

Intestinale Absorptionsstörung infolge Metforminbehandlung* (Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide)

P. BERCHTOLD, P. BOLLI, U. ARBENZ und G. KEISER

Medizinische Abteilung Bürgerspital Zug (Chefarzt: PD Dr. G. Keiser)

Eingegangen am 3. Februar 1969

Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides)

Summary. Urinary excretion of vitamin B₁₂ and D-xylose, and the levels of blood lipids were determined in 21 patients with clinical or chemical diabetes mellitus and obesity, before and 10 days after metformin treatment. In addition, fat tolerance and fat balance studies were carried out in 7 patients. In a long term study of 9 patients, the Schilling test was repeated 2-3 months after the beginning of the metformin treatment in a) 7 patients with permanent metformin treatment, and b) 2 patients after cessation of initial metformin treatment. The results were as follows: vitamin B₁₂ and D-xylose absorptions were pathologically low after metformin treatment. Blood lipids and body weight were reduced. There was also some indication of disturbed fat absorption, which, however, could not be proved. Based on our results, it is possible that the decrease in blood sugar after treatment with metformin is partly induced by malabsorption of glucose. Thus the concept of Sadow on the effect of metformin on carbohydrate metabolism has to be reevaluated. The clinical implications of the results, especially with respect to vitamin B₁₂ absorption are discussed.

Trouble de l'absorption intestinale par suite du traitement à la metformine (au sujet du mécanisme d'action des biguanides)

Résumé. Chez 21 patients atteints de diabète sucré clinique ou chimique et d'obésité, on a déterminé l'excrétion urinaire de vitamine B₁₂ et de D-xylose, ainsi que les taux de lipides sanguins, avant et après un traitement de 10 jours à la metformine. En outre, des études de la tolérance aux graisses et du bilan lipidique ont été effectuées chez 7 patients. Au cours d'une étude prolongée de 9 patients, le test de Schilling a été répété 2-3 mois après le début du traitement à la metformine chez a) 7 patients sous traitement permanent à la metformine, et b) 2 patients après cessation du traitement initial à la metformine. Les résultats étaient les suivants: l'absorption de vitamine B₁₂ et de D-xylose était pathologique-

ment basse après traitement à la metformine. Les lipides sanguins et le poids corporel étaient réduits. Il y avait également certains signes de trouble de l'absorption des graisses, qui n'ont pas pu cependant être démontrés. D'après nos résultats, il est possible que la chute de la glycémie après le traitement à la metformine, soit en partie provoquée par une mauvaise absorption du glucose. L'opinion de Sadow concernant l'effet de la metformine sur le métabolisme des hydrates de carbone doit donc être reconsidérée. Les implications cliniques de ces résultats, particulièrement en ce qui concerne l'absorption de la vitamine B₁₂ sont discutées.

Zusammenfassung. Bei 21 Patienten wurden vor und 10 Tage nach Biguanidtherapie die Vitamin B₁₂- und Xyloseausscheidung im Urin, sowie die Blutlipide bestimmt. Bei 7 Patienten wurden zusätzlich eine Fettbilanzstudie und ein Fettbelastungstest vor und während Biguanidtherapie durchgeführt. Bei 5 Patienten wurde der Schillingtest 2-3 Monate nach Beginn der Biguanidtherapie erneut bestimmt, bei 2 Patienten zur gleichen Zeit nach Absetzen der initialen Therapie. Die Resultate sind folgende: Vitamin B₁₂- und Xyloseabsorption sind während der Biguanidtherapie pathologisch erniedrigt, der Schillingtest kann sich nach der Langzeittherapie normalisieren. Die Blutlipide und das Körpergewicht fallen nach 10-tägiger Therapie ab. Die Resultate lassen auch eine Fettabsorptionsstörung vermuten. Die Ergebnisse berechneten zur Annahme, daß die Blutzuckersenkung nach Biguanidtherapie z.T. ebenfalls die Folge einer Absorptionsstörung ist und sprechen dafür, daß das Konzept über die Wirkungsweise der Biguanide von Sadow, welches in der Einleitung besprochen wird, in diesem Sinne erweitert werden muß. Die sich für die Klinik ergebenden Konsequenzen dieser biguanidbedingten Absorptionsstörung, insbesondere auch von Vitamin B₁₂ werden diskutiert.

Key-words: Biguanide (metformin), obesity, non-ketotic diabetes, Schilling-test, d-xylose-test, intestinal absorption, blood lipids.

Die Wirkungsweise der Biguanide ist komplex und noch nicht restlos geklärt. Biguanide greifen, wie Sadow am 2. Int. Biguanid-Symposium in Düsseldorf dargelegt hat [38], in erster Linie in den Kohlenhydratstoffwechsel ein. Die Blutzuckersenkung scheint das Resultat zweier verschiedener Wirkungen der Biguanide zu sein: 1. regt die langzeitige Therapie mit Biguaniden die Glykogenbildung in der Leber an [10], die Glucoseabgabe nimmt ab. Möglicherweise hemmen Biguanide zusätzlich die Gluconeogenese [33, 3]. 2.

wird durch Biguanide die Glucoseaufnahme in der peripheren Muskulatur verbessert. Butterfield [12, 13] konnte zeigen, daß die beim nicht ketotischen Diabetes mellitus verminderte Insulinclearance im peripheren Muskelgewebe durch Biguanide verbessert wird.

Im Unterschied zu Sulfonylharnstoffen stimulieren Biguanide die Beta-Zellen der Pankreasinseln nicht. Biguanide führen deshalb beim Stoffwechsel-Gesunden zu keiner vermehrten Sekretion von Insulin, und deshalb nicht zur Hypoglykämie [32]. Abramson und Arky [1] konnten im Gegenteil zeigen, daß Biguanide bei adipösen Diabetikern den Insulinspiegel senken.

Biguanide scheinen auch den Fettstoffwechsel zu

* Die Arbeit wurde durch die großzügige Unterstützung der Laboratoires Aron Suresnes, France, ermöglicht.

beeinflussen. Sie haben eine Gewichtsreduktion [15] und eine Senkung des Triglycerid- und Cholesterinspiegels [17, 30, 40, 41] zur Folge. Beide Wirkungen lassen sich auch beim Adipösen ohne Diabetes mellitus nachweisen [29, 34]. Pathologisch erhöhte Blutfettwerte sprechen auf Biguanid-Behandlung besser an als Fettwerte im Bereich der Norm. Wahl [48] konnte zeigen, daß der Triglycerid-Spiegel auch nach intravenöser Verabreichung von Biguanid abfällt, eine ausschließlich resorptionsbedingte Senkung der Triglyceride ist somit unwahrscheinlich.

