

## Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin, sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern\*

### I. Körpergewicht, Kohlenhydratstoffwechsel und immunologisch reagierendes Insulin

A. APPELS, R. KATTERMANN, H. PROSCHEK, K. HUBRICH, H. FRERICHS, H.D. SÖLING und W. CREUTZFELDT

Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. med. W. CREUTZFELDT)

Eingegangen am 11. November 1967

*Investigations of the effects of diet, tolbutamide and buformin and their combination on body weight and several metabolic parameters in diabetics. I. Body weight, carbohydrate metabolism and immunoreactive insulin*

**Summary.** The effects of the administration of tolbutamide, buformin or their combination for 8 weeks on glucose tolerance, fasting IRI and lactate and pyruvate levels in 103 maturity-onset diabetics have been compared with corresponding values during a preceding control period of 5 weeks. The group on buformin showed a significant weight loss. There was no weight loss during tolbutamide treatment. Glucose levels decreased in all groups investigated. Fasting IRI levels showed a tendency to decrease at the end of the buformin monotherapy period. There was a transient tendency for fasting IRI levels to increase at the beginning of tolbutamide therapy. — A significant increase of lactate concentrations and of the lactate/pyruvate quotient was not observed during buformin treatment, nor did tolbutamide induce a change in lactate levels. Pyruvate levels were significantly lowered towards the end of the tolbutamide period.

*Etudes de l'action du régime, du tolbutamide et de la buformine, ainsi que de leur association, sur le poids du corps et sur différents paramètres métaboliques chez les diabétiques. I. Poids du corps, métabolisme des hydrates de carbone et insuline immunoréactive*

**Résumé.** Après une période de contrôle de 5 semaines, on a étudié, pendant 8 semaines, chez 103 diabétiques d'âge mûr l'effet thérapeutique du tolbutamide et de la buformine, ainsi que de leur association, sur la tolérance au glucose, l'IRI à jeun, le taux de lactate et de pyruvate. Dans les groupes traités avec la buformine, on a observé une chute de poids significative. Lors du traitement par le tolbutamide, il ne se produisait pas de réduction du poids. Dans tous les groupes étudiés, les valeurs du glucose diminuaient. Lors de la monothérapie avec la buformine

les valeurs de l'IRI à jeun avaient tendance à baisser à la fin de la période de traitement. Lors de l'introduction d'une thérapeutique par le tolbutamide, les valeurs de l'IRI à jeun avaient temporairement tendance à monter. — Lors du traitement par la buformine, on n'a pas observé d'augmentation significative des concentrations de lactate et des quotients lactate/pyruvate. De même, lors du traitement par le tolbutamide, les taux de lactate n'étaient pas modifiés. Après introduction d'un traitement par le tolbutamide, les concentrations de pyruvate étaient significativement plus basses à la fin de la période de traitement.

**Zusammenfassung.** An 103 Altersdiabetikern wurde nach einer 5 wöchigen Kontrollperiode 8 Wochen lang der therapeutische Effekt von Tolbutamid und Buformin, sowie deren Kombination hinsichtlich Glucosetoleranz, Nüchtern-IRI, Lactat- und Pyruvat Spiegel untersucht. In den mit Buformin behandelten Gruppen trat ein signifikanter Gewichtsabfall ein. Unter Tolbutamidbehandlung trat keine Gewichtsreduktion ein. In allen untersuchten Kollektiven sanken die Glucosewerte ab. Bei einer Monotherapie mit Buformin zeigten die Nüchtern-IRI-Werte am Ende der Behandlungsperiode eine abfallende Tendenz. Bei Einleitung einer Tolbutamidbehandlung hatten die Nüchtern-IRI-Werte vorübergehend eine ansteigende Tendenz. — Ein signifikanter Anstieg der Lactatkonzentrationen und der Lactat/Pyruvat-Quotienten wurde unter Buforminbehandlung nicht beobachtet. Auch unter Tolbutamidbehandlung änderten sich die Lactat Spiegel nicht. Nach Einleitung einer Tolbutamidbehandlung lagen die Pyruvatkonzentrationen am Ende der Behandlungsperiode signifikant niedriger.

**Key-words:** Maturity-onset diabetes, diet, tolbutamide, buformin, body weight, glucose tolerance, fasting IRI, lactate, pyruvate.

Der hohe Anteil Übergewichtiger unter den nicht zur Ketose neigenden Altersdiabetikern ist seit langem bekannt. Neuere Untersuchungen, nach denen bei der Behandlung mit Phenylaethylbiguanid neben der Glucosetoleranzverbesserung eine Gewichtsabnahme gefunden wurde, fanden daher starke Beachtung [33, 34, 40, 44, 45, 46, 63, 64, 65]. Gleichzeitig wurde unter Phenylaethylbiguanid-Gabe beim Diabetiker ein Absinken erhöhter Werte von Cholesterin, Triglycerid und Gesamtlipiden gefunden [2, 20, 21, 30, 41, 51, 53].

\* Wesentliche Teile dieser Publikation sind in Dissertationen enthalten, die von K. HUBRICH und H. PROSCHEK der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen vorgelegt wurden.

