivität, Heilung oder Behandlung jeweils als Einflussfaktoren herangezogen waren. Zur Prüfung der Nullhypothese  $H_0^{(4)}$  müssten allerdings die interessierenden demographischen und Labor-Variablen als Kovariaten in die Varianzanalysen einbezogen werden. Die Hypothese  $H_0^{(5)}$  wurde ebenfalls mittels einer multivariaten Varianzanalyse geprüft, bei der neben Insulinresistenz und Betazell-Funktion auch Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1 und ALS als abhängige Variablen, wohingegen Glucose-Toleranz als unabhängige Variable (Einflussfaktor) zugrunde gelegt wurden. Zur Prüfung der Hypothesen  $H_0^{(6)}$  und  $H_0^{(8)}$  wurden die Spearman'sche Korrelationskoeffizienten verwendet. Es ist hier anzumerken, dass dem nichtparametrischen Spearman'schen Korrelationskoeffizienten der Vorzug gegenüber den parametrischen Pearson'schen Korrelationskoeffizienten gewährt wurde, weil wir über die Verteilungsformen der untersuchten Variablen keine rigide Annahmen geltend machen wollten. Zu Prüfung der Assoziation zwischen einer stetigen mit einer binären Variable wurde der Pearson'sche punktbiseriale Korrelationskoeffizient verwendet. Für die statistische Untersuchung der Interaktionen (Hypothese  $H_0^{(7)}$ ) des Faktors Medikation mit dem einen oder anderen Einflussfaktor wurden zweifaktorielle multivariate Varianzanalysen angewandt.

Zwecks besserer Approximation der mit den Varianzanalysen zusammenhängenden Normalitäts- und Homogenitätsbedingungen war es angebracht, die Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta vorher geeignet zu transformieren. Als passende Transformation zu einigen der Zielvariablen mit starken Streuungsunterschieden in den Gruppen hat sich die Ln-

Transformation erwiesen. Es ist allerdings hier anzumerken, dass Varianzanalysen im Prinzip robust gegenüber Abweichungen von den Normalitäts- und Homogenitätsbedingungen sind und Transformationen nur einen geringen Effekt in Richtung Effizienz nach sich ziehen können.

Um jenseits der Haupteffekte der untersuchten Einflussfaktoren auch die Effekte mancher Interaktionen, wie z.B. die Interaktion zwischen Medikation und Krankheitsaktivität oder Medikation und Heilungsstatus, auf die Insulinresistenz und die Betazell-Funktion zu untersuchen, wurden neben den einfaktoriellen Varianzanalysen zusätzlich zweifaktorielle Varianzanalysen durchgeführt.

Bei multivariaten Varianzanalysen wurde der Einfluss der Faktoren und/oder deren Interaktion - sofern er sich als signifikant erwies - auf die einzelnen Variablen (einfache Effekte) mit Hilfe der univariaten F-Tests auf Signifikanz untersucht.

Als Grenzwerte für Fehler 1. und 2. Art haben wir  $\alpha=0,05$  und  $\beta=0,20$  festgelegt. Während die Signifikanz der Haupteffekte der Einflussfaktoren bei den Varianzanalysen mit dem Fehler 0,05 getestet wurde, wurde zur Prüfung der einfachen Effekte (a-posteriori bzw. univariate F-Tests) ein kleineres Signifikanzniveau  $\alpha^*$  (Bonferroni-korrigiertes Alpha) zugrunde gelegt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse bezogen auf die primären Arbeitsziele**

Zu besserer Nachvollziehung der durch Prüfung der Hypothesen erzielten Ergebnisse werden in diesem Abschnitt auch einige deskriptive und explorative Statistiken in der Form von Tabellen und Diagrammen gezeigt. Die Tabellen beinhalten nicht nur die Zielvariablen

HOMA-R und HOMA-Beta sondern auch einige demographische, Labor- und klinische Variablen, um ein kompletteres Bild des Einflussgefüges der untersuchten Faktoren zu vermitteln.

**Tabelle 2:** Mittelwerte (Means), Standardfehler (SEMs) und Mediane der Zielvariablen und einiger demographischen und Laborparameter in den zwei Akromegaliestatus-Gruppen (inaktive Akromegalie: GH-Low  $\leq 0,30 \mu\text{g/l}$  vs. aktive Akromegalie: GH-Low  $> 0,30 \mu\text{g/l}$ )

### 3.1.1 Insulinresistenz und Betazell-Funktion unter dem Einfluss der Krankheitsaktivität

*[explorative und konfirmatorische Ergebnisse bezogen auf die Hypothesen  $H_0^{(1)}$  und  $H_0^{(4)}$ ]*

Den Effekt der Krankheitsaktivität auf die Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta sowie auf demographische, klinische und laborchemische Parameter stellt Tabelle 2 dar. Darin sind für die Patienten der jeweiligen Gruppe (inaktive vs. aktive Akromegalie) die Mittelwerte (Mean), deren Standardabweichung (bekannt als Standardfehler oder Standard Error of Mean

Variablen	inaktive Akromegalie				aktive Akromegalie			
	Mean	SEM	Median	N	Mean	SEM	Median	N
Alter	54,03	2,19	55,50	30	50,67	2,73	49,00	21
BMI	28,51	0,91	28,00	30	27,65	0,81	28,10	21
IGF-1	294,60	31,06	254,00	30	170,43	14,59	165,00	21
xULN2	1,07	0,10	0,96	30	0,60	0,05	0,61	21
hGH vor Beginn des OGTT	2,80	0,39	2,00	30	0,95	0,27	0,50	21
hGH nach 30' im OGTT	2,19	0,32	1,65	30	0,38	0,05	0,30	21
hGH nach 60' im OGTT	2,03	0,32	1,50	30	0,27	0,03	0,20	21
hGH nach 90' im OGTT	1,63	0,18	1,30	27	0,30	0,07	0,20	19
hGH nach 120' im OGTT	2,01	0,37	1,45	30	0,33	0,09	0,20	21
hGH nach 150' im OGTT	1,90	0,29	1,50	27	0,39	0,10	0,30	19
hGH nach 180' im OGTT	2,96	0,93	1,85	30	1,23	0,35	0,40	21
hGH_LOW	1,53	0,29	1,20	30	0,22	0,01	0,20	21
HbA1c	6,03	0,17	5,90	30	5,62	0,05	5,60	21
Acid labile subunit (ALS)	2153,21	134,93	1950,00	28	1618,37	120,61	1748,00	19
GH-bP (Grow Hormone binding protein)	1665,64	171,21	1678,00	25	2125,58	229,61	1905,00	19
C-Peptid	3,28	0,83	2,40	26	2,41	0,21	2,20	21
IGF-1 x IGF-bP3	5148,79	166,54	5187,50	28	4657,89	248,02	4430,00	19
IGF-1/IGF-bP3	5,23	0,33	5,10	28	3,67	0,28	3,66	19
Blutzucker vor Beginn des OGTT	98,77	3,63	96,50	30	87,76	2,24	89,00	21
Blutzucker nach 30' im OGTT	154,43	5,21	152,00	30	143,33	7,67	147,00	21
Blutzucker nach 60' im OGTT	167,50	9,74	162,00	30	145,24	11,16	153,00	21
Blutzucker nach 90' im OGTT	155,59	12,12	127,00	27	119,21	9,04	122,00	19
Blutzucker nach 120' im OGTT	131,30	11,96	105,00	30	98,43	5,68	95,00	21
Blutzucker nach 150' im OGTT	104,96	9,10	92,00	25	83,21	4,81	77,00	19
Blutzucker nach 180' im OGTT	94,96	7,24	87,00	28	69,67	4,39	62,00	21
Insulin vor Beginn des OGTT	12,13	1,30	10,00	30	11,71	1,09	12,00	21
Insulin nach 30' im OGTT	61,31	9,07	45,00	29	112,24	17,45	78,00	21
Insulin nach 60' im OGTT	86,31	9,42	78,00	29	137,38	18,21	127,00	21
Insulin nach 90' im OGTT	96,33	16,55	70,00	27	130,05	19,46	125,00	19
Insulin nach 120' im OGTT	82,17	15,66	43,00	29	78,52	12,83	58,00	21
Insulin nach 150' im OGTT	58,62	13,74	36,00	26	55,11	13,28	44,00	19
Insulin nach 180' im OGTT	38,55	7,83	25,00	29	31,52	6,65	18,00	21
HOMA-R	2,98	0,36	2,30	30	2,59	0,26	2,40	21
HOMA-Beta	147,45	18,28	129,60	30	206,42	29,45	161,50	21

(SEM) sowie die Mediane der Ziel- und Nebenzielparemeter eingetragen.

Aus den Tabellenwerten ist ersichtlich, dass weder die Mittelwerte noch die Mediane der Insulinresistenz (HOMA-R) nennenswerte Unterschiede zwischen Patienten mit aktiven und

solchen mit inaktiver Akromegalie aufweisen. Dagegen deuten die Mittelwerte (147.45 vs. 206.42) und Mediane (129.60 vs. 161.50) der Betazell-Funktion (HOMA-Beta) in den zwei Patientengruppen der Krankheitsaktivität auf bedeutende Unterschiede hin. In der Varianzanalyse mit HOMA-R und HOMA-Beta als abhängige Variablen und Krankheitsaktivität als unabhängige Variable (Einflussfaktor) zeigt sich (s. Tabelle 3) ein signifikanter Effekt der Krankheitsaktivität auf die Insulinresistenz (HOMA-R) und die Betazell-Funktion (HOMA-Beta) [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Krankheitsaktivität →  $F(2,48)=3.23$ ,  $p=0.048$ ], der aber hauptsächlich den Unterschieden von HOMA-Beta in den zwei Akromegalie-Gruppen zuzuschreiben ist (univariate F-tests,  $p < 0,05$ ). Somit kann man bei der Prüfung der Hypothese  $H_0^{(1)}$  fürs Erste von einem (zumindest auf dem nominalen Signifikanzniveau) signifikanten Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Betazell-Funktion sprechen.

Varianzanalyse zur Prüfung der Hypothese $H_0^{(1)}$						
51 cases accepted.						
EFFECT of ACROMEGALY ACTIVITY						
Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 0, N = 21 )						
Test Name	Value	Exact F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
Wilks	,88107	3,23969	2,00	48,00	,048	
-----						
Univariate F-tests with (1;49) D. F.						
Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
HOMA-R	,05257	7,59647	,05257	,15503	,33911	,563
HOMA-Beta	1,81675	21,42445	1,81675	,43723	4,15509	,047

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Varianzanalyse mit HOMA-R und HOMA-B als abhängige Variablen und Krankheitsaktivität (inaktive vs. aktive Akromegalie) als Einflussfaktor.

*Erläuterungen:*

*S, M: Parameter der Wilks-Verteilung*

*Value: Wert der Wilks-Verteilung*

*F: Wert der F-Verteilung zur Prüfung der signifikanten Unterschiede*

Es stellt sich jedoch die Frage, ob der festgestellte Effekt der Krankheitsaktivität auf HOMA-Beta einzig und allein dem Aktivitätsstatus der Akromegalie zuzuschreiben ist, oder ob dazu auch die Variablen Alter, Geschlecht, BMI und Strahlentherapiestatus einen relevanten - wenn nicht sogar den relevantesten - Beitrag leisten.

Während BMI eine signifikante Rangkorrelation zu HOMA-R aufweist (Tabelle 4), deuten interessanterweise die Spearman'schen Rang-Korrelationskoeffizienten vom Alter mit den primären Zielvariablen auf keine signifikanten Assoziationen hin. Ob Patienten mit oder ohne Strahlentherapie bzw. männlichen oder weiblichen Geschlechts sind, scheint dies wiederum keinen direkten und signifikanten Zusammenhang mit der Insulinresistenz (HOMA-R) und

der Betazell-Funktion (HOMA-Beta) zu haben, wie die Pearson'schen Punktbiserialen-Korrelationen zeigen.

<b>Assoziationen zwischen Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta und Kovariaten</b>		
<b><u>Rangkorrelationen zwischen stetigen Variablen (Spearman)</u></b>		
	ALTER	BMI
HOMA-R	,0801 N( 51) Sig ,577	,3727 N( 51) Sig ,007
HOMA-Beta	,0759 N( 51) Sig ,597	-,0585 N( 51) Sig ,683
<b><u>Punktbiserialen Korrelationen zwischen stetigen und binären Variablen (Pearson)</u></b>		
	SEX	RADIATION
HOMA-R	,0554 N( 51) Sig ,699	-,0458 N( 51) Sig ,749
HOMA-Beta	,1136 N( 51) Sig ,427	,0396 N( 51) Sig ,783

**Tabelle 4:** Korrelationskoeffizienten der stetigen Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta mit den stetigen Kovariaten Alter und BMI ermittelt nach Spearman und mit den binären Kovariaten Sex und Radiation ermittelt nach Pearson

Diese Beobachtungen leiten zu der Annahme, dass der festgestellte Effekt der Krankheitsaktivität auf die Zielvariablen durch BMI und die anderen Variablen (Alter, Geschlecht, und Strahlentherapiestatus) eventuell in Leidenschaft gezogen wird.

Um den Effekt der Krankheitsaktivität vom Einfluss all dieser Variablen (einzeln oder in Kombination mit anderen) zu bereinigen wurden nun letztere als Kovariaten in einer erneuten Applikation der Varianzanalyse zur Prüfung der Hypothese  $H_0^{(4)}$  einbezogen herangezogen (Tabelle 5).