Andere Autoren geben weitere Wirkungsmechanismen an, auf die wir im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehen [6, 35, 42, 43].

Neuere Untersuchungen sprechen nun dafür, daß Biguanide neben den bereits besprochenen Wirkungen auf den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel auch zu einer intestinalen Absorptionsstörung führen, mit andern Worten, das Konzept von Sadow über die Wirkungsweise von Biguaniden [38] in diesem Sinne erweitert werden könnte. Folgende Argumente sprechen für eine Absorptionsstörung: bei der Maus konnte nach oraler Verabreichung von C^{14} -Dimethylbiguanid autoradiographisch eine vermehrte Speicherung der Substanz in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes beobachtet werden [16]. Eine typische Nebenerscheinung der Biguanidtherapie ist die intestinale Unverträglichkeit, am häufigsten in Form von Durchfällen. Bei intravenöser Verabreichung der Biguanide konnte diese Nebenwirkung nicht beobachtet werden, weshalb ein lokalbedingter Effekt der Biguanide angenommen wird [31]. Auch tierexperimentelle Untersuchungen von Czyzyk [19, 20] unterstützen die Annahme einer Absorptionsstörung, indem bei Hunden die Glucoseabsorption von isoliert perfundierten Darmschlingen unter Biguanidtherapie gehemmt wurde. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen konnten Creutzfeldt et al. [18] und Förster et al. [24] bei Ratten keine Glucoseabsorptionsstörung feststellen. Dagegen konnte Czyzyk [19, 20] unter Biguanidbehandlung beim Menschen bei intraduodenaler Verabreichung von Glucose niedrigere Blutzuckerwerte feststellen als bei Kontrollen ohne Biguanid. Noch spärlich sind klinische Beobachtungen, welche die Annahme einer Absorptionsstörung unterstützen. Berger [8, 9] konnte beobachten, daß bei peroraler Galactosegabe die Blutgalactosewerte 2 h nach 1 g Metformin niedriger sind, als bei Probanden ohne Metforminvorbehandlung, während die Galactosekurve bei intravenöser Applikation durch Metformin nicht beeinflusst wurde. Denselben Biguanideffekt stellten Gutsche [25] und Berger [7] bei der peroralen Glucosebelastung fest. Einen Hinweis auf Malabsorption gaben schließlich pathologische Xylose-Tests, welche Stowers [45] nach Biguanidbehandlung beobachtete.

Wir haben uns mit dieser Arbeit zum Ziel gesetzt, die Absorptionsverhältnisse unter Biguanidtherapie bei einem geeigneten Krankengut auf möglichst breiter Basis zu untersuchen.

Patientengut und Methodik

a) Patienten

Die Untersuchungen wurden bei 21 Patienten (Durchschnittsalter 57,6 Jahre) mit manifestem oder subklinischem Diabetes mellitus und Adipositas (Übergewicht im Mittel 43,5%, berechnet nach Broca Index) durchgeführt. Der subklinische Diabetes wurde auf Grund der oralen Glucosebelastungskurve [50 g Glucose *per os* 3 Tage nach kohlehydratreicher Diät (mehr als 300 g/die)] diagnostiziert. Bei der Interpretation der Blutzuckerkurve wurden die Kriterien der Schweiz. Diabetes-Gesellschaft angewandt [2]. Die Blutzuckerbestimmungen wurden mit dem Autoanalyser ausgeführt.

Nach Sicherung der Diagnose Diabetes erhielten die Patienten eine 600-Kalorien-Diät (67 g Kohlehydrate, 54 g Eiweiß, 13 g Fett). Vor Verabreichung von 3 mal 1.0 g Glucophage wurden folgende Tests und Untersuchungen durchgeführt:

Schillingtest mit intrinsic factor: Die Patienten erhalten 1 Mikrogramm Co^{57} -Vitamin B_{12} (spez. Aktivität 0.5 Mikro C). Die Werte sind in % Urinausscheidung der aufgenommenen Dosis angegeben [39].

Xylosetest: Nach Einnahme von 25 g D-Xylose in 250 ml Wasser wird die Urin-Xyloseausscheidung in g pro 5 Std angegeben [26].

*Blutlipide:*¹ Betalipoproteine nach Methode von Burstein, modifiziert nach Hartmann [27] Triglyceride nach der Methode von van Handel [46] Cholesterin nach Boehringermethode.

Weitere Bestimmungen: Senkungsreaktion, Haemoglobin, Reticulocytenzahl, Leucocytenzahl mit Differenzierung, Thrombocytenzahl, Calcium, anorg. Phosphor, Gesamteiweiß, Transaminasen GOT und GPT, alk. Phosphatase, Leucinaminopeptidase, Harnsäure, Harnstoff und Blut-pH nach Astrup.

Nach Durchführung der genannten Untersuchungen wurde den Pat. während 14 Tagen 3×1.0 g Glucophage *pro die* verabreicht. Zwischen dem 7. und 14. Tag wurden die obgenannten Untersuchungen wiederholt.

Bei 7 von 21 Pat. wurden zusätzlich ein Fettbelastungstest und eine Fettbilanzstudie im Stuhl vor und während Glucophage-Therapie durchgeführt:

Fettbelastungstest: Bestimmung der Betalipoproteine, Triglyceride und des Cholesterins nüchtern und 2 Std nach oraler Aufnahme von 30 g Butter.

Fettbilanzstudie: Bestimmung des Stuhlgewichts und Fettgehaltes des Stuhles (Methode von van de Kamer [47]) während 3-tägiger Zufuhr von 80 g Butter pro Tag. Der Mittelwert aus der 3-tägigen Sammelperiode ergibt den Wert pro 24 Std.

¹ Diese Bestimmungen wurden in verdankenswerter Weise von Dr. H. Weber, Enzymlabor Med. Klinik Kantonsspital St. Gallen durchgeführt.

b) *Kontrollen*

40 adipöse Pat. (Durchschnittsalter 61.02 Jahre) wurden mit 600-Kalorien-Diät *ohne Glucophage* zum Vergleich der Gewichtsabnahme behandelt.