Die applizierte Varianzanalyse mit Kovariaten (Kovarianzanalyse) ergab überraschenderweise im Kontrast zu der Varianzanalyse ohne Kovariaten keinen signifikanten Effekt der Krankheitsaktivität auf die Insulinresistenz und Betazell-Funktion [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von ACT\_AKRO  $\rightarrow F(2,44)=2.66, p=0.081$ ]. Dies führt zum Schluss, dass der vorherig festgestellte marginal-signifikanter Effekt der Krankheitsaktivität auf die

Betazell-Funktion nicht allein der Krankheitsaktivität, sondern auch manchen der betrachteten Kovariaten zuzuschreiben ist.

<b>Kovarianzanalyse zur Prüfung der Hypothese <math>H_0^{(1)}</math> und <math>H_0^{(4)}</math></b>							
51 cases accepted.							
<b>EFFECT of the covariates age, sex, bmi and radiation on HOMA-R and HOMA-Beta</b>							
<i>Dependent variable: HOMA-R</i>							(95% CI)
COVARIATE	B	Beta	Std. Err.	t-Value	Sig. of t	Lower	Upper
ALTER	,00248	,07726	,005	,544	,589	-,007	,012
BMI	,02712	,31074	,012	2,213	,032	,002	,052
SEX	,11824	,15240	,112	1,053	,298	-,108	,344
RAD_ID	-,00115	-,00122	,132	-,009	,993	-,267	,264
<i>Dependent variable: HOMA-Beta</i>							(95% CI)
COVARIATE	B	Beta	Std. Err.	t-Value	Sig. of t	Lower	Upper
ALTER	,00557	,09979	,008	,690	,494	-,011	,022
BMI	,00024	,00157	,022	,011	,991	-,044	,044
SEX	,13361	,09879	,199	,670	,506	-,268	,535
RAD_ID	,03660	,02230	,234	,156	,876	-,435	,508
-----							
<b>EFFECT of ACROMEGALY ACTIVITY</b>							
Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 0, N = 21)							
Test Name	Value	Exact F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F		
Wilks	,89189	2,66679	2,00	44,00	,081		
-----							
Univariate F-tests with (1;45) D. F.							
Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F	
HOMA_RT	,04226	6,62374	,04226	,14719	,28711	,595	
HOMA_BT	1,56930	20,91102	1,56930	,46469	3,37709	,073	

**Tabelle 5:** Ergebnisse der Kovarianzanalyse mit HOMA-R und HOMA-B als abhängige Variablen, Krankheitsaktivität (inaktive vs. aktive Akromegalie) als Einflussfaktor und Alter, BMI, Geschlecht und Radiation als Kovariaten.

*Erläuterungen:*

*Beta:* standardisierter Korrelationskoeffizient nach Normalisierung von Alter und HOMA-R

*CI:* Confidenz-Intervall, Lower und Upper entsprechend untere und obere Grenzen des CI

### 3.1.2 Insulinresistenz und Betazell-Funktion bei geheilten und nicht-geheilten Akromegalie-Patienten

*[explorative und konfirmatorische Ergebnisse bezogen auf die Hypothesen  $H_0^{(2)}$  und  $H_0^{(4)}$ ]*

Auch hier kann man mit Hilfe der deskriptiven Statistik (in diesem Fall Tabelle 6) einen Eindruck über die Einflusststruktur der Heilungsstatus auf die Insulinresistenz, die Betazell-Funktion und manche anderen Variablen gewinnen.

Ähnlich wie beim Aktivitätsstatus der Akromegalie scheint die Insulinresistenz auch vom Heilungsstatus nicht bemerkenswert beeinflusst zu sein, wohingegen die Betazell-Funktion auf relevante Unterschiede zwischen geheilten und nicht-geheilten Patienten hindeutet. Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Heilungsstatus als Einflussfaktor und HOMA-R und HOMA-Beta als abhängigen Variablen lieferte hierbei keinen signifikanten Effekt des Heilungsstatus auf die Zielvariablen [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Heilungsstatus →  $F(2,48)=1.13$ ,  $p=0.329$ ,  $p$ -values n.s.]. Auch nach Betrachtung von Alter, Geschlecht, BMI und Strahlentherapiestatus als Kovariaten in einer separaten Varianzanalyse haben sich keine signifikanten Effekte ergeben [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Heilungsstatus →  $F(2,44)=0.80$ ,  $p=0.454$ ,  $p$ -values n.s.].

Variablen	nicht geheilte Patienten				geheilte Patienten			
	Mean	SEM	Median	N	Mean	SEM	Median	N
Alter	53,65	2,74	55,00	23	51,82	2,18	51,50	28
BMI	28,74	1,12	27,76	23	27,68	0,69	28,22	28
IGF-1	322,09	38,26	288,00	23	178,89	12,60	173,50	28
xULN2	1,17	0,12	1,13	23	0,64	0,04	0,62	28
hGH vor Beginn des OGTT	3,20	0,47	2,10	23	1,09	0,21	0,90	28
hGH nach 30' im OGTT	2,50	0,39	1,90	23	0,58	0,10	0,40	28
hGH nach 60' im OGTT	2,37	0,39	1,70	23	0,43	0,07	0,30	28
hGH nach 90' im OGTT	1,91	0,21	1,70	20	0,44	0,07	0,25	26
hGH nach 120' im OGTT	2,37	0,45	1,70	23	0,45	0,08	0,25	28
hGH nach 150' im OGTT	2,30	0,35	1,75	20	0,49	0,08	0,30	26
hGH nach 180' im OGTT	3,60	1,19	2,20	23	1,14	0,27	0,60	28
hGH_LOW	1,80	0,36	1,20	23	0,33	0,04	0,20	28
HbA1c	6,07	0,22	5,90	23	5,69	0,06	5,60	28
Acid labile subunit (ALS)	2147,24	174,19	1857,00	21	1767,19	107,82	1774,00	26
GH-bP (Grow Hormone binding protein)	1502,33	196,92	1305,00	18	2114,81	184,17	1896,50	26
C-Peptid	2,55	0,41	2,00	19	3,13	0,73	2,20	28
IGF-1 x IGF-bP3	5152,05	196,40	5173,00	21	4787,42	203,77	4686,00	26
IGF-1/IGF-bP3	5,65	0,38	5,74	21	3,75	0,23	3,68	26
Blutzucker vor Beginn des OGTT	98,17	4,44	93,00	23	91,00	2,42	93,00	28
Blutzucker nach 30' im OGTT	148,65	5,65	149,00	23	150,86	6,67	151,50	28
Blutzucker nach 60' im OGTT	159,04	11,54	152,00	23	157,75	9,86	166,50	28
Blutzucker nach 90' im OGTT	155,05	14,97	127,00	20	129,42	9,05	125,00	26
Blutzucker nach 120' im OGTT	133,96	15,06	107,00	23	104,46	5,82	97,50	28
Blutzucker nach 150' im OGTT	107,44	12,24	90,50	18	87,35	4,40	84,50	26
Blutzucker nach 180' im OGTT	94,52	9,33	80,00	21	76,32	4,43	70,50	28
Insulin vor Beginn des OGTT	12,09	1,46	10,00	23	11,86	1,08	11,50	28
Insulin nach 30' im OGTT	56,96	9,05	43,00	22	102,93	14,66	78,00	28
Insulin nach 60' im OGTT	78,82	11,01	68,00	22	130,50	14,28	112,50	28
Insulin nach 90' im OGTT	74,55	11,64	55,50	20	137,73	19,13	120,00	26
Insulin nach 120' im OGTT	71,91	14,40	48,00	22	87,50	14,99	57,00	28
Insulin nach 150' im OGTT	59,68	17,87	36,00	19	55,27	10,65	41,00	26
Insulin nach 180' im OGTT	36,73	9,62	23,50	22	34,71	5,88	23,50	28
HOMA-R	3,00	0,44	2,30	23	2,68	0,25	2,45	28
HOMA-Beta	147,85	19,40	136,80	23	191,34	25,30	156,55	28

**Tabelle 6:** Mittelwerte (Means), Standardfehler (SEMs) und Mediane der Zielvariablen und einiger demographischen und Laborparameter in den zwei Patientengruppen (geheilte vs. nicht-geheilte Patienten) sowie in der ganzen Stichprobe

### 3.1.3 Insulinresistenz und Betazell-Funktion unter dem Einfluss der LA-Medikation

*[explorative und konfirmatorische Ergebnisse bezogen auf die Hypothesen  $H_0^{(3)}$  und  $H_0^{(4)}$ ]*

In den zwei vorherigen Abschnitten konnten wir nachweisen, dass die untersuchten Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta zwar von der Krankheitsaktivität beeinflusst werden, jedoch hat sich dieser Effekt als nicht so stark erwiesen. Folgerichtig, stellt sich nun die Frage, ob der andere vermutete Einflussfaktor, nämlich die Therapie mit Lanreotide, einen stärkeren Effekt auf die Zielvariablen auszuüben vermag. Auch hier lassen wir uns zuerst von den explorativen Statistiken in der nachstehenden Tabelle 7 behelfen.

Beim visuellen Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Lanreotid-Therapie (siehe Tabelle 7) lassen sich manche starke Unterschiede in den untersuchten Zielvariablen HOMA-R ( $2.55 \pm 0.22$  vs.  $3.32 \pm 0.53$ ) und HOMA-Beta ( $197.8 \pm 20.83$  vs.  $123.78 \pm 23.98$ ) feststellen.

**Tabelle 7:** Mittelwerte (Means), Standardfehler (SEMs) und Mediane der Zielvariablen und einiger

Variablen	keine LA-Medikation				LA-Medikation			
	Mean	SEM	Median	N	Mean	SEM	Median	N
Alter	50,91	2,23	51,00	33	55,83	2,51	58,00	18
BMI	27,70	0,83	27,75	33	29,00	0,93	28,31	18
IGF-1	219,15	28,07	179,00	33	288,06	27,53	262,50	18
xULN2	0,76	0,09	0,63	33	1,09	0,09	1,12	18
hGH vor Beginn des OGTT	1,18	0,30	0,60	33	1,93	0,30	1,45	18
hGH nach 30' im OGTT	1,18	0,30	0,60	33	1,93	0,30	1,45	18
hGH nach 60' im OGTT	1,00	0,29	0,30	33	1,87	0,31	1,50	18
hGH nach 90' im OGTT	0,74	0,16	0,30	29	1,67	0,22	1,50	17
hGH nach 120' im OGTT	1,17	0,36	0,30	33	1,58	0,23	1,40	18
hGH nach 150' im OGTT	1,13	0,29	0,40	29	1,51	0,24	1,40	17
hGH nach 180' im OGTT	2,55	0,88	1,00	33	1,70	0,25	1,60	18
hGH_LOW	0,83	0,27	0,20	33	1,29	0,22	1,10	18
HbA1c	5,61	0,05	5,60	33	6,32	0,27	6,10	18
Acid labile subunit (ALS)	1713,24	101,32	1754,00	29	2297,50	179,43	2054,00	18
GH-bP (Grow Hormone binding protein)	1947,69	183,72	1883,00	29	1702,93	217,16	1562,00	15
C-Peptid	2,56	0,24	2,20	33	3,67	1,48	2,20	14
IGF-1 x IGF-bP3	4693,86	172,66	4578,00	29	5363,56	225,40	5463,00	18
IGF-1/IGF-bP3	4,14	0,29	3,88	29	5,34	0,43	5,36	18
Blutzucker vor Beginn des OGTT	87,33	1,66	87,00	33	106,89	5,02	103,50	18
Blutzucker nach 30' im OGTT	144,49	5,80	146,00	33	159,72	6,16	156,50	18
Blutzucker nach 60' im OGTT	144,70	8,96	153,00	33	183,33	11,25	180,50	18
Blutzucker nach 90' im OGTT	124,55	8,51	123,00	29	167,88	15,69	152,00	17
Blutzucker nach 120' im OGTT	104,76	6,89	97,00	33	141,61	16,71	113,50	18
Blutzucker nach 150' im OGTT	90,35	6,79	82,00	29	105,67	10,45	99,00	15
Blutzucker nach 180' im OGTT	76,52	5,84	67,00	33	99,81	7,50	103,00	16
Insulin vor Beginn des OGTT	11,70	0,93	11,00	33	12,44	1,84	10,00	18
Insulin nach 30' im OGTT	104,58	12,38	83,00	33	40,24	8,11	35,00	17
Insulin nach 60' im OGTT	118,67	13,13	96,00	33	86,59	13,51	74,00	17
Insulin nach 90' im OGTT	112,21	16,90	75,00	29	106,94	19,40	84,00	17
Insulin nach 120' im OGTT	75,18	11,36	57,00	33	91,24	21,81	46,00	17
Insulin nach 150' im OGTT	52,31	9,78	36,00	29	65,88	20,76	39,00	16
Insulin nach 180' im OGTT	30,82	5,22	18,00	33	44,88	11,80	26,00	17
HOMA-R	2,55	0,22	2,30	33	3,32	0,53	2,35	18
HOMA-Beta	197,88	20,83	167,40	33	123,78	23,98	84,15	18

demographischen und Laborparameter in den zwei Medikationsgruppen (keine LA-Medikation vs. LA-Medikation)

Die konfirmatorische Untersuchung mittels einfaktorieller multivariater Varianzanalyse mit HOMA-R und HOMA-Beta als abhängige Variablen und Medikation als unabhängige Variable (Einflussfaktor) bestätigte die deskriptiv offenbarten Unterschiede und wies ebenfalls auf einen signifikanten Effekt der Medikation hin [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Medikation  $\rightarrow F(2,48)=9.87$ ,  $p<0.0001$ ]. Dieser Effekt ist jedoch ausschließlich den signifikanten Unterschieden in der Variable HOMA-Beta zwischen LA-behandelten und Nicht-LA-behandelten Patienten zuzuschreiben (univariate F-tests,  $p < \alpha^*$ , wobei  $\alpha^*$  das hierbei Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau ist).

Nach einer erneuten Anwendung der Varianzanalyse mit den Variablen Alter, Geschlecht, BMI und Strahlentherapiestatus als Kovariaten zur Prüfung der Frage, ob der festgestellte Medikationseffekt auch nach Bereinigung vermutlicher Kovariaten-Einflüsse bestehen würde, (Nullhypothese ( $H_0^{(4)}$ )) bestätigte sich das vorherige Ergebnis. Der Medikationseffekt auf die Zielvariablen blieb weiterhin signifikant [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Medikation  $\rightarrow F(2,44)=9.48$ ,  $p<0.0001$ ], und habe sich wie vorher ausschließlich auf die Variable HOMA-Beta signifikant bemerkbar gemacht (univariate F-tests,  $p < \alpha^*$ , wobei  $\alpha^*$  das hierbei Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau ist). Somit kann man hier mit Sicherheit sagen, dass die Lanreotide-Behandlung zu signifikant verschlechterten HOMA-Beta-Werten führt unabhängig von BMI, Alter, Geschlecht und Radiation.

### **3.2 Ergebnisse bezogen auf die sekundären Arbeitsziele**

#### **3.2.1 Einfluss der Glucose-Toleranz auf Ghbp, C-Peptid, HbAc1, IGF-1, ALS im Zusammenspiel mit Insulinresistenz und Betazell-Funktion**

*[explorative und konfirmatorische Ergebnisse bezogen auf die Hypothese  $H_0^{(5)}$ ]*

Auch wenn man zwischen Insulinresistenz und Glucose-Toleranz sowie zwischen Betazell-Funktion und Glucose-Toleranz definitionsgemäß eine gewisse Assoziation erwartet, ist es vom besonderen Interesse zu wissen, wie sich das Zusammenspiel zwischen Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1, ALS, Insulinresistenz und Betazell-Funktion innerhalb den in Tabelle 1 definierten drei Bereichen der Glucose-Toleranz aussieht.

Wie man aus der nachstehenden Tabelle 8 entnehmen kann, weisen Mittelwerte und Mediane einiger der hier betrachteten Variablen unverkennbare Unterschiede zwischen den drei Glucose-Toleranzbereichen auf und deshalb sollte man auch hier wissen, ob diese auch signifikant sind, zumal sicherlich die eine oder andere Abhängigkeit zwischen den Variablen zu erwarten ist.

In der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung des Faktoreffekts „Glucose-Toleranz“ auf Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1, ALS, Insulinresistenz und Betazell-Funktion (Prüfung der Hypothese  $H_0^{(5)}$ ) zeigte sich ein signifikanter Effekt [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Glucose-Toleranz  $\rightarrow F(14,84)=3.63$ ,  $p<0.0001$ ], der sich allerdings nur auf die

Variable HbA1c signifikant und auf die Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta marginal-signifikant bemerkbar machte (univariate F-tests,  $p < \alpha^*$ , wobei  $\alpha^*$  das hierbei Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau ist). Auf alle anderen Variablen war der Effekt der Glucose-Toleranzstatus nicht signifikant. Eine komplementäre Analyse in MANOVA mittels Kontrasttests zur exakten Lokalisation der Glucose-Toleranzbereichen mit signifikanten Unterschieden in den Variable HbA1c ergab, dass HbA1c bei Patienten mit Diabetes Mellitus signifikant höher als bei Patienten mit normalen oder pathologischen Glucose-Toleranz ist (Bonferroni post-hoc Kontrasttests,  $p < 0.05$ ).

Variablen	normaler GT-Spiegel				pathologischer GT-Spiegel				Diabetes Mellitus			
	Mean	SEM	Median	N	Mean	SEM	Median	N	Mean	SEM	Median	N
Alter	51,68	2,11	51,00	37	53,89	3,98	55,00	9	57,60	3,01	60,00	5
BMI	27,92	0,74	27,76	37	28,37	1,35	28,23	9	29,52	2,55	30,48	5
IGF-1	221,30	25,98	186,00	37	307,89	39,25	252,00	9	291,60	45,92	325,00	5
xULN2	0,78	0,08	0,66	37	1,15	0,15	1,00	9	1,14	0,18	1,26	5
hGH vor Beginn des OGTT	1,83	0,35	1,10	37	3,03	0,67	2,00	9	1,76	0,14	1,70	5
hGH nach 30' im OGTT	1,39	0,29	0,70	37	1,63	0,52	1,10	9	1,50	0,18	1,50	5
hGH nach 60' im OGTT	1,28	0,28	0,60	37	1,40	0,51	1,00	9	1,38	0,25	1,20	5
hGH nach 90' im OGTT	0,99	0,17	0,60	34	1,23	0,45	0,80	7	1,46	0,15	1,70	5
hGH nach 120' im OGTT	1,26	0,32	0,50	37	1,30	0,39	1,00	9	1,78	0,41	1,50	5
hGH nach 150' im OGTT	1,08	0,19	0,70	34	1,37	0,52	0,70	7	2,48	1,19	1,50	5
hGH nach 180' im OGTT	2,35	0,78	0,90	37	1,93	0,49	1,80	9	2,06	0,70	1,70	5
hGH_LOW	0,98	0,25	0,40	37	1,03	0,37	0,70	9	1,04	0,14	1,20	5
HbA1c	5,60	0,06	5,60	37	6,13	0,24	6,10	9	7,30	0,61	7,30	5
Acid labile subunit (ALS)	1837,91	107,72	1774,00	34	2312,25	333,24	2075,00	8	2010,40	250,40	2131,00	5
GH-bP (Grow Hormone binding protein)	1799,45	163,97	1678,00	33	2098,67	413,32	1633,50	6	2010,60	436,43	2239,00	5
C-Peptid	2,94	0,58	2,20	37	3,23	0,57	3,40	6	1,93	0,36	1,80	4
IGF-1 x IGF-bP3	4769,41	161,97	4620,00	34	5826,13	337,47	5705,50	8	4779,40	276,21	4843,00	5
IGF-1/IGF-bP3	4,20	0,26	3,86	34	5,42	0,75	5,38	8	5,96	0,79	6,35	5
Blutzucker vor Beginn des OGTT	87,81	1,60	88,00	37	102,44	2,96	104,00	9	127,00	13,29	116,00	5
Blutzucker nach 30' im OGTT	141,60	4,59	146,00	37	169,78	9,80	173,00	9	175,20	16,61	164,00	5
Blutzucker nach 60' im OGTT	138,95	7,19	141,00	37	194,89	12,51	195,00	9	236,00	15,17	224,00	5
Blutzucker nach 90' im OGTT	113,18	5,17	111,00	34	188,57	3,83	193,00	7	259,60	11,62	251,00	5
Blutzucker nach 120' im OGTT	90,97	3,17	91,00	37	156,00	8,06	148,00	9	247,20	22,16	246,00	5
Blutzucker nach 150' im OGTT	82,24	3,31	79,50	34	118,71	12,31	110,00	7	192,67	31,48	191,00	3
Blutzucker nach 180' im OGTT	76,00	3,76	74,00	37	94,11	12,29	86,00	9	154,33	35,35	121,00	3
Insulin vor Beginn des OGTT	10,97	0,83	10,00	37	16,67	3,15	14,00	9	10,80	2,08	10,00	5
Insulin nach 30' im OGTT	93,70	11,33	78,00	37	70,38	23,18	56,50	8	21,00	4,97	22,00	5
Insulin nach 60' im OGTT	113,65	12,05	96,00	37	120,88	20,95	124,00	8	43,20	8,97	54,00	5
Insulin nach 90' im OGTT	106,12	14,43	79,00	34	164,86	36,91	158,00	7	62,00	22,93	41,00	5
Insulin nach 120' im OGTT	66,14	10,49	48,00	37	146,50	28,72	124,00	8	82,60	40,72	41,00	5
Insulin nach 150' im OGTT	43,42	8,55	25,00	33	91,00	13,48	85,00	7	100,20	61,11	38,00	5
Insulin nach 180' im OGTT	29,46	4,89	16,00	37	42,50	9,65	31,00	8	70,00	34,71	31,00	5
HOMA-R	2,40	0,19	2,20	37	4,18	0,81	3,30	9	3,50	1,03	2,30	5
HOMA-Beta	187,57	19,84	151,60	37	165,48	38,03	170,40	9	65,78	13,90	54,20	5

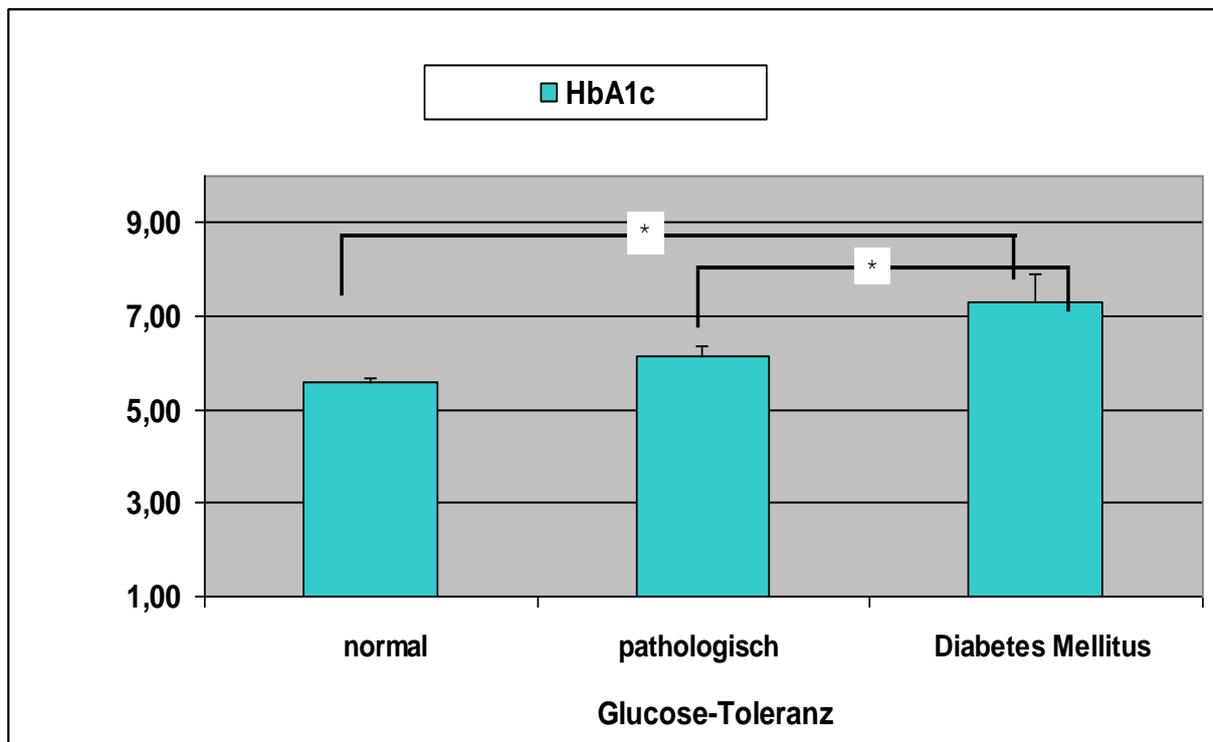
**Tabelle 8:** Mittelwerte (Means), Standardfehler (SEMs) und Mediane der Zielvariablen und einiger demographischen und Laborparameter in den drei Patientengruppen (Patienten mit normalen Glucose-Spiegel, Patienten mit pathologischem Glukose-Spiegel, Patienten mit Diabetes mellitus)

Die Insulinresistenz wiederum unterscheidet sich signifikant nur zwischen normalem und pathologischem Glucose-Toleranzspiegel (mean  $\pm$  SEM of HOMA-R:  $2.40 \pm 0.19$  bei normalem vs.  $4.18 \pm 0.81$  bei pathologischem Toleranzspiegel), während sich Betazell-Funktion nur zwischen normaler Glucose-Toleranz und Diabetes Mellitus signifikante

Unterschiede aufweist (Bonferroni post-hoc Kontrasttests,  $p < 0.05$ ). In diesen extremen Bereichen betragen Mittelwerte (Mean) und Standardfehler (SEM) der Betazell-Funktion  $187.57 \pm 19.84$  vs.  $65.78 \pm 13.90$ .

Nachstehende Abbildung 1 veranschaulicht die festgestellten signifikanten Unterschiede der Variable HbA1c in den drei Glucose-Toleranzbereichen.

**Abbildung 1:** Balkendiagramm mit den Mittelwerten und Standardfehlern (SEM's) von HbA1c in den drei Bereichen der Glucose-Torenz. „ \* „ deuten auf statistische Signifikanz hin (Post-Hoc Tests in MANOVA,  $p < \alpha^*$ , wobei  $\alpha^*$  das hierbei Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau ist.