Bei 10 adipösen Pat. (Durchschnittsalter 56.3 Jahre) wurden der Schillingtest mit intrinsic factor und der Xylosetest vor und nach der Behandlung mit 600-Kalorien-Diät *ohne Glucophage* durchgeführt.

Bei 11 adipösen Pat. (Durchschnittsalter 51.9 Jahre) wurde vor und nach der Behandlung mit 600-Kalorien-Diät *ohne Glucophage* das Cholesterin bestimmt.

c) *Langzeitstudie*

Bei 7 Pat. wurde die Behandlung mit 3×1.0 g Glucophage während 2–3 Monaten fortgesetzt und der Schillingtest nach dieser Zeit wiederholt (Pat. 1–7), bei 2 weiteren Pat. wurde die Glucophagetherapie nach 10 Tagen abgesetzt und der Schillingtest ebenfalls nach 2 Monaten repetiert (Pat. 8 und 9).

Alle statistischen Berechnungen wurden nach den Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen, 5. Auflage, 1955 [21] durchgeführt.

Resultate

1. Schillingtest (Abb. 1)

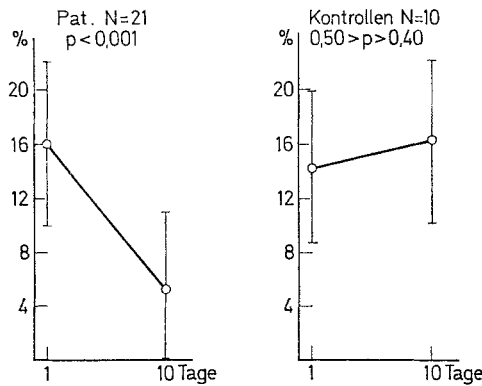


Abb. 1. Schillingtest

Vor und während Glucophagetherapie und 600-Kalorien-Diät sowie bei 10 Kontrollen mit 600-Kaloriendiät *ohne* Glucophage

a) *Patienten*

Der Mittelwert der Urinausscheidung von Co^{57} -Vitamin B_{12} bei 21 Pat. beträgt:

Vor der Glucophagetherapie: 16.01%, Standardabweichung $\pm 6.61\%$, während der Glucophagetherapie, d.h. zwischen 7. und 14. Tag: 5.22% $\pm 5.70\%$.

Die beiden vor und nach Glucophagebehandlung erhaltenen Werte sind signifikant voneinander verschieden ($p < 0.001$); die Ausscheidung von Vitamin B_{12} ist unter Glucophagebehandlung geringer.

b) *Kontrollen*

Der Mittelwert der Urinausscheidung von Co^{57} -Vitamin B_{12} bei 10 Kontrollfällen (Durchschnittsalter 56.3 Jahre) beträgt:

Vor 600-Kalorien-Diät 14.3% $\pm 5.5\%$.

Während der 600-Kalorien-Diät 16.2% $\pm 6.3\%$.

Die beiden vor und nach 600-Kalorien-Diät erhaltenen Werte sind nicht signifikant verschieden ($0.50 > p > 0.40$). Die Urinausscheidung von Vitamin B_{12} sinkt somit unter 600 Kalorien-Diät allein nicht ab.

2. *D-Xylose-Absorptionstest* (Abb. 2)a) *Patienten*

Der Mittelwert der Urinausscheidung von Xylose beträgt:

Vor Glucophagetherapie 6.9 g ± 2.1 g.

Während, bzw. zwischen 7. und 14. Tag der Glucophagetherapie 5.4 g ± 2.0 g.

Die beiden vor und während der Glucophagetherapie erhaltenen Mittelwerte sind signifikant voneinander verschieden ($0.025 > p > 0.02$).

b) *Kontrollen*

Bei 10 Kontrollfällen (Durchschnittsalter 57.9 Jahre) betrug der Mittelwert:

Vor Behandlung mit 600 Kalorien-Diät 6.2 g ± 1.7 g.

Während Behandlung, d.h. zwischen Tag 7 und 14, mit 600 Kalorien-Diät 5.8 g ± 1.4 g ($0.6 > p > 0.5$).

3. *Fettbelastung und Fettbilanz im Stuhl* (Abb. 3)

Stuhlgewicht und Fettgehalt stiegen unter Glucophagebehandlung an: Stuhlgewicht von 164 g/24 Std auf 244 g/24 Std, wobei die Streuwerte so groß sind, daß der Anstieg statistisch nur an der Grenze der Signifikanz ist ($0.1 > p > 0.05$).

Fettgehalt von 3.09 g/24 Std auf 6.66 g/24 Std, statistisch nicht signifikant ($0.2 > p > 0.1$).

Fettbelastung (Abb. 4)

Die Werte betragen im Mittel:

	nüchtern	2 Std nach
Vor Glucophagebehandlung	30 g Butter	
Für Triglyceride (mg%)	164.5 \pm 100.1	208.5 \pm 104.6
Für Betalipoproteine (OD)	387.0 \pm 136.8	423.0 \pm 133.0
Für Cholesterin (mg%)	218.3 \pm 44.9	222.0 \pm 48.5

Nach Glucophagebehandlung

Für Triglyceride (mg%)	110.0 \pm 46.4	125.0 \pm 50.1
Für Betalipoproteine (OD)	275.0 \pm 60.6	299.0 \pm 68.8
Für Cholesterin (mg%)	163.7 \pm 7.1	173.0 \pm 9.0

Die Fettbelastungswerte liegen für Triglyceride und Betalipoproteine während der Glucophagebehandlung auf einem niedrigeren Niveau, der Anstieg ist flacher. Eine Signifikanz für dieses Verhalten konnte nicht berechnet werden.

Das Cholesterin stieg 2 Std nach 30 g Butter kaum an. Ein Unterschied läßt sich deshalb außer eines tieferen Nüchternwertes vor und nach Glucophagebehandlung nicht nachweisen.

4. *Blutlipide*a) *Patienten* (Abb. 5)

Unter 600 Kalorien-Diät und Glucophagebehandlung werden die Blutlipide gesenkt. Dies gilt auch für

Patienten mit normalen Ausgangswerten. Das Absinken der Blutlipide ist signifikant. Die Betalipoproteine fallen um $24.78\% \pm 21.73\%$ ($p < 0.001$), Mittelwert vor Glucophage 529 OD, nach Glucophage 323 OD (normal 200–400 OD).

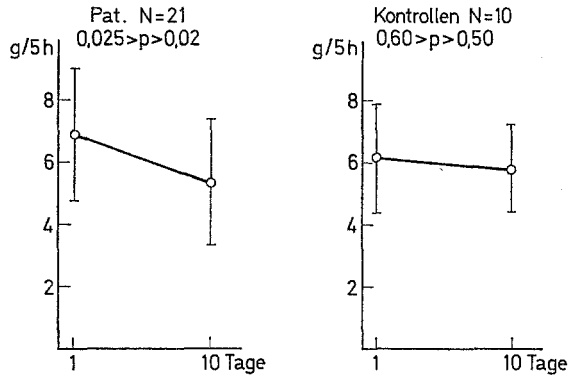


Abb. 2. D-Xylose-Test

Vor und während Glucophagetherapie und 600-Kalorien-Diät sowie bei 10 Kontrollen mit 600-Kaloriendiät ohne Glucophage

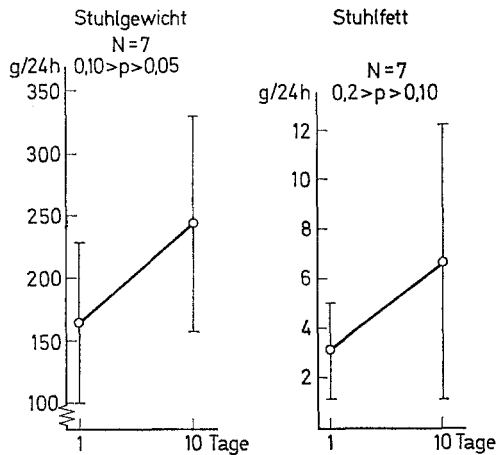


Abb. 3. Verhalten von Stuhlgewicht und Stuhlfett vor und während Glucophagetherapie

Die Triglyceride fallen um $27.60\% \pm 34.27\%$ ($0.005 > p > 0.001$), Mittelwert vor Glucophage 282 mg%, nach Glucophage 135 mg% (normal 60–140 mg%).

Das Cholesterin fällt um $18.15\% \pm 15.63\%$ ($p < 0.001$), Mittelwert vor Glucophage 241 mg%, nach Glucophage 195 mg% (normal 180–260 mg%).

b) Kontrollen

Bei 11 Kontrollfällen, welche nur mit 600 Kalorien-Diät, jedoch ohne Glucophage behandelt wurden, betrug der durchschnittliche Cholesterinabfall 5.84% (Mittelwert vor 600 Kalorien-Diät 267 mg%, Mittelwert nach 600 Kalorien-Diät 251 mg%). Der Abfall ist als solcher nicht signifikant, ist aber signifikant verschieden von den Fällen mit Biguanidtherapie und 600 Kalorien-Diät ($0.01 > p > 0.005$) (Abb. 6).

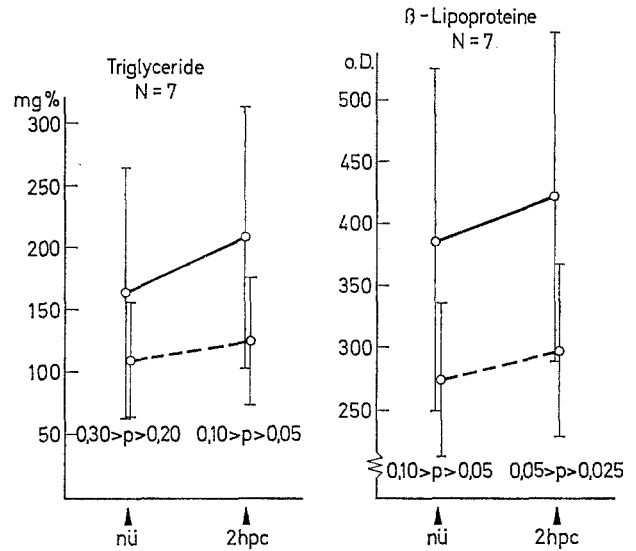


Abb. 4. Fettbelastungstest

Nüchtern und 2 h nach oraler Einnahme von 30 g Butter vor (—) und während (— —) Glucophagetherapie

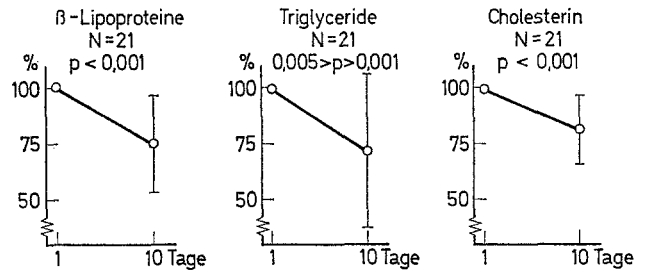


Abb. 5. Abnahme der Lipide in % während Glucophagetherapie

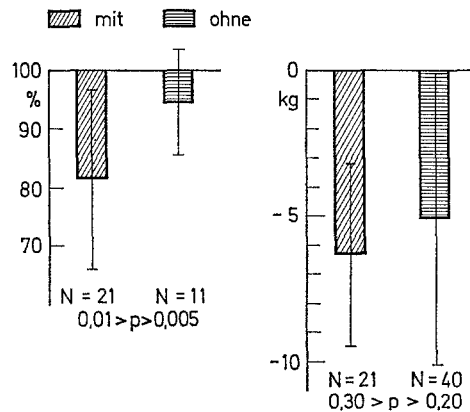


Abb. 6. Verhalten von Körpergewicht in kg und Cholesterin in % unter 600-Kaloriendiät mit und ohne Glucophagetherapie

5. Körpergewicht (Abb. 6)

Die 21 Pat. waren durchschnittlich 29.19 Tage auf 600 Kalorien-Diät und nahmen unter Biguanidtherapie 6.37 kg ab, während 40 Kontrollfälle mit 600 Ka-

lorien-Diät während 27.77 Tagen ohne Biguanidtherapie 5.11 kg an Gewicht verloren. Die beiden Gruppen lassen sich statistisch nicht unterscheiden ($0.30 > p > 0.20$).

6. Übrige Parameter

Das Blut pH hat sich vor und nach Biguanidtherapie nicht verändert. Mittelwert vor der Behandlung 7.420, nach Behandlung 7.416 (Normal 7.351—7.424).