### 3.2.2 Untersuchung möglicher Assoziationen zwischen Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1 und ALS zu Insulinresistenz und Betazell-Funktion und zueinander

*[explorative Untersuchungen bezogen auf die Hypothese  $H_0^{(6)}$ ]*

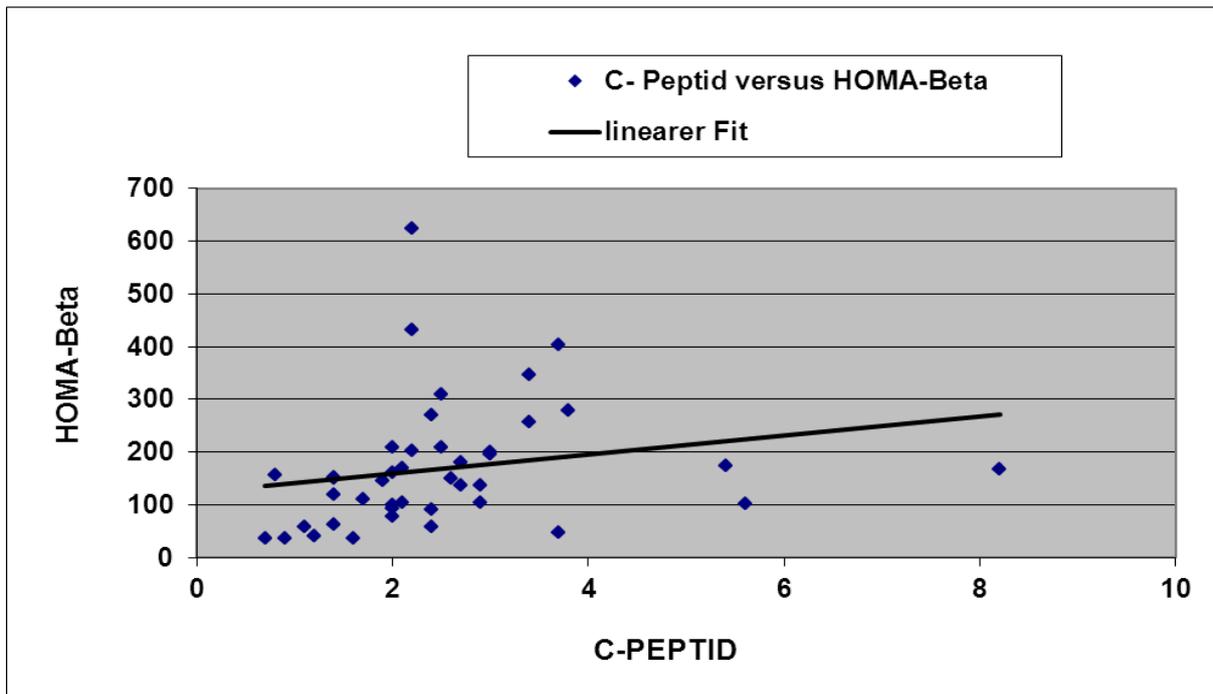
In der nachstehenden Tabelle 9 können wir die Korrelationen zwischen Ghbp, C-Peptide, HbAc1, IGF-1, ALS, Insulinresistenz und Betazell-Funktion sehen. Ghbp und C-Peptid korrelieren positiv und signifikant mit der Zielvariable HOMA-R ( $\tau=0.4329$ ,  $p=0.003$  bzw.  $\tau=0.5967$ ,  $p<0.0001$ ), wobei C-Peptid auch mit HOMA-Beta in engem (aber auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau nur marginal-signifikanten) positiven Zusammenhang ( $\tau=0.3503$ ,  $p=0.016$ ) steht. HOMA-R weist auch auf eine starke (signifikante) Korrelation zu HOMA-Beta ( $\tau=0.3746$ ,  $p<0.0001$ ) hin, womit den Einsatz

varianzanalytischer Modelle zur Signifikanzprüfung der Einflussfaktoren ebenfalls als durchaus berechtigt angesehen werden kann.

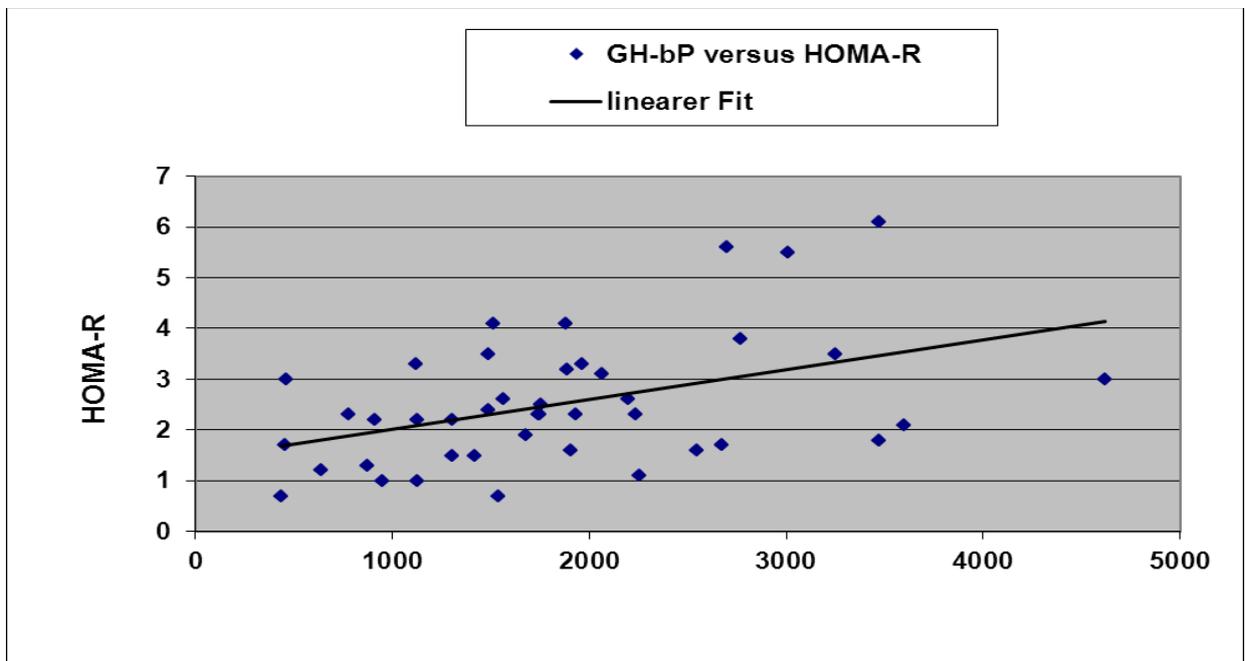
	Ghbp	C-Peptid	HbA1c	IGF-1	ALS	HOMA-R
<b>C-Peptid</b>	,3309 N( 42) P=,032					
<b>HbA1c</b>	,0062 N( 44) P=,968	,1760 N( 47) P=,237				
<b>IGF-1</b>	-,1374 N( 44) P=,374	,1306 N( 47) P=,382	,2297 N( 51) P=,105			
<b>ALS</b>	,0632 N( 44) P=,684	-,1869 N( 43) P=,230	,0896 N( 47) P=,549	,2903 N( 47) P=,048		
<b>HOMA-R</b>	,4329 N( 44) P=,003	,5967 N( 47) P=,000	,2148 N( 51) P=,130	,2549 N( 51) P=,071	,1314 N( 47) P=,379	
<b>HOMA-Beta</b>	,2166 N( 44) P=,158	,3503 N( 47) P=,016	-,2734 N( 51) P=,052	-,1977 N( 51) P=,164	,0568 N( 47) P=,704	,3746 N( 51) P=,007

**Tabelle 9:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\tau_{ij}$ ) und entsprechende P-Werte beim Testen der Hypothese  $H_0: \tau_{ij} = 0$  vs.  $H_1: \tau_{ij} \neq 0$

Eine gute Veranschaulichung des korrelativen Zusammenhangs zwischen Ghbp und HOMA-R sowie zwischen C-Peptid und HOMA-Beta bieten die Abbildungen 2 und 3, bei denen auch der lineare Trend aufgezeichnet wurde.



**Abbildung 2:** Streudiagramm zwischen den GH-bP und HOMA-R Konzentrationen mit additiver Darstellung des linearen Trends (linearer Fit)



**Abbildung 3:** Streudiagramm zwischen den C-Peptid und HOMA-Beta - Konzentrationen mit additiver Darstellung des linearen Trends (linearer Fit)

### **3.2.3 Prüfung des Interaktionseffektes von „Medikation x Krankheitsaktivität“, oder „Medikation x Heilungsstatus“ oder „Medikation x Glucose-Toleranz“ auf die Zielvariablen HOMA-R und HOMA-Beta [Hypothese $H_0^{(7)}$ ]**

Eine Übersicht der Patientenverteilung in den verschiedenen Kombinationsstufen der Medikation mit den Einflussfaktoren Krankheitsaktivität, Heilungsstatus und Glucose-Toleranz bietet Tabelle 10 an. Es fällt auf, dass die zwei pathologischen Zustände der Glucose-Toleranz sehr dünn besetzt sind.

Anwendung einer MANOVA auf die Zielvariablen unter gleichzeitiger Betrachtung der zwei Einflussfaktoren „Medikation“ und „Heilungsstatus“ zeigte keinen signifikanten Interaktionseffekt der Faktoren [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Medikation x Heilungsstatus  $\rightarrow F(2,46)=2.02$ ,  $p=0.144$ , p-value n.s.].

Nach Zusammenfassung der zwei pathologischen Zustände der Glucose-Toleranz in einen Zustand und Anwendung einer MANOVA unter dem gleichzeitigen Einfluss der Faktoren „Medikation“ und „neuer Glucose-Toleranzstatus“ ergab sich ebenfalls kein signifikanter Interaktionseffekt der Faktoren auf die Zielvariablen [Wilks multivariater Signifikanztest: Effekt von Medikation x Heilungsstatus  $\rightarrow F(2,46)=0.35$ ,  $p=0.701$ , p-value n.s.]. Die Faktoren allerdings zeigten einzeln betrachtet signifikante Effekte auf die Zielvariablen, wobei ähnlich wie bereits im Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 berichtet wurde, der Effekt von Medikation nur auf HOMA-Beta signifikant gefallen ist ( $p=0.020$ ), während der Effekt von neuem Glucose-Toleranzstatus nur auf HOMA-R ( $p=0.011$ ) Signifikanz aufgewiesen hat.

		Medikation		Zeilensumme (abs.)
		keine LA-Med	LA-Med	Zeilensumme (rel.)
Karnkheitsaktivität	inaktive Akromegalie (0)	13 25,5	17 33,3	30 58,8
	aktive Akromegalie (1)	20 39,2	1 2,0	21 41,2
	<i>Spaltensumme abs.</i>	33	18	51
	<i>Spaltensumme rel.</i>	64,7	35,3	100
Heilungsstatus	nicht geheilt (0)	10 19,6	13 25,5	23 45,1
	geheilt (1)	23 45,1	5 9,8	28 54,9
	<i>Spaltensumme abs.</i>	33	18	51
	<i>Spaltensumme rel.</i>	64,7	35,3	100
Glucose-Toleranzstatus	normal (0)	27 52,9	10 19,6	37 72,5
	pathologisch (1)	5 9,8	4 7,8	9 17,6
	Diabetes Mellitus (DM) (2)	1 2,0	4 7,8	5 9,8
	<i>Spaltensumme abs.</i>	33	18	51
<i>Spaltensumme rel.</i>	64,7	35,3	100	
neuer Glucose-Toleranzstatus	normal (0)	27 52,9	10 19,6	37 72,5
	pathologisch oder DM (1)	6 11,8	8 15,7	14 27,5
	<i>Spaltensumme abs.</i>	33	18	51
	<i>Spaltensumme rel.</i>	64,7	35,3	100

**Tabelle 10:** Absolute und relative Häufigkeiten der beobachteten Patienten in den unterschiedlichen Stufenkombinationen der Einflussfaktoren.

### 3.2.4 Prüfung der Assoziationen der Indikatoren Minimum, Maximum, AUC (Area under the Curve) und Mean der hGH-, Insulin- und BZ-Verläufe zu den Zielvariablen und einigen anderen interessanten Parametern [Hypothese $H_0^{(8)}$ ]

Es zeigte sich (Tabelle 11), dass in der gesamten Patientenpopulation die Indikatoren von Insulin (Messungen über jeweils 7 aufeinanderfolgenden 30-minütigen Abständen) einen

<b>. Ganze Patientenpopulation</b>						
	<b>IGFBP3</b>	<b>C_Peptid</b>	<b>HbA1c</b>	<b>BMI</b>	<b>IGF-1</b>	<b>ALS</b>
<b>hGH-MIN</b>	,1369 N( 47) P=0,359	-,0257 N( 47) P=0,864	,1271 N( 51) P=0,374	-,0402 N( 51) P=0,780	,4671 N( 51) P=0,001	,3167 N( 47) P=0,030
<b>hGH-MAX</b>	,3406 N( 47) P=0,019	-,2530 N( 47) P=0,086	-,0589 N( 51) P=0,682	-,0913 N( 51) P=0,524	,4117 N( 51) P=0,003	,3527 N( 47) P=0,015
<b>hGH-AUC</b>	,3030 N( 44) P=0,046	-,1293 N( 42) P=0,415	,0622 N( 45) P=0,685	-,0391 N( 45) P=0,799	,5284 N( 45) P=0,000	,3589 N( 44) P=0,017
<b>hGH-MEAN</b>	,2653 N( 47) P=0,072	-,2079 N( 47) P=0,161	,0250 N( 51) P=0,862	-,0507 N( 51) P=0,724	,4969 N( 51) P=0,000	,3527 N( 47) P=0,015
<b>INS-MIN</b>	,0002 N( 47) P=0,999	,6383 N( 47) P=0,000	,1670 N( 51) P=0,242	,3502 N( 51) P=0,012	,1044 N( 51) P=0,466	,1416 N( 47) P=0,342
<b>INS-MAX</b>	-,0054 N( 47) P=0,971	,4070 N( 47) P=0,005	-,1831 N( 51) P=0,198	,1230 N( 51) P=0,390	-,1347 N( 51) P=0,346	,1378 N( 47) P=0,356
<b>INS-AUC</b>	,0125 N( 44) P=0,936	,5423 N( 42) P=0,000	-,1063 N( 45) P=0,487	,0630 N( 45) P=0,681	-,1091 N( 45) P=0,476	,1632 N( 44) P=0,290
<b>INS-MEAN</b>	-,0589 N( 47) P=0,694	,5664 N( 47) P=0,000	-,0735 N( 51) P=0,608	,1010 N( 51) P=0,481	-,1118 N( 51) P=0,435	,1341 N( 47) P=0,369
<b>BZ-MIN</b>	,1303 N( 47) P=0,383	,2453 N( 47) P=0,097	,5900 N( 51) P=0,000	,2747 N( 51) P=0,051	,3639 N( 51) P=0,009	,1635 N( 47) P=0,272
<b>BZ-MAX</b>	,1067 N( 47) P=0,475	,1574 N( 47) P=0,291	,3997 N( 51) P=0,004	,3196 N( 51) P=0,022	,3547 N( 51) P=0,011	,0036 N( 47) P=0,981
<b>BZ-AUC</b>	,2327 N( 43) P=0,133	,2122 N( 42) P=0,177	,4111 N( 44) P=0,006	,2570 N( 44) P=0,092	,3494 N( 44) P=0,020	,2228 N( 43) P=0,151
<b>BZ-MEAN</b>	,1330 N( 47) P=0,373	,2141 N( 47) P=0,148	,4526 N( 51) P=0,001	,2935 N( 51) P=0,037	,3793 N( 51) P=0,006	,1263 N( 47) P=0,397