Veränderungen des Harnstoffs oder des Urinsediments insbesondere Albuminurie stellten wir nicht fest. Mittelwert des Harnstoffes vor der Behandlung 34.85 mg%, nach der Behandlung 36.28 mg%.

7. Nebenwirkungen

12 unserer Pat. hatten biguanidbedingte Durchfälle. Ein Absetzen der Therapie war in keinem Fall notwendig. Bei diesen 12 Pat. betrug der Schillingtest während der Glucophage-therapie in 8 Fällen 2.5%—6%, in 2 Fällen weniger als 2.5%, in 2 Fällen war er normal. Die Xylose-Ausscheidung im Urin betrug in 3 Fällen weniger als 4.5%g.

Bei den 9 Pat. ohne Durchfall waren die Werte während der Glucophage-therapie wie folgt: Schillingtest: 2.5%—6% 4 mal, weniger als 2.5% 4 mal, normal 1 mal. Die Xyloseausscheidung betrug in 4 Fällen weniger als 4.5%g.

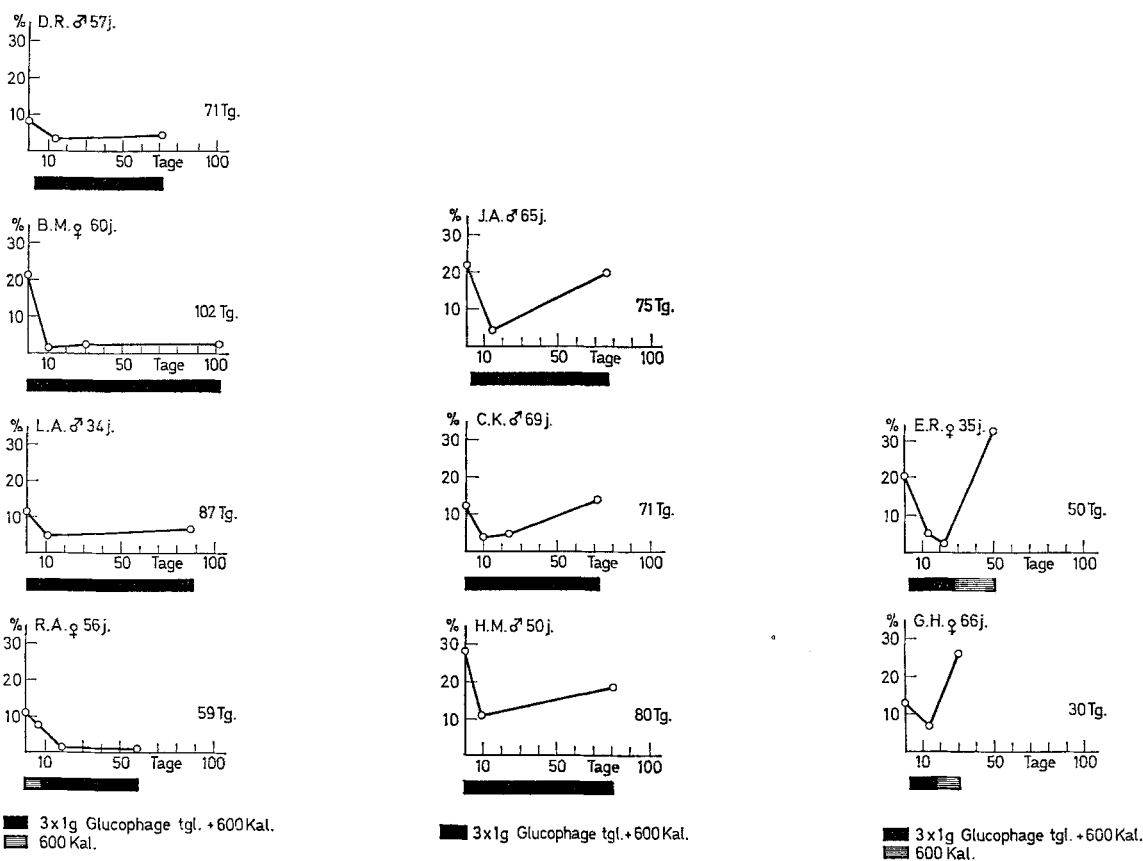


Abb. 7a—c. Erklärung im Text

Ein signifikanter Harnsäureanstieg ist nicht nachweisbar. Mittelwert vor Biguaniden 6.2 mg%, nach Biguanidtherapie 7.0 mg% ($0.20 > p > 0.10$).

Die Leberenzyme (SGOT, SGPT, Leucinaminopeptidase und alkalische Phosphatase) zeigten keine pathologischen Veränderungen, insbesondere keinen Anstieg.

Das Gesamteiweiß blieb unverändert.

Blutbildveränderungen konnten keine nachgewiesen werden, insbesondere fanden wir vor Glucophage-therapie keine perniciosaverdächtigen Blutbilder.

8. Langzeitstudie (Abb. 7)

Langzeitbehandlung mit Glucophage: Im Fall 1—4 bleibt der Schillingstest pathologisch tief, Mittelwert 3.5% [7a]. Keiner der 4 Pat. hatte initiale Durchfälle.

Im Fall 5—7 normalisiert sich der Schillingstest, Mittelwert 17.3% [7b].

Kurzbehandlung mit Glucophage: Kontrolle des Schillingstestes nach ca. 2 Monaten (Fall 8 und 9): der Schillingstest normalisiert sich, Mittelwert 29.2% [7c].

Diskussion

Auf Grund der vorliegenden Resultate kann an einer biguanidbedingten *intestinalen Absorptionsstörung* nicht mehr gezweifelt werden. Von besonderem Interesse und Bedeutung sind die Resultate des *Schilling-Testes*, da Studien über die Vitamin B₁₂-Absorption unter Biguanidtherapie bis heute nicht vorliegen. Unsere 21 Fälle beweisen, daß Glucophage zu einer eindeutigen Vitamin B₁₂-Absorptionsstörung führt. Die Ausscheidung von B₁₂ fällt nach Biguanidtherapie signifikant ab. Die Vitamin B₁₂-Ausscheidung beträgt bei 7 Fällen, d.h. $\frac{1}{3}$ des Krankengutes, weniger als 2,5%. Sie entspricht also Werten, welche in erster Linie bei perniziöser Anaemie gefunden werden [36, 39]. Bei 10 Fällen liegt die Vitamin B₁₂-Ausscheidung zwischen 2,5 und 6%, diese Fälle weisen somit eine verminderte Absorption auf. Werte unter 6% sind nach der gastroenterologischen Literatur als pathologisch zu bezeichnen, solche über 8% gelten als normal [26].