**Tabelle 11:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\tau_{ij}$ ) in der ganzen Stichprobenpopulation zwischen Verlaufsindikatoren von hGH, Insulin und BZ und manchen sekundären Zielvariablen sowie entsprechende P-Werte beim Testen der Hypothese  $H_0: \tau_{ij} = 0$  vs.  $H_1: \tau_{ij} \neq 0$

signifikant-positiven Zusammenhang mit C-Peptid, die Indikatoren von Blutzucker (BZ) einen signifikant-positiven mit HbA1c und die Indikatoren von hGH einen signifikant-positiven Zusammenhang mit dem IGF-1 aufweisen (Spearman Correlation Coefficients,  $p < \alpha^*$ , wobei  $\alpha^*$  Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau ist). Andere Assoziationen erreichten auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau keine Signifikanz.

Nach Partitionierung der Patienten-Stichprobenpopulation in zwei Subpopulationen (Patienten mit vs. ohne LA-Medikation) weisen die Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (Tabellen 12 und 13) auf ähnliche Assoziationsstrukturen wie in der gesamten Population hin.

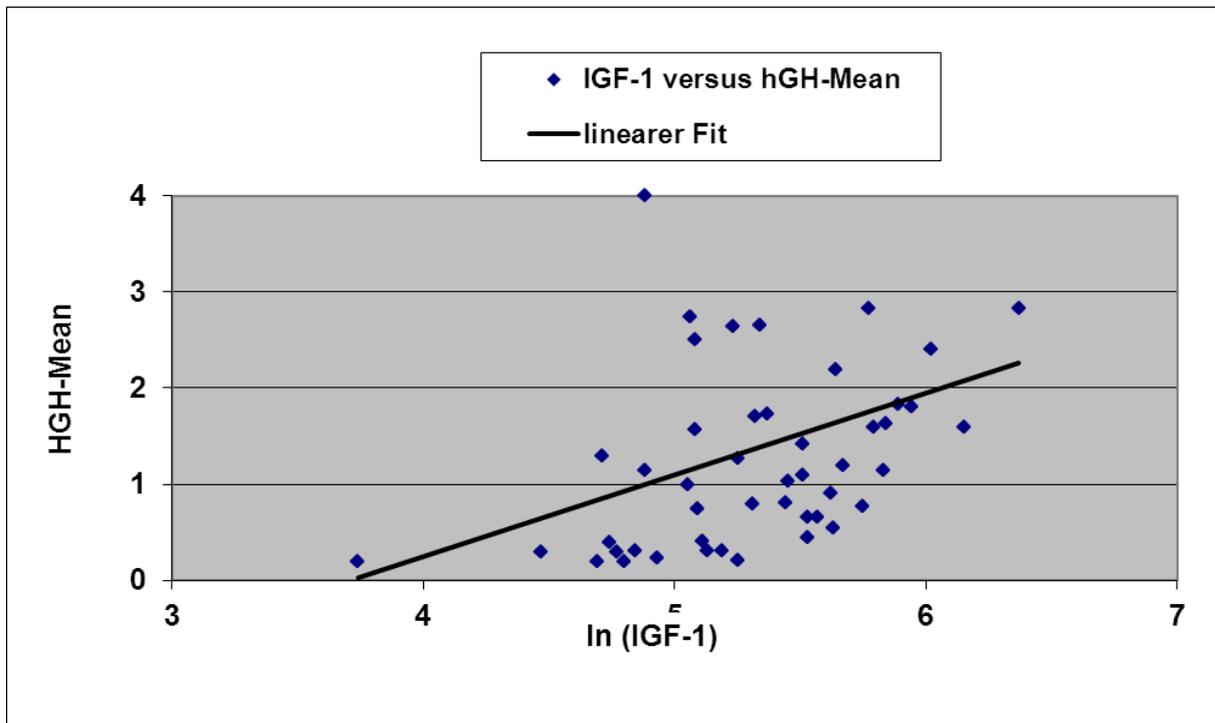
<b>Gruppe der nicht-LA-medizierten Patienten</b>						
	<b>IGFBP3</b>	<b>C-Peptid</b>	<b>HbA1c</b>	<b>BMI</b>	<b>IGF-1</b>	<b>ALS</b>
<b>hGH-MIN</b>	-,0127 N( 29) P=0,948	,0850 N( 33) P=0,638	-,1755 N( 33) P=0,329	-,1467 N( 33) P=0,415	,4714 N( 33) P=0, <b>006</b>	,2071 N( 29) P=0,281
<b>hGH-MAX</b>	,3284 N( 29) P=0,082	-,2312 N( 33) P=0,195	-,1493 N( 33) P=0,407	-,1384 N( 33) P=0,442	,4981 N( 33) P=0, <b>003</b>	,4087 N( 29) P=0, <b>028</b>
<b>hGH-AUC</b>	,2640 N( 28) P=0,175	-,0049 N( 29) P=0,980	-,1422 N( 29) P=0,462	-,2246 N( 29) P=0,241	,5510 N( 29) P=0, <b>002</b>	,3549 N( 28) P=0,064
<b>hGH-MEAN</b>	,2396 N( 29) P=0,211	-,1371 N( 33) P=0,447	-,1739 N( 33) P=0,333	-,1664 N( 33) P=0,355	,5551 N( 33) P=0, <b>001</b>	,3665 N( 29) P=0,051
<b>INS-MIN</b>	-,2162 N( 29) P=0,260	,5852 N( 33) P=0, <b>000</b>	,0285 N( 33) P=0,875	,3597 N( 33) P=0, <b>040</b>	-,0471 N( 33) P=0,795	-,0057 N( 29) P=0,977
<b>INS-MAX</b>	-,2520 N( 29) P=0,187	,2702 N( 33) P=0,128	-,3165 N( 33) P=0,073	,1307 N( 33) P=0,468	-,2805 N( 33) P=0,114	,0452 N( 29) P=0,816
<b>INS-AUC</b>	-,2992 N( 28) P=0,122	,3786 N( 29) P=0, <b>043</b>	-,2116 N( 29) P=0,270	,0665 N( 29) P=0,732	-,2795 N( 29) P=0,142	,0148 N( 28) P=0,940
<b>INS-MEAN</b>	-,3212 N( 29) P=0,089	,4554 N( 33) P=0, <b>008</b>	-,1206 N( 33) P=0,504	,0944 N( 33) P=0,601	-,2856 N( 33) P=0,107	,0241 N( 29) P=0,901
<b>BZ-MIN</b>	-,0316 N( 29) P=0,871	,5375 N( 33) P=0, <b>001</b>	,3588 N( 33) P=0,040	,3768 N( 33) P=0, <b>031</b>	,2343 N( 33) P=0,189	-,0843 N( 29) P=0,664
<b>BZ-MAX</b>	,1286 N( 29) P=0,506	,3020 N( 33) P=0,088	,0965 N( 33) P=0,593	,4482 N( 33) P=0, <b>009</b>	,3135 N( 33) P=0,076	-,0641 N( 29) P=0,741
<b>BZ-AUC</b>	,1768 N( 28) P=0,368	,3455 N( 29) P=0,066	,0951 N( 29) P=0,624	,3774 N( 29) P=0, <b>044</b>	,3119 N( 29) P=0,100	,0673 N( 28) P=0,734
<b>BZ-MEAN</b>	,0670 N( 29) P=0,730	,4238 N( 33) P=0, <b>014</b>	,0888 N( 33) P=0,623	,4153 N( 33) P=0, <b>016</b>	,2967 N( 33) P=0,094	,0392 N( 29) P=0,840

**Tabelle 12:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\tau_{ij}$ ) unter den nicht LA-behandelten Patienten

<b>Gruppe der LA-medizierten Patienten</b>						
	<b>IGFBP3</b>	<b>C-Peptid</b>	<b>HbA1c</b>	<b>BMI</b>	<b>IGF-1</b>	<b>ALS</b>
<b>hGH-MIN</b>	,1499 N( 18) P=0,553	-,1359 N( 14) P=0,643	,0399 N( 18) P=0,875	-,0083 N( 18) P=0,974	,3330 N( 18) P=0,177	,0290 N( 18) P=0,909
<b>hGH-MAX</b>	,2838 N( 18) P=0,254	-,3068 N( 14) P=0,286	,0648 N( 18) P=0,798	,1367 N( 18) P=0,589	,4184 N( 18) P=0,084	,1781 N( 18) P=0,479
<b>hGH-AUC</b>	,2529 N( 16) P=0,345	-,3554 N( 13) P=0,233	,0869 N( 16) P=0,749	,0824 N( 16) P=0,762	,4500 N( 16) P=0,080	,1588 N( 16) P=0,557
<b>hGH-MEAN</b>	,1972 N( 18) P=0,433	-,3414 N( 14) P=0,232	,1112 N( 18) P=0,661	,0898 N( 18) P=0,723	,4533 N( 18) P=0,059	,1033 N( 18) P=0,683
<b>INS-MIN</b>	,3456 N( 18) P=0,160	,8219 N( 14) P=0,000	,3829 N( 18) P=0,117	,3828 N( 18) P=0,117	,5494 N( 18) P=0,018	,3901 N( 18) P=0,110
<b>INS-MAX</b>	,1848 N( 18) P=0,463	,6251 N( 14) P=0,017	-,1448 N( 18) P=0,567	,0578 N( 18) P=0,820	,0661 N( 18) P=0,794	,2633 N( 18) P=0,291
<b>INS-AUC</b>	,4794 N( 16) P=0,060	,7328 N( 13) P=0,004	,0029 N( 16) P=0,991	,0500 N( 16) P=0,854	,2559 N( 16) P=0,339	,5147 N( 16) P=0,041
<b>INS-MEAN</b>	,2901 N( 18) P=0,243	,7166 N( 14) P=0,004	-,0471 N( 18) P=0,853	,0795 N( 18) P=0,754	,3056 N( 18) P=0,217	,3655 N( 18) P=0,136
<b>BZ_MIN</b>	-,1269 N( 18) P=0,616	-,1806 N( 14) P=0,537	,6873 N( 18) P=0,002	-,0382 N( 18) P=0,880	,1971 N( 18) P=0,433	,0960 N( 18) P=0,705
<b>BZ-MAX</b>	-,3294 N( 18) P=0,182	-,0397 N( 14) P=0,893	,5620 N( 18) P=0,015	-,0960 N( 18) P=0,705	,2334 N( 18) P=0,351	-,2788 N( 18) P=0,263
<b>BZ-AUC</b>	-,0607 N( 15) P=0,830	,0248 N( 13) P=0,936	,6679 N( 15) P=0,007	-,2857 N( 15) P=0,302	,1821 N( 15) P=0,516	,2036 N( 15) P=0,467
<b>BZ-MEAN</b>	-,2054 N( 18) P=0,414	-,0419 N( 14) P=0,887	,6553 N( 18) P=0,003	-,1496 N( 18) P=0,553	,3395 N( 18) P=0,168	-,1393 N( 18) P=0,581

**Tabelle 13:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\tau_{ij}$ ) unter den LA-behandelten Patienten. Die entsprechenden P-Werte in dieser und der vorherigen Tabelle ergeben bei der jeweiligen Testung der Hypothese  $H_0: \tau_{ij} = 0$  vs.  $H_1: \tau_{ij} \neq 0$

Abbildung 4 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen IGF-1 und dem Verlaufsmittelwert des hGH-Plasmaspiegels innerhalb des 3 Stunden Intervalls in der gesamten Patientenpopulation und zeigt zudem den linearen Fit der Punktwolke. Der ermittelte Spearman'sche Korrelationskoeffizient ( $\tau=0.4969$ ;  $p < 0.0001$ , s. Tabelle 11) deutet



auf eine strenge positive Assoziation hin, was durch die Fitgerade eindrucksvoll wiedergegeben wird.

**Abbildung 4:** Streudiagramm zwischen den logarithmierten Werten von IGF-1 und den Mittelwerten des hGH-Plasmaspiegels innerhalb des 3 Stunden Intervalls, sowie Darstellung des linearen Trends (linearer Fit)

### 3.3 Prädiktive power der Einflussfaktoren auf HOMA-R und HOMA-Beta

Abseits der primären und sekundären Ziele der Arbeit wollten wir zum Schluss der Frage nachgehen, ob und wie gut HOMA-R und HOMA-Beta durch manche Erklärungsvariablen, worunter sicherlich die Einflussfaktoren Krankheitsaktivität, Heilungsstatus, Medikation und Glucose-Toleranz einzubeziehen sind, vorhersagen lassen.