Von großer Bedeutung ist die Frage nach der *Pathogenese* dieser Absorptionsstörung. Es wäre naheliegend, die Absorptionsstörung auf die bei Biguanidtherapie nicht selten beobachteten Durchfälle zurückzuführen. Unsere Befunde (siehe unter Nebenwirkungen) sprechen jedoch dafür, daß Durchfälle in der Mehrzahl der Fälle für die Absorptionsstörung nicht verantwortlich sein können. Eindeutig pathologische Schillingteste und Xyloseteste konnten bei den Pat. ohne Durchfälle häufiger beobachtet werden als bei den Pat. mit Durchfällen. Die 4 Pat., bei welchen der Schillingtest nach protrahierter Behandlung (Langzeitstudie) pathologisch blieb, hatten sicher keine Durchfälle. Nachdem somit Durchfälle als Ursache der Malabsorption unwahrscheinlich sind, muß eine Schädigung der Ileumzotten, wie sie in verschiedenem Ausmaß bei den verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms beschrieben wurde [4], in erster Linie in Betracht gezogen werden. Stewart [44] fand bei 9 Pat. mit idiopathischer Steatorrhoe einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schillingtest und der Epithelzellohne des Ileums. Der Schillingtest dürfte demnach einigermäßen die morphologische Schädigung des Epithels widerspiegeln und auch ein guter Gradmesser für die Absorptionsverhältnisse im Ileum darstellen. Ob Glucophage tatsächlich zu einer morphologischen Schädigung der Ileumschleimhaut im Sinne der Köpfung der Ileumzotten oder der Abflachung des Epithels führt, ließe sich nur auf Grund von Biopsien nachweisen, welche bei unseren Pat. nicht durchgeführt werden konnten.

Von großer klinischer Bedeutung ist auch die Frage, ob die biguanidbedingte Absorptionsstörung von Vitamin B₁₂ reversibel ist. Die von uns durchgeführten *Langzeitstudien* bei 9 Patienten geben zwar keine Antwort auf diese wichtige Frage, vermitteln jedoch recht wertvolle Hinweise. Bei 4 Patienten blieb der Schillingtest nach 2- bis 3-monatiger Glucophagetherapie pathologisch, bei 3 Patienten wurde der Schillingtest nach initialem Abfall, nach 2-monatiger Glucophagetherapie

wieder normal. Bei 2 Fällen schließlich normalisierte sich der Schillingtest nach initialem Abfall 30 bzw. 50 Tage nach Absetzen des Glucophages. Demnach ist die Vitamin B₁₂-Absorptionsstörung auch nach langdauernder Biguanidtherapie sicher nicht in jedem Fall irreversibel. Untersuchungen an einem größeren Krankengut haben zu zeigen, ob die Absorptionsstörung in jedem Fall reversibel ist. Sollte dies nicht der Fall sein, bestünde bei langfristiger Biguanidtherapie in einem gewissen Prozentsatz das Risiko einer megaloblastären Anaemie. Solange keine größeren Untersuchungsserien vorliegen, ist es auf alle Fälle angezeigt, bei langfristiger Biguanidtherapie regelmäßig Blutkontrollen durchzuführen, wie auch bei anderen Medikamenten, welche ebenfalls Vitamin B₁₂-Absorptionsstörungen zur Folge haben, z.B. das PAS [11].

Der Abfall der *Xyloseausscheidung* im Urin war bei 21 von uns untersuchten Fällen nach Glucophagetherapie signifikant. Der Mittelwert nach Glucophage liegt zwar mit 5,4 g/5 Std nicht wesentlich unter der Norm. In der Literatur wird übereinstimmend im Mittel 5,6–5,9 g Xyloseausscheidung im Urin/5 Std angegeben. Der Grenzwert beträgt 4 g/5 Std [23, 26]. Da die Kontrollfälle jedoch keinen Abfall der Xyloseausscheidung zeigen, beurteilen wir den schwach pathologischen Xylosetest, vor allem aber den signifikanten Abfall nach Glucophage als Ausdruck einer metforminbedingten proximalen Absorptionsstörung. D-Xylose wird, wie allgemein bekannt, im proximalen Jejunum absorbiert [14] und ist ein gutes Kriterium zur Beurteilung der intestinalen Kohlenhydratabsorption. Durch eine gewöhnliche Diarrhoe wird der Test nicht gestört [23]. Falsch pathologische Werte, bedingt durch Niereninsuffizienz, Lebercirrhose mit Ascites oder Schwangerschaft konnten in allen 21 Fällen auf Grund des normalen Harnstoffes und der klinischen Untersuchung ausgeschlossen werden.

Unsere Befunde bestätigen somit die Untersuchungsergebnisse der in der Einleitung zitierten Autoren [7, 8, 19, 20, 25, 45], die alle auf eine biguanidbedingte intestinale Kohlenhydratabsorptionsstörung hinweisen.

Weniger eindeutig sind unsere *Fettabsorptionsstudien* ausgefallen. In der Literatur sind die Normalwerte für die Fettausscheidung im Stuhl mit 2–5 g/24 Std angegeben [5], im Mittel 4 g/24 Std [26]. Unsere Ausgangswerte mit 3,09 g/24 Std sind normal und stiegen während der Glucophagetherapie um mehr als das Zweifache, auf 6,6 g/24 Std, an. Signifikant sind diese Werte jedoch wegen der großen Standardabweichungen nicht. Sie scheinen jedoch die wertvollen Untersuchungsergebnisse von Stewart [44] zu bestätigen, der bei 50 Patienten mit idiopathischer Steatorrhoe einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin B₁₂-Absorption und der Stuhlfettausscheidung gefunden hat. In unserer Untersuchungsreihe stieg auch das Stuhlgewicht gleichsinnig von 164 g/24 Std auf 244 g/24 Std an. Auch diese Befunde müssen als zufällig bewertet werden, indem größere Unter-

suchungsreihen keine direkte lineare Korrelation zwischen Stuhlgewicht und Steatorrhoe [37] aufweisen.