Nach Anwendung zweier multipler linearen Regressionen, in denen jeweils HOMA-R und HOMA-Beta als abhängige Variable und Krankheitsaktivität, Heilungsstatus, Medikation, Glucose-Toleranz, Alter, Geschlecht und BMI als unabhängige (Erklärungs- oder Prädiktions-) Variablen herangezogen wurden, habe sich Folgendes herausgestellt: die Varianz von HOMA-R und HOMA-Beta (s. Tabelle 14) lässt sich über die ausgewählten Prädiktionsvariablen und lineare Regressionsmodelle nur zu einem geringen Teil erklären (18.4% bei HOMA-R und 23.2% bei HOMA-Beta). Bei der Zielvariable HOMA-R tragen zu ihrer Varianzerklärung am ehesten BMI und der Faktor Glucose-Toleranz) bei, wohingegen die Varianz von HOMA-Beta größtenteils durch die Faktoren Medikation und Glucose-Toleranz erklärt wird. Es ist jedoch anzumerken, dass sich die Wahl linearer Regressionsmodelle zur Approximation der Abhängigkeit zwischen den untersuchten

Variablen als nicht optimal erwiesen hat, was auch die Signifikanzen der F-Werte bei Prüfung der Linearitäts-Hypothese andeuten.

## Multiple lineare Regressionen

*Erklärungsvariablen:* Krh-Aktivität, BMI, Alter, sex, Gluc-Toleranz, Medikation, Heilungsstatus

### A) Dependent Variable: HOMA-R

		Analysis of Variance			
Multiple R	,42941				
R <sup>2</sup> (=erkl. Varianz)	,18439		DF	Sum of Squares	Mean Square
Adjusted R <sup>2</sup>	,15041	Regression	2	1,41044	,70522
Standard Error	,36051	Residual	48	6,23861	,12997

Linearitäts-Hypothese →  $F(2,48) = 5,42596$ , Signif F = **,0075**

### Variables in the Equation

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
BMI	,024918	,011438	,285554	2,179	,0343
Gluc-Toleranz	,172577	,077426	,292156	2,229	,0305
(Constant)	,494244	,324253		1,524	,1340

### Variables not in the Equation

Variable	Beta In	Partial	Min Toler	T	Sig T
Alter	,064612	,070614	,968558	,485	,6297
Sex	,126334	,139440	,985188	,965	,3393
Heilungsstatus	,067806	,072045	,920778	,495	,6228
Medikation	,047214	,049013	,878917	,336	,7381
Krh-Aktivität	,032979	,034832	,908117	,239	,8122

### B) Dependent Variable: HOMA-Beta

		Analysis of Variance			
Multiple R	,48196				
R <sup>2</sup> (=erkl. Varianz)	,23228		DF	Sum of Squares	Mean Square
Adjusted R <sup>2</sup>	,20029	Regression	2	5,39852	2,69926
Standard Error	,60969	Residual	48	17,84268	,37172

Linearitäts-Hypothese →  $F(2,48) = 7,26149$ , Signif F = **,0018**

### Variables in the Equation

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Gluc-Toleranz	-,283065	,138014	-,274912	-2,051	,0457
Medikation	-,445141	,189344	-,315121	-2,351	,0229
(Constant)	5,197771	,110097		47,211	,0000

### Variables not in the Equation

Variable	Beta In	Partial	Min Toler	T	Sig T
BMI	,050137	,056543	,878917	,388	,6996
Alter	,185271	,206511	,868735	1,447	,1545
Sex	,150587	,169563	,869306	1,180	,2441
Heilungsstatus	-,032429	-,033476	,783869	-,230	,8194
Krh-Aktivität	,043710	,041712	,680897	,286	,7760

**Tabelle 14:** Multiple lineare Regressionen zu Ermittlung der prädiktiven Power der Einflussfaktoren und manch demographischer und klinischer Parameter auf HOMA-R und HOMA-Beta

*Erläuterungen:*

$R^2$  : Anteil der Varianz der Zielvariable, der sich durch Prädiktoren erklären lässt

*Variables in the Equation:* für Zielvariablen relevante Prädiktoren

*Variables not in the Equation:* für Zielvariablen weniger relevante Prädiktoren

SE B: Standardfehler von B

Beta: auf die (0,1)-Normalverteilung transformierter (normierter) B-Koeffizient

T: Beta/SE B

(Constant): unbekannte Konstante, welche zur Varianz der Zielvariablen (HOMA-R und HOMA-Beta) beiträgt

Beta In: "Beta In" entspricht dem Beta-Koeffizienten der Variablen, die nicht zur Erklärung der Varianz der Zielvariablen beitragen und aus dem Regressionsmodell ausgeschlossen wurden.

Assoziationsanalysen mittels nichtlinearer statt der hier applizierten linearen multiplen Regressionen hätten eventuell bessere Prädiktionsergebnisse ans Licht gebracht. Da aber Assoziationsuntersuchungen nicht das primäre Ziel der vorliegenden Studie war, haben wir auf die komplizierten nichtlinearen Regressionsanalysen verzichtet, selbst wenn andere Assoziationsmodelle wegen der kategorialer bzw. diskreter Datenstruktur einiger der Erklärungsvariablen adäquater als die lineare Regressionen sein könnten.

#### **4. Diskussion**

In dieser Studie wurde der Einfluss der Krankheitsaktivität und der LA-Therapie auf die Insulinsensitivität und die Betazell-Funktion in einer größeren Fallzahl von an Akromegalie erkrankten Patienten untersucht. Daneben wurden die Einflüsse weiterer demographischer, laborchemischer und klinischer Variablen wie Alter, Geschlecht, BMI, IGF-1, Strahlentherapie und etwaige Assoziationen von Aktivitäts- und Heilungsstatus der Akromegalie zu Insulinresistenz und Betazell-Funktion untersucht.

Zum Zeitpunkt der Studie wurde davon ausgegangen, dass Akromegalie häufig mit einer gesteigerten Insulinresistenz und einer verminderten Glucosetoleranz einhergeht, welche neben den vielfachen negativen gesundheitlichen Folgen einer diabetischen Stoffwechsellage eine wichtige Rolle für das kardiovaskuläre Risiko bei Akromegalie darstellen (96).

Angesichts der vorangegangenen Studien gab es noch keinen standardisierten Weg zur Beurteilung des Glucosemetabolismus, welcher zuvor meist anhand von Nüchtern-BZ und HbA1c eingeschätzt wurde. Weiterhin konnten die Effekte einer LA-Therapie auf den Glucosemetabolismus schlecht eingeschätzt werden, da zum Studienzeitpunkt nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen zur Überprüfung des Glucosemetabolismus unter LA-Therapie vorlagen.

Schätzungen der Betazell-Funktion sowie der Insulinsensitivität durch HOMA mit der Goldstandard-Methode korrelieren mit der hyper- und euglykämischen Clamp-Technik (18).

HOMA-R und HOMA-Beta werden als eine Einheit betrachtet, da ein Abfall der Betazell-Aktivität (HOMA-Beta) sowohl durch eine verminderte Insulinsekretion als auch durch einen Abfall der Insulin-Resistenz (HOMA-R) hervorgerufen werden kann (97).

In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied von HOMA-R zwischen Patienten mit aktiver oder geheilter Akromegalie bzw. mit oder ohne LA-Therapie festgestellt werden. Allerdings war HOMA-R bei allen Patienten erhöht.

In kleineren Untersuchungen mit 7 und 12 Patienten wurden bereits hyper- und euglykämische Clamps durchgeführt (98, 99). Gegensätzlich zu unseren Ergebnissen, wobei eine signifikante Verschlechterung der Betazell-Funktion unter LA-Therapie nachgewiesen werden konnte, konnte Baldelli bei Patienten mit normaler Glucosetoleranz nachweisen, dass sich die BZ-Werte zwar unter LA-Therapie verschlechtern, allerdings bei IGT oder DM keine Verschlechterung der BZ-Werte stattfindet. Beide Studien konnten nachweisen, dass Octreotid die IR leicht verschlechtert, aber eine signifikante Verschlechterung der Glucose-Homöostase bei nicht-diabetischen Patienten stattfindet.

1995 untersuchten Breidert et al bei 8 Patienten euglykämische Clamp-Ergebnisse vor und nach Behandlung mit 300 – 600 µg Octreotid, wobei keine Veränderung der Insulinresistenz nach Octreotidbehandlung nachgewiesen werden konnte (100).

Bei unserer Studie konnte eine signifikante Reduktion der Betazell-Funktion bei Patienten mit LA-Therapie nachgewiesen werden, während die Krankheitsaktivität keinen Einfluss auf die Betazell-Funktion hat. Auch wenn die Krankheitsaktivität isoliert betrachtet einen Einfluss auf die Betazellfunktion zu haben scheint, so ist diese nicht signifikant daran beteiligt, sondern der Einfluss abhängig von weiteren Variablen wie Alter und Geschlecht. Der BMI oder eine bereits durchlaufene Strahlentherapie scheinen keinen Einfluss auf die Betazell-Funktion zu haben. Insgesamt betrachtet wird somit die Hypothese verstärkt, dass eine reduzierte Insulinsekretion durch die Medikation hervorgerufen wird.

In unserer Studie konnte besonders unter LA-Behandlung eine signifikant verminderte Betazell-Funktion, aber kein Unterschied der Insulinresistenz bei Patienten ohne medikamentöse Behandlung nachgewiesen werden. Allerdings war in unserer Studie ein großer Anteil an Patienten mit IGT / Diabetes Mellitus in der Gruppe mit LA-Behandlung, wobei die Nüchtern-BZ-Werte signifikant höher und die Insulinwerte leicht erniedrigt sind im Vergleich zu den Patienten ohne LA-Behandlung. Deswegen gibt es keinen signifikanten Unterschied bei HOMA-R (als Produkt aus Insulin und BZ), aber bei HOMA-Beta (als Quotient aus Insulin und Nüchtern-BZ).

Bezüglich der Insulinresistenz konnten Jaffrai et al. gegensätzlich zu unseren Ergebnissen einen markanten Abfall der Insulinresistenz nach erfolgreicher OP nachweisen (92). Der

Grund dafür ist vermutlich, dass viele unserer Patienten nur eine leichte Aktivität mit mäßig erhöhten GH- und IGF-1-Werten hatten, der benötigte hGH-Abfall aber zu gering für eine Heilung ist, um einen signifikanten Einfluss auf die Insulinresistenz zu haben.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fanden Verschoer et al. (101) ebenfalls eine verringerte Insulin-Sekretion nach Gabe von 50 µg Octreotid bei sieben Patienten mit Akromegalie, wobei sechs der sieben Patienten leicht erhöhte postprandiale BZ-Werte hatten, welche sich nicht unter Langzeit-Behandlung mit Octreotid verschlechterten (101).

Quabbe et al. fanden gegensätzlich zu unserer Studie (mit Nachweis einer reduzierten Betazell-Funktion unter LA-Behandlung) einen Abfall der durchschnittlichen 24-Stunden-Insulinkonzentration zu Beginn der Behandlung, aber nach Langzeit-Behandlung von 12 Monaten gab es einen erneuten Anstieg der Insulinkonzentration auf Werte wie vor der Behandlung bei gleichzeitig weiterhin pathologisch erhöhten BZ-Werten (102).

Damals neuere Studien führten bei 5, 7 und 152 Patienten Untersuchungen unter Einnahme des GH-Rezeptorantagonisten Pegvisomant durch (103, 104, 105). Drake et al. konnten eine unveränderte Insulinresistenz aber eine Verbesserung der Betazell-Funktion nach Umstellung von Octreotid auf Pegvisomant nachweisen (105).

In den beiden anderen Studien (103, 104) konnten eine Verbesserung des Nüchtern-BZ und Insulin nachgewiesen werden, aber die Insulinresistenz oder die Betazell-Funktion wurden nicht mit HOMA oder euglykämischen Clamps untersucht.

Kasayama et al. führten damals die einzige prospektive Studie mit Pegvisomant unter Verwendung von HOMA-Beta und HOMA-R, wie von Wallace empfohlen, durch (18, 97). Bei 24 untersuchten Patienten wurde eine signifikant erhöhte Insulinresistenz, v.a. bei IGT oder Diabetes mellitus, bei gleichzeitig reduzierter Betazell-Funktion nachgewiesen. Daraus lässt sich schließen, dass eine reduzierte Betazell-Funktion mit konsekutiv erniedrigter Insulin-Ausschüttung eine diabetische Stoffwechsellage mit erhöhter Insulinresistenz bedingt. Allerdings hatte keiner der untersuchten Patienten eine Behandlung mit Lanreotide.

2008 konnte eine Studie bei 54 neu diagnostizierten Patienten mit Akromegalie nachweisen, dass es sowohl unter Behandlung mit Octreotide wie auch Lanreotide (je 27 Patienten) zu einer signifikanten Verminderung des Insulin-Levels wie auch zu einem signifikanten Anstieg der BZ-Werte kommt. Allerdings entwickelte keiner der untersuchten Patienten mit einer ursprünglich normalen Glucosetoleranz einen Diabetes mellitus (106).

Colao et al. konnten 2009 anhand einer 5-Jahres-Studie nachweisen, dass es nach operativer Behandlung ebenso wie durch Einnahme von Lanreotide zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz kommt, wobei der BMI am wesentlichsten für eine Verschlechterung der Glucosetoleranz verantwortlich gemacht wurde (107).

Eine 2011 durchgeführte Studie, welche die Betazell-Funktion von Akromegalie-Patienten nach erfolgreicher transspheoidaler Operation oder unter Einnahme von LA-Medikation

verglichen, wies eine signifikant verschlechterte Betazell-Funktion unter LA-Einnahme nach (109).

Bezüglich der Geschlechtsabhängigkeit eines metabolischen Syndromes bei Akromegalie konnte eine 2013 durchgeführte Studie (111) nachweisen, dass Frauen signifikant häufiger an einem metabolischen Syndrom litten, höhere Nüchtern-Insulin- und HOMA-R-Werte hatten als Männer. Bzgl. Nüchtern-Glucose und HbA1c konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Eine 2012 durchgeführte retrospektive Single-Center-Studie (110), welche Untersuchungen im Zeitraum zwischen 1996-2008 beinhaltete, untersuchte den Einfluss von LA-Medikation auf die Glucose-Homöostase, allerdings nicht unter Verwendung von HOMA, sondern unter der Definition, dass eine verbesserte Glucose-Homöostase dann gegeben sei, wenn entweder Nüchtern-BZ-Werte sich verbesserten oder die antidiabetische Medikation bei gleichbleibenden Nüchtern-BZ-Werten reduziert werden konnte. Eine Verschlechterung wurde definiert als ein gleichbleibend hoher Nüchtern-BZ oder ein Anstieg dessen bei gleichzeitiger Erhöhung der antidiabetischen Medikation. Dabei wurde in 17% eine Verschlechterung der Glucose-Homöostase festgestellt, welche assoziiert war mit einem kleineren GH-Abfall. Eine in 10% festgestellte Verbesserung der Glucose-Homöostase war assoziiert mit einem kleineren BMI und jüngerem Alter – in unserer Studie hatte dagegen der BMI keinen klaren Einfluss auf die Betazell-Funktion.

Erwartungsgemäß zeigten sich bei Patienten mit Diabetes mellitus höhere HbA1c-Werte als bei Patienten mit einer normalen oder pathologischen Glucosetoleranz. Die Insulinresistenz hingegen unterscheidet sich signifikant nur zwischen normaler und pathologischer Glucosetoleranz, während sich bei der Betazell-Funktion nur signifikante Unterschiede zwischen normaler Glucosetoleranz und Diabetes mellitus zeigten.

Ghbp und C-Peptid korrelierten positiv und signifikant mit HOMA-R als Variable für eine gesteigerte Insulinresistenz, wobei C-Peptid ebenfalls eine positive, aber nur marginal signifikante, Korrelation zu HOMA-Beta zeigte.

Erwartungsgemäß zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen Insulin und C-Peptid, wobei diese unabhängig von der Medikamenteneinnahme waren.

Unter Medikationseinnahme zeigte sich weiterhin eine positive Korrelation zwischen BZ und HbA1c, ohne Medikamenteneinnahme zeigten sich positive Korrelationen zwischen BZ und BMI sowie zwischen hGH und IGF-1.

Eine 2014 durchgeführte Studie (108) untersuchte anhand von 80 an Akromegalie erkrankten Patienten die Prävalenz und Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Glucosetoleranz bzw. Diabetes mellitus und stellte unter Verwendung des HOMA verschiedene Zusammenhänge fest. Dabei gab es umgekehrte Korrelationen zwischen Alter und Betazell-Funktion, ein

höherer BMI (gegensätzlich zu unseren Ergebnissen) und höhere IGF-1-Werte korrelierten positiv mit einem erhöhten HOMA-R.

Unsere Ergebnisse zeigen an, dass eine isolierte Betrachtung von HOMA-R und HOMA-Beta aufgrund der verschiedenen Interaktionen in der Regulation der Glucose-Homöostase sowie weiterer darauf Einfluss nehmender Variablen wie beispielsweise Alter und Geschlecht nicht geeignet ist. HOMA-R und HOMA-Beta sollten in jedem Falle gemeinsam bestimmt werden, um die Änderung eines der Werte beurteilen zu können (97).

Vorhergehende SA-Studien, die die Insulinresistenz und Betazell-Funktion untersucht haben, waren Clamp-Studien, durchgeführt bei kleinen Kollektiven unter Medikation mit Octreotid.

Mit dem Wissen, dass das computerberechnete Problem von Matthews et al. (95) eine hohe Korrelation zu Clamp-Untersuchungen hat, wollen wir hervorheben, dass Lanreotide die Insulinsekretion und folglich HOMA-Beta verringert.

Bei Patienten mit LA-Behandlung gibt es eine signifikant erhöhte Inzidenz an IGT/ Diabetes mellitus, während die Insulinresistenz nicht direkt betroffen wird.

Daraus kann gefolgert werden, dass bei einer entsprechenden Problematik eine Behandlung mit Insulinsekretagoga sinnvoller erscheint als die Behandlung mit Insulinsensitizern.

## 5. Literatur

- (1) Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et cephalique. *Révue Médicale Française* 6 : 297-333, 1886.
- (2) *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct;73(4):394. Pituitary tumours and acromegaly (Pierre Marie's disease).
- (3) Verga A., R.C. Real Inst. Lombardo 1864; vol 3. In: Wilson SAK. *Neurology Vol* London: Edward Arndold, 1940: 1254.
- (4) Minkowski O. Ueber einen Fall von Akromegalie. *Berlin-Klein-Wochensch.* 21: 371-374, 1887
- (5) Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Clinical Review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J-Clin-Endocrin-Metab.* 80 (12): 3395-3402, 1995
- (6) Losa M, Schopohl J, von Werder K. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone in man. *J-Endocrinol-Invest.* 16 (1): 69-81, 1993
- (7) Melmed S. Acromegaly. *N-Engl-J-Med.* 322 (14): 966-977, 1990
- (8) Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine.* 73 (5): 233-240, 1994
- (9) Harris AG. Physiology of growth hormone, in *Acromegaly and its management*. A.F. Daly, Editor. Philadelphia, Lippincott-Raven, PA. P. 9-16, 1996
- (10) Thorner MO, Holl RW. Physiologisches Wachstum. In: Hesch RO (Hrsg.). *Endokrinologie*. München, Urban und Schwarzenberg, 1989, pp. 537-558
- (11) Harris AG. Diagnosis of acromegaly, in *Acromegaly and its management*, A.F. Daly, Editor. Lippincott-Raven: Philadelphia, PA. P. 38-48, 1996
- (12) Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al. Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J endocrinol.*; 155 Suppl 1: S33-7; discussion S39. 1997
- (13) *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):483-95. doi: 10.1210/jc.2009-1912. Epub 2010 Jan 8. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. Attal P<sup>1</sup>, Chanson P
- (14) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet*: 336(8710):261-4. 1990 Aug 4
- (15) Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS. Sleep apnea and systemic hypertension: a causal association review.; *Am J Med.* 1991 Aug; 91 (2): 190-6
- (16) Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke.* 1991 Aug; 22(8): 1021-5
- (17) Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H, Norcross BB, LaForte AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Aug; 140 (2): 529-30

- (18) Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitami S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insuline sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May; 52 (5): 549-55
- (19) Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez I, Sandoval C, Guinto G, Molina M. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res*. 2004; 62(6): 293-9. Epub 2004 Nov 10.
- (20) Racz K, Toth M, Jakob C, Patocz A, Kiss R. Acromegaly: a disorder with distinguished features yet delayed diagnosis. *Orv Hetil*. 2002 May 12; 143 (19 suppl): 1052-7
- (21) *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670. Epub 2010 Apr 21.  
A consensus on criteria for cure of acromegaly.  
Giustina A<sup>1</sup>, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group.
- (22) Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gazdambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varala C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia REA). *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct; 151 (4): 431-2
- (23) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980 Jan; 12 (1); 71-9
- (24) Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J*. 2006 Jan; 82 (963): 24-30
- (25) Beckers A. Gigantism: a mystery explained. *Bull med Acad R Med Belg*. 2002; 157 (1-2): 111-7; discussion 117-9
- (26) Harris AG, Acromegaly and its management. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1996
- (27) Desaillood R, Crepin-Hemon S, Simovic-Corroyer B. Acromegaly in elderly people. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005 Dec, 66 (6): 540-4
- (28) Maugans TA, Coates ML. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Am Fam Physician*. 1995 Jul; 52 (1): 207-13
- (29) von Werder K. Akromegalie. In Hesch RO (Hrsg.). *Endokrinologie*. München, Urban und Schwarzenberg, 1989, pp. 865-874
- (30) Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder W, Hofland LJ. Octreotide. *N-Engl-J-Med*. 334 (4): 246-254, 1996
- (31) Frohman LA. Acromegaly: what constitutes optimal therapy? *J-Clin-Endocrinol-Metab*. 81 (2): 443-445, 1996
- (32) Lamberts SWJ, van der Vely AJ, de Herder WW. Clinical and medical diagnosis of acromegaly. *Metabolism*. 44 (1, Suppl 1): 15-17, 1995
- (33) Clommons DR. Rolle of insulin-like growth factor-1 in diagnosis and management of acromegaly. *Endocr Pract*. 2004 Jul-Aug; 10 (4): 362-71

- (34) Levitt NS, Ratanjee BD, Abrahamson MJ. Do “so-called” normal growth hormone concentrations (2-5 mikrogramms/l) indicate cure in acromegaly? *Horm Metabo Res.* 1995 Apr; 27 (4): 185-8
- (35) Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 83 (8): 2646-2652. 1998
- (36) Gullu S, Keles H, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Erdogan G. Remission criteria for the follow-up of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2004 Apr; 150 (4): 465-71
- (37) Schopohl J, Vogl T, Strasburger CJ. Bildgebende Verfahren bei hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen. *Internist-Berl.* 34 (8): 733-740, 1993
- (38) Reichart B, Schopohl J, Strasburger CJ. Akromegalie. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg.). *Praktische Endokrinologie.* München, Urban und Schwarzenberg 1996, pp. 37-44
- (39) Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 2006 Feb; 58 ONS-44-ONS-51
- (40) Fahlbusch R, Keller B, Ganslandt O, Kreutzer J, Nimsky C. Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2005 Aug; 153 (2): 239-48.
- (41) Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr. Opin Neurol.* Dec. 2004; 17(6): 693-703.
- (42) Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Nov;158(11):2109-2121. Epub 2016 Sep 2. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis.
- (43) Paisley AN, Trainer PJ. Recent developments in the therapy of acromegaly. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006 Mar; 15(3): 251-6
- (44) Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg.* 2004 Oct; 18 (5): 507-12
- (45) Abbassioun K, Amirjamshidi M, Mehrazin A, Khalatbary I, Keynama M, Bokai H, Abdollahi. A prospective analysis of 151 cases of patients with acromegaly operated by one neurosurgeon: a follow-up of more than 23 years. *Surg Neurol.* 2006 Jul; 66 (1) : 26-31; discussion 31.
- (46) Monson JP. Is there still a role for radiotherapy in acromegaly? *Neuroendocrinology,* 2006; 83 (3-4): 269-73
- (47) Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *Neurosurg.* 1998 Jun; 88(6): 1002-8
- (48) Gutt B, Wowra B, Alexandrow R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK, Schopohl J. Gamma-knivesurgery is effective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005 Apr ; 113 (4) :219-24.
- (49) Jezkova J, Marek J, Krsek m, Weiss V, Vladyla V, Lisak R, Vymazal J, Pecen L. Gamma-knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 May; 64(5): 588-95

- (50) Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrici RM. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb; 62(2): 210-6
- (51) Burt MG, Ho KK. Comparison of efficacy and tolerability of somatostatin analogs and other therapies for acromegaly. *Endocrine*. 2003 Apr; 20(3): 299-305
- (52) Burt MG, Ho KK. Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med J*. 2006 Jul, 36 (7): 437-44
- (53) Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 1997 Oct, 20(9): 537-46.
- (54) Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Becker A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb; 83(2): 374-8.
- (55) Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Mar; 28(1): 171-90
- (56) Holdaway IM. Treatment of acromegaly. *Horm Res*. 2004; 62 Suppl 3: 79-92.
- (57) *Cas Lek Cesk*. 2014;153(3):131-6.  
[Contemporary options and perspectives in the treatment of acromegaly].  
Marek J.
- (58) Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 Mar; 1(3): 555-74.
- (59) Li JK, Chow CC, Yeung VT, Mak TW, Ko GT, Swaminathan R, Chan JC, Cockram CS. Treatment of Chinese acromegaly with a combination of bromocriptine and octreotide. *Aust N Z J*. 2000 Aug, 30(4): 471-61.
- (60) Flogstad AK, Halse J, Grass P, Abisch E, Djoseland O, Kutz K, Bodd E, Jervell J. A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Aug; 79(2): 461-5
- (61) Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Aug; 61(2): 209-15.
- (62) Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug; 13 Suppl A: S144-51
- (63) Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, Steward WN, Klibanski A, Molitch ME, Gagel RF. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients –a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep; 80(9): 2768-75
- (64) Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch intern Med*. 1991 Aug, 151(8): 1573-8.
- (65) Stevenaert A, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Jul, 129 Suppl 1: 18-20.