Auch die bei 7 Patienten durchgeführten *Fettbelastungsteste* vor und nach Glucophage ergeben keine sicheren Anhaltspunkte für eine biguanidbedingte Fettabsorptionsstörung. Die Blutlipide steigen zwar nach Glucophage weniger an, die Resultate sind aber nur an der Grenze der Signifikanz ($0.01 > p > 0.005$). Unsere Ergebnisse sind demnach durchaus vereinbar mit denjenigen von Wahl [48], der zeigen konnte, daß sich der Triglyceridspiegel mit intravenöser Verabreichung von Buformin senken läßt, mit andern Worten die Lipidsenkung nicht unbedingt mit einer intestinalen Absorptionsstörung erklärt werden muß.

Die *lipidsenkende Wirkung* der Biguanide ist aus der Literatur gut bekannt [17, 30, 34, 40, 41]. Unsere Befunde bestätigen einen statistisch signifikanten Abfall der Lipide nach Metformintherapie. Der Abfall wurde prozentual berechnet, da Fälle mit Hyperlipaemie eingeschlossen sind, die die Standardabweichung der Ausgangswerte unerlaubt vergrößert hätten. Die Mittelwerte aller 3 Parameter, der Betalipoproteine, der Triglyceride und des Cholesterins liegen nach Biguanidtherapie im Bereich der Norm. Die 11 mit 600 Kalorien-Diät ohne Glucophage behandelten Kontrollfälle zeigen einen geringeren Cholesterinabfall, der sich vom Abfall der biguanidbehandelten Patienten statistisch signifikant unterscheiden läßt (Abb. 6).

Aus der Literatur ist auch bekannt, daß Biguanide zu einer *Gewichtsreduktion* führen und in dieser Beziehung dem Sulfonylharnstoff überlegen sind [15, 40]. Eine Gewichtsreduktion war bei unseren biguanidbehandelten Fällen zu beobachten, sie war jedoch nicht signifikant verschieden von den Kontrollfällen, da die Beobachtungszeit relativ kurz war. Die mittlere Gewichtsreduktion ist zudem verfälscht, da 7 Patienten während 6 Tagen 80 g Fett (Fettbilanzstudie) erhielten! Ein Vergleich zwischen der Biguanidgruppe und der 600-Kalorien-Gruppe ohne Biguanid ist ferner nicht möglich, da die Biguanidgruppe erst 7 Tage nach Klinikaufnahme mit Biguaniden und 600 Kalorien-Diät behandelt wurde.

Den von anderen Autoren [22, 28] beobachteten Anstieg der Harnsäure unter Reduktionsdiät konnten wir nicht bestätigen. Die Harnsäure stieg nur von 6.2 auf 7.0 mg% an. Es ist möglich, daß auch diese abweichenden Resultate irgendwie mit der Biguanidtherapie im Zusammenhang stehen. Eine Acidose war in keinem Fall nachweisbar.

Zusammenfassend geht somit aus unseren Untersuchungsergebnissen eindeutig eine durch Biguanidtherapie bedingte intestinale Absorptionsstörung für Vitamin B₁₂ und Xylose hervor. Eine solche läßt sich auf Grund der Resultate auch für die Fette vermuten. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß die Blutzuckersenkung nach Biguanid z.T. ebenfalls die Folge einer Absorptionsstörung ist und das Konzept über die Wirkungsweise der Biguanide von Sadow in diesem Sinne erweitert werden muß. Die Wirkung der

Biguanide auf die Blutlipide und das Körpergewicht konnte bestätigt werden.

Literatur

1. Abramson, E., Arky, R. A.: Treatment of the obese diabetic. *Metabolism* **16**, 204—212 (1967).
2. Ärztekommision der Schweiz. Diabetesgesellschaft: Richtlinien zur Diagnostik des Diabetes mellitus, 1966.
3. Altschuld, R. A., Kruger, F. A.: Inhibition of hepatic gluconeogenesis in guinea pig by phenformin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **148**, 612—622 (1968).
4. Ammann, R.: Celiac and celiac-like mucosal changes of the small intestine. *Gastroenterologia* **103**, 295—307 (1965).
5. — Therapie des primären und sekundären Spruesyndroms. *Ther. Umsch.* **19**, 556—561 (1962).
6. Beckmann, R.: Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 1589—1594 (1965).
7. Berger, W., Constam, G. R., Siegenthaler, W.: Die Behandlungsmöglichkeit des Diabetes mellitus mit Biguaniden. *Schweiz. med. Wschr.* **96**, 1335—1342 (1966).
8. — Der Einfluß einer einmaligen Gabe von 1 g Dimethylbiguanid auf die Verwertung von i.v. und peroral verabreichter Glukose und Galaktose. Vortrag, 4. Tagung der europäischen Gesellschaft für Diabetologie, Louvain 1968, p. 8.
9. — Diskussionsbeitrag. 2. Internationales Biguanid Symposium (p. 92). Stuttgart: Thieme 1968.
10. Beringer, A., Geyer, G., Mösslacher, H., Tragl, K. H., Thaler, H.: Die Wirkung von Buformin auf den Leberstoffwechsel. 2. Internationales Biguanid Symposium, p. 43. Stuttgart: Thieme 1968.
11. Bleifeld, W., Gehrman, G.: Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung bei PAS-Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 1765—1767 (1965).
12. Butterfield, W. J.: The action of biguanide on the peripheral tissues. 2. Internationales Biguanid-Symposium, p. 33. Stuttgart: Thieme 1968.
13. — Wichelow, M. J.: The hypoglycemic action of phenformin. *Diabetes* **11**, 281—286 (1962).
14. Christiansen, P. A., Kirsner, J. B., Ablaza, J.: D-xylose and its use in the diagnosis of malabsorptive states. *Amer. J. Med.* **27**, 443—453 (1959).
15. Clarke, B. F., Duncan, L. J. P.: Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood glucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet* **1968 I**, 123—126.
16. Cohen, Y., Costerousse, O.: Etude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique orale, le NN-dimethylbiguanide marqué au carbone 14. *Thérapie* **16**, 109—120 (1961).
17. Creutzfeldt, W., Appels, A., Kattermann, R., Friedrichs, H., Proschek, H., Hubrich, K., Söling, H. D.: Zur Wirkung von Buformin mit und ohne Kombination von Sulfonylharnstoffen auf Gewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern. 2. Internationales Biguanid-Symposium, p. 94. Stuttgart: Thieme 1968.
18. Creutzfeldt W., Söling, H. D., Moench, A., Rauh, E., Bol, M.: Die Wirkung von N₁, n-Butylbiguanid (W 37) und N₁ B-Phenylläthylbiguanid (W 32) auf den Alloxan- und Phlorrhizin-Diabetes und die intestinale Glucoseabsorption von Ratten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **244**, 31—47 (1962).
19. Czyzyk, A., Ponikowska, J., Sadowski, J., Szczepanik, Z.: Effect of biguanide derivatives on the intestinal absorption of glucose. Vortrag 6. Kongreß der internationalen Diabetes Federation, Stockholm 1967. *Excerpta Medica, International Congress Series No. 140*, p. 37.

20. — Tawecki, J., Sadowski, J., Ponikowska, J., Szczepanik, Z.: Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose. *Diabetes* **17**, 492—498 (1968).
21. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, p. 477 (1968).
22. Drenick, E.J.: Weight reduction with low-calorie diets. *J. Amer. Med. Ass.* **202**, 118—120 (1967).
23. Finlay, J.M., Hogarth, J., Wightman, K.J.R.: A clinical evaluation of the D-xylose tolerance test. *Ann. Int. Med.* **61**, 411—422 (1964).
24. Förster, H., Hager, E., Mehnert, H.: Der Einfluß von Butylbiguanid im Tierversuch auf die Resorption von Glucose und Fructose. *Arzneimittelforsch.* **15**, 1340—1344 (1965).
25. Gutsche, H.: Beeinflussung des Staub-Traugott-Effekts bei Biguanidbehandlung. Internationales Biguanid-Symposium, Aachen, p. 102. Stuttgart: Thieme 1968.
26. Haemmerli, U.P., Ammann, R.: Malabsorptionssyndrom. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 1517—1526 (1963).
27. Hartmann, G.: Ein einfacher Test zum Nachweis von Hyperlipaemien. *Triangel* **6**, 227—231 (1964).
28. — Schmid, R.: Prolongiertes Fasten als Behandlungsform der Adipositas. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1663—1668 (1967).
29. Jahnke, K., Daweke, H., Liebermeister, H., Schilling, W., Grünklee, D.: Über den Einfluß von Buformin auf das Verhalten von Gewicht und Stoffwechselmetaboliten bei Fettsüchtigen mit und ohne Störung der Glukosetoleranz. 2. Internationales Biguanid-Symposium, p. 82 Stuttgart: Thieme 1968.
30. Kahan, M., Hirshleifer, I., Mandel, E.E.: Serum lipids in diabetes mellitus: a comparison of the effects of tolbutamide, phenformin hydrochloride and NPH-insulin. *Diabetes* **15**, 536—537 (1966).
31. Lippmann, H.G.: Neuere Aspekte zum Wirkungsmechanismus der Biguanide. 2. Internationales Biguanid-Symposium. Stuttgart: Thieme 1968.
32. Mehnert, H.: Blutzuckersenkende Biguanidderivate in der Behandlung des Diabetes mellitus. IV. Kongreß der Internationalen Diabetes Federation, Genf, Bd. I., p. 700. Genf: Edition Médecine et Hygiène 1961.
33. Meyer, F., Ipaktchi, M., Clauser, H.: Specific inhibition of gluconeogenesis by biguanides. *Nature* **213**, 203—204 (1967).
34. Navarrete, V.N., Torres, H.J., Lee, D.B., Soria, J.: Treatment with phenformin of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in non-diabetic subjects. Vortrag 6. Kongress der Internationalen Diabetes Federation, Stockholm 1967. *Excerpta Medica, International Congress Series No. 140*, p. 45.
35. Pometta, D., Plattner, H.C.: Study of the mode of action of biguanides. *Helv. med. Acta* **30**, 72 (1963).
36. Pribilla, W.: Der Schilling-Test. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1774—1776 (1967).
37. Raffensberger, E.K., D'Agostino, F., Manfredo, H., Ramirez, M., Brooks, F.P., O'Neill, F.: Fecal fat excretion. *Arch. int. Med.* **119**, 573—578 (1967).
38. Sadow, H.S.: The nature of diabetes mellitus and the place of biguanides in its management. 2. Internationales Biguanid-Symposium, p. 126. Stuttgart: Thieme 1968.
39. Schilling, R.F.: Recent studies of intrinsic factor and the utilization of radioactive vitamin B₁₂. *Fed. Proc.* **13**, 769—775 (1954).
40. Schwartz, M.J., Mirsky, S., Schaefer, L.E.: Phenformin hydrochloride, serum lipids and diabetes mellitus. *Diabetes* **14**, 465—466 (1965).
41. — — — The effect of phenformin hydrochloride on serum cholesterol and triglyceride levels of the stable adult diabetes. *Metabolism* **15**, 808—822 (1966).
42. Söling, H.D., Ditschuneit, H.: Die Biguanide, in E.F. Pfeiffer, *Handbuch des Diabetes mellitus*, p. 685. München: J.F. Lehmanns 1969.
43. Sterne, J.: Mécanisme d'action des biguanides anti-diabétiques. *Gaz. méd. Fr.* **75**, 793—807 (1968).
44. Stewart, J.S., Pollock, D.J., Hoffbrand, A.V., Mollin, D.L., Booth, C.C.: A study of proximal and distal intestinal structure and absorptive function in idiopathic steatorrhea. *Quart. J. Med.* **36**, 425—444 (1967).
45. Stowers, J.M.: Diskussionsbeitrag. 2. Internationales Biguanid-Symposium (p. 146). Stuttgart: Thieme 1968.
46. van Handel, E., Zilversmit, D.B.: Micrometer method for the direct determination of serum triglycerides. *J. Lab. Clin. Med.* **50**, 152—157 (1957).
47. van de Kamer, J.H., Huinck, J.H., Weijers, H.: Rapid method for the determination of fat in feces. *J. biol. Chem.* **177**, 347—355 (1949).
48. Wahl, P.: Veränderung der Konzentration von Glukose, freien Fettsäuren und Triglyceriden nach intravenöser Injektion von Buformin bei Diabetikern. 2. Internationales Biguanid-Symposium, p. 74 Stuttgart: Thieme 1968.

Dr. P. Berchtold
 Medicinska Kliniken I
 Universitetet i Göteborg
 Sahlgrenska Sjukhuset
 S-41345 Göteborg