- (66) Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitiis E, Lombardi G. Effects of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct; 82(10): 3308-14.
- (67) Mehlretter G, Heinz S, Schopohl J, von Werder K, Muller OA. Long-term treatment with SMS 201-995 in resistant acromegaly: effectiveness of high doses and continuous subcutaneous infusion. *Klin Wochenschr.* 1991 Jan 22; 69(2): 83-90.
- (68) Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, Young W, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep; 83(9): 3034-40.
- (69) Caron P, Cogne M, Gusthiot-Joudet B, Wakim S, Catus F, Bayard F. Intramuscular injections of slow-release lanreotide (BIM 23014) in acromegalic patients previously treated with continuous subcutaneous infusion of octreotide (SMS 201-995). *J Clin Endocrinol.* 1995 Mar; 132(3): 320-5
- (70) Giusti M, Gussoni G, Cuttica CM, Giordano G. Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: six-month report on an Italian multicenter study. Italian Multicenter Slow Release Lanreotide Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jun; 81(6): 2089-97.
- (71) Giusti M, Ciccarelli E, Dallabonzana D, Delitala G, Feglia G, Liuzzi A, Gussoni G, Giordano G. Clinical results of long-term slow-release lanreotide treatment of acromegaly. *Eur J Clin Invest.* 1997 Apr, 27(4) : 277-84.
- (72) Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jan; 82(1): 18-22.
- (73) Verhelst JA, Pedroncelli AM, Abs R, Montini M, Vandeweghe MV, Albani G, Maiter D, Pagani MD, Legros JJ, Gianola D, Bex M, Poppe K, Mockel J, Pagani G. Slow release lanreotide in the treatment of acromegaly: a study in 66 patients. *Eur J Endocrinol.* 2000 Nov; 143(5): 577-84.
- (74) Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun; 86(6): 2779-86.
- (75) Szucs N, Meszaros J, Czirjak S, Mondok A, Varga I, Glaz E. Experience in treating acromegalic patients with long-acting octreotide. *Orv Hetil.* 2002 May 12; 143 (19 Suppl): 1066-77.
- (76) Jenkins PJ, Emery M, Howling SJ, Evanson J, Besser GM, Monson JP. Predicting therapeutic response and degree of pituitary tumor shrinkage during treatment of acromegaly with octreotide LAR. *Horm Res.* 2004; 62(5): 227-32. Epub 2004 Oct 11.
- (77) Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr, 91(4): 1397-403. Epub 2006 Jan 31.

- (78) Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Aug; 63(2): 168-75.
- (79) McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ. Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs*. 2003; 63(22): 2473-99.
- (80) Racine MS, Barkan AI. Somatostatin analogs in medical treatment of acromegaly. *Endocrine*. 2003 Apr; 20(3): 271-8.
- (81) Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug; 85(8): 2958-61
- (82) Karavitaki N, Wass JA. Pegvisomant: a new treatment modality for acromegaly. *Hormones (Athens)*. 2004 Jan-Mar; 3(1): 27-36.
- (83) Goth M, Hubina E, Kovacs L, Szabolcs I. Novel pharmacologic therapies in acromegaly. *Orv Hetil*. 2002 May 12; 143(19 Suppl): 1057-62.
- (84) Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan; 156(1): 75-82.
- (85) Barkan AI, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct; 90(10): 5684-91. Epub 2005 Aug 2.
- (86) D. Roderick Rose and David R. Clemmons. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth hormone and IGF Research* 2002, 12, 418-424.
- (87) Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, Derrico A, Kourides I, Barman P, Lombardi G, Colao A. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: Effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov 14
- (88) Paisley AN, O'Callaghan CJ, Lewandowski KC, Parkinson C, Roberts ME, Drake WM, Monson JP, Trainer PJ, Randeve HS. Reductions of circulating matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor levels after treatment with pegvisomant in subjects with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov; 91(11): 4635-40. Epub 2006 Aug 22.
- (89) Colao A, Pivonello R, Auriemma S, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-1 levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J endocrinol*. 2006 Mar; 154(3), 467-77-
- (90) Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan; 92(1): 190-5. Epub 2006 Oct 31.

- (91) Morange I, De Boisvilliers F, Chanson P, Lucas B, DeWailly D, Catus F, Thomas F, Jaquet P. Slow release lanreotide treatment in acromegalic patients previously normalized by octreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jul, 79(1). 145-51.
- (92) Jaffrain-RIA ML, Moroni C, Balzelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M, Correrà M, Ghigni MR, Ferreti E, Angeli A, Sicolo N, Trischitta V, Liuzzi A, Cassone R & Tamburrano G. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2001 189-195.
- (93) Ronchi C, Epaminonda P, Cappiello V, Beck-Peccoz P & Arosio M. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 **25** 502-507
- (94) World Health Organization definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999.
- (95) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF & Turner RC. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 **28** 412-419.
- (96) Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Peretta M, Salvatore M & Lombardi G. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 **84** 1518-1523
- (97) Wallace TM, Levy JC & Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 2004 **27** 1487-1495.
- (98) Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud MC, Paoloni A, D'Amico E, Ferreti E, Baratta R, Liuzzi A, Trischitta V & Tamburano G. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2003 **59** 492-499.
- (99) Ho KK, Jenkins AB, Furler SM, Borkman M & Chisholm DJ. Impact of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on glucose tolerance and insulin sensitivity in acromegaly. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1992 **36** 271-279.
- (100) Breidert M, Pinzer T, Wildbrett J, Bornstein SR & Hanefeld M. Long-term effect of octreotide in acromegaly on insulin resistance. *Hormone and Metabolic Research* 1995 **27** 226-230.
- (101) Verschuur L, Lamberts SW, Uitterlinden P & Del Pozo E. glucose tolerances during long term treatment with a somatostatin analogue. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 1986 **293** 1327-1328.
- (102) Quabbe HJ & Plockinger U. Dose-response study and long term effect of the somatostatin analogue octreotide in patients with therapy-resistant acromegaly. *Journal of Endocrinology and Metabolism.* 1989 **68** 873-881.
- (103) van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Freind KE, Clemmons DR, Johansson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA & Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001 **258** 1754-1759.

- (104) Rose DR & Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth hormone and IGF Research* 2002 **12** 1754-1759.
- (105) Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP & Trainer PJ. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *European Journal of Endocrinology* 2003 **149** 521-527.
- (106) Auriemma RS, Pivonello R, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Vitale G, Lombardi G, Colao A. Octreotide-LAR vs Lanreotide-SR as first-line therapy for acromegaly: a retrospective, comparative, head-to-head study. *Journal Endocrinology Invest.* 2008 Nov; 31 (11): 956-65.
- (107) Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, Grasso LF, Lombardi G, Pivonello R. Impact of somatostatin analogs versus surgery on glucose metabolism in acromegaly: results of a 5-year observational open, prospective study. *Journal Clinical Endocrinology Metab.* 2009 Feb; 94(2): 528-37. Epub 2008 Nov.11.
- (108) Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary.* 2014 Feb;17(1):81-9. doi: 10.1007/s11102-013-0471-7.
- (109) Tzanela M, Vassiliadi DA, Gavalas N, Szabo A, Margelou E, Valatsou A, Vassilopoulos C. Glucose homeostasis in patients with acromegaly treated with surgery or somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jul;75(1):96-102. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03996.x.
- (110) Couture E, Bongard V, Maiza JC, Bennet A, Caron P. Glucose status in patients with acromegaly receiving primary treatment with the somatostatin analog lanreotide. *Pituitary.* 2012 Dec;15(4):518-25. doi: 10.1007/s11102-011-0361-9.
- (111) Cirelli A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, Ferone D, Colao A, Giordano C. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E51-9. doi: 10.1210/jc.2012-2896. Epub 2012 Nov 15.
- (112) *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2035-41. doi: 10.1210/jc.2007-2149. Epub 2008 Apr 1.  
Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. Nachtigall L<sup>1</sup>, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A.
- (113) *Pituitary.* 2012 Sep;15(3):350-7. doi: 10.1007/s11102-011-0326-z.  
Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. Sievers C<sup>1</sup>, Sämann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Roemmler J, Schopohl J, Stalla GK, Zihl J.
- (114) *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):61-7. Epub 2007 Oct 30.  
Mortality in acromegaly: a metaanalysis. Dekkers OM<sup>1</sup>, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP.
- (115) *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):154-168. doi: 10.1007/s11102-016-0783-5.  
Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. Gheorghiu ML<sup>1</sup>.
- (116) *PLoS One.* 2012;7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411. Epub 2012 May 4.  
Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. Giustina A<sup>1</sup>, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S.

- (117) Pituitary. 2016; 19: 235–247 Interpreting biochemical control response rates with first- generation somatostatin analogues in acromegaly, Annamaria Colao, Renata S. Auriemma, Rosario Pivonello, Leandro Kasuki, and Mônica R. Gadelha
- (118) Pituitary. 2016; 19: 149–157. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study Philippe J. Caron, John S. Bevan, Stephan Petersenn, Aude Houchard, Caroline Sert, Susan M. Webb, and The PRIMARYS Investigators Group

## 6. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Krankheitsaktivität und der Lanreotid (LA)-Therapie auf die Insulinsensitivität und die Betazell-Funktion in einer größeren Fallzahl von an Akromegalie erkrankten Patienten untersucht, da zum Zeitpunkt der Studie davon ausgegangen wurde, dass Akromegalie mit einer gesteigerten Insulinresistenz und einer verminderten Glucosetoleranz einhergeht.

Daneben wurden die Einflüsse weiterer demographischer, laborchemischer und klinischer Variablen wie Alter, Geschlecht, BMI, IGF-1, Strahlentherapie und etwaige Assoziationen von Aktivitäts- und Heilungsstatus der Akromegalie zu Insulinresistenz und Betazellfunktion untersucht.

Angesichts der vorangegangenen Studien gab es noch keinen standardisierten Weg zur Beurteilung des Glucosemetabolismus, welcher zuvor meist anhand von Nüchtern-Blutzucker (BZ) und HbA1c eingeschätzt wurde. Weiterhin konnten die Effekte einer LA-Therapie auf den Glucosemetabolismus schlecht eingeschätzt werden, da zum Studienzeitpunkt nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen zur Überprüfung des Glucosemetabolismus unter LA-Therapie vorlagen.

*Schätzungen der Betazell-Funktion sowie der Insulinsensitivität durch homeostatic-modelassessment (HOMA) mit der Goldstandard-Methode korrelieren mit der hyper- und euglykämischen Clamp-Technik (18).*

HOMA-R und HOMA-Beta werden als eine Einheit betrachtet, da ein Abfall der Betazellaktivität (HOMA-Beta) sowohl durch eine verminderte Insulinsekretion als auch durch einen Abfall der Insulin-Resistenz (HOMA-R) hervorgerufen werden kann (97).

In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied von HOMA-R zwischen Patienten mit aktiver oder geheilter Akromegalie bzw. mit oder ohne LA-Therapie festgestellt werden. Allerdings war HOMA-R bei allen Patienten erhöht. Unter LA-Behandlung konnte eine signifikant verminderte Betazellfunktion aber kein Unterschied der Insulinresistenz bei Patienten ohne medikamentöse Behandlung nachgewiesen werden.

Erwartungsgemäß zeigten sich bei Patienten mit Diabetes mellitus höhere HbA1c-Werte als bei Patienten mit einer normalen oder pathologischen Glucosetoleranz. Die Insulinresistenz hingegen unterschied sich signifikant nur zwischen normaler und pathologischer Glucosetoleranz, während sich bei der Betazell-Funktion nur signifikante Unterschiede zwischen normaler Glucosetoleranz und Diabetes mellitus zeigten.

Ghbp und C-Peptid korrelierten positiv und signifikant mit HOMA-R als Variable für eine gesteigerte Insulinresistenz, wobei C-Peptid ebenfalls eine positive, aber nur marginal signifikante, Korrelation zu HOMA-Beta zeigte.

Erwartungsgemäß zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen Insulin und C-Peptid, wobei diese unabhängig von der Medikamenteneinnahme waren. Unter Medikationseinnahme zeigte sich weiterhin eine positive Korrelation zwischen BZ und HbA1c, ohne Medikamenteneinnahme zeigten sich positive Korrelationen zwischen BZ und body mass index (BMI) sowie zwischen Wachstumshormon (hGH) und insulin-like growth factor (IGF-1).

Unsere Ergebnisse zeigen an, dass eine isolierte Betrachtung von HOMA-R und HOMA-Beta aufgrund der verschiedenen Interaktionen in der Regulation der Glucose-Homöostase sowie weiterer darauf Einfluss nehmender Variablen wie beispielsweise Alter und Geschlecht nicht geeignet ist. HOMA-R und HOMA-Beta sollten gemeinsam bestimmt werden, um die Änderung eines der Werte beurteilen zu können.

Bei Patienten mit LA-Behandlung gibt es eine signifikant erhöhte Inzidenz an IGT/ Diabetes mellitus, während die Insulinresistenz nicht direkt betroffen wird.

## Danksagung

Herrn Professor Dr.med. Jochen Schopohl danke ich für die Überlassung des Themas und die kollegiale Betreuung. Ausserdem möchte ich ihm ganz besonders für seine grosse Geduld bis zur Verfassung der vorliegenden Dissertation danken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. med. Bodo Gutt für die gute Einarbeitung, Datenanalyse und kollegiale Betreuung. Daneben möchte ich mich bei Dr. med. Birgit Steffin für die gute Co-Betreuung und Überarbeitung der erhobenen Daten bedanken.

Bei Herrn Dr. Sylvère Störmann möchte ich mich herzlich für die vielen investierten Stunden der geopferten Freizeit für das Einlesen in die Arbeit sowie den wichtigen Anregungen für die Korrektur bis zur Fertigstellung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Alexander Yassouridis, Expert in Statistics and Bioethics und langjähriger Leiter der Statistik-Abteilung am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München, für die kompetente, rasche und umfangreiche statistische Beratung.

Ein ebenso besonderer Dank gilt den MitarbeiterInnen des endokrinologischen Labors für die freundliche Unterstützung und Durchführung der Hormonanalysen. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Baumann für die kompetente, immer angenehme und persönliche Unterstützung bedanken.

**Eidesstattliche Versicherung****Oltmann, Florian Mark**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Einfluss der Krankheitsaktivität und der Therapie mit Lanreotid auf die Insulinsensitivität und die Betazellfunktion bei Patienten mit Akromegalie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundsteile einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Gattikon, 15.08.2020**

Ort, Datum

**Florian Oltmann**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