Untersuchungen von GRODSKY et al [23] und anderen [1, 32, 50], nach denen überhöhte Insulinwerte im Blut während einer Biguanidbehandlung zur Norm hin abfallen, führten zu der Annahme, daß der Gewichtsabfall Folge einer verringerten Lipogenese sei. Als Beitrag zu dieser Frage haben wir folgende Untersuchungen mit Tolbutamid und Buformin mit und ohne Kombination durchgeführt.

#### Untersuchungsgut und Methoden

103 Altersdiabetiker unserer Diabetes-Ambulanz, lediglich nach dem Gesichtspunkt der Zuverlässigkeit ausgewählt, wurden in sechs verschiedene Gruppen eingeteilt (Tabelle 1).

Nach einer 5-wöchigen Kontrollperiode mit Diät oder Diät und Tolbutamidbehandlung, wurde eine Buforminbehandlung eingeleitet (Gruppe II), auf Buformin umgestellt (Gruppe III) oder Buformin zusätzlich zum Tolbutamid verabfolgt (Gruppe IV). Die Buformindosis betrug in der Regel 300 mg täglich ( $3 \times 1$  Dragees Silubin retard ®) und wurde während der 8-wöchigen Behandlungsperiode gegeben. 10 Patienten (Gruppe I) erhielten in der Behandlungsperiode ein Placebopräparat. In der Gruppe V wurde nach der Kontrollperiode mit Diät allein eine Tolbutamidbehandlung eingeleitet. Die letzte Gruppe VI wurde während der ganzen Untersuchungsdauer mit Diät und Tolbutamid behandelt. In der Behandlungsperiode wurde zusätzlich ein Placebopräparat verabfolgt. Die Tolbutamiddosis betrug 1,0–1,5 g Tolbutamid (Rastinon ® oder Artosin ®) täglich.

Patienten bis zu einem Übergewicht von 10% erhielten isokalorische Kostformen. Bei einem Übergewicht zwischen 10–20% wurden leicht niederkalorische und

untersuchten zu Hause  $2 \times$  täglich ihren Harn semiquantitativ mit Clinitest ®<sup>1</sup> und registrierten die Ergebnisse in Kontrollbüchern, die dem Arzt vorgelegt wurden.

Die Blutglucosebestimmungen erfolgten nach der Standard-Autoanalyser Methode. Dabei handelt es sich um eine reduktometrische Methode, bei der Ferricyanid als Oxydans benutzt wird. Im Gegensatz zu der früher weit verbreiteten Hagedorn-Jenssen Methode wird die Abnahme des Ferricyanids nicht titrimetrisch, sondern photometrisch erfaßt (HOFFMANN [28]). Der besondere Vorteil des Autoanalyzerverfahrens liegt darin, daß die an Stelle der Enteiweißung verwandte Dialyse durch Cuprophan einen großen Teil der sogenannten Restreduktion eliminiert. Wir konnten uns in vergleichenden Untersuchungen davon überzeugen, daß die im Autoanalyzerverfahren gewonnenen Blutglucosewerte nur 5–10% über den enzymatisch gefundenen Werten lagen.

Die Harnzuckeruntersuchungen wurden in einem aliquot eines 24 Std Sammelharns durchgeführt. Bei posi-

Tabelle 1. Anzahl der Patienten, mittleres Körpergewicht (kg)  $\pm 1$  s bei Beginn der Untersuchung, Zahl der Patienten mit mehr als 20% Übergewicht, mittlere Diabetesdauer und Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen

	Gesamtzahl der Patienten	Mittl. Körpergewicht bei Beginn der Untersuchung	Zahl der Patienten mit mehr als 20% Übergewicht <sup>a</sup>	Mittlere Diabetesdauer	Kontrollperiode	Behandlungsperiode
Gruppe I:	10 3 ♂ 7 ♀	77.54 $\pm$ 10.19	3	1 Jahr	Diät	Diät und Placebo
Gruppe II:	23 16 ♂ 7 ♀	83.47 $\pm$ 13.74	8	1,6 Jahre	Diät	Diät und Buformin
Gruppe III:	17 3 ♂ 14 ♀	84.56 $\pm$ 19.32	7	2,6 Jahre	Diät und Tolbutamid	Diät und Buformin
Gruppe IV:	26 8 ♂ 18 ♀	82.20 $\pm$ 14.53	14	5 Jahre	Diät und Tolbutamid	Diät, Tolbutamid und Buformin
Gruppe V:	11 6 ♂ 5 ♀	75.20 $\pm$ 13.24	3	1 Jahr	Diät	Diät und Tolbutamid
Gruppe VI:	16 8 ♂ 8 ♀	75.82 $\pm$ 14.11	3	4.1 Jahre	Diät und Tolbutamid	Diät, Tolbutamid und Placebo
Total:	103 44 ♂ 59 ♀		38			

<sup>a</sup> Bezogen auf das Durchschnittsgewicht Erwachsener (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage).

bei einem Übergewicht von mehr als 20% wurden Reduktions-Kostformen zwischen 1200–1600 Kal. verordnet. 1200 Kal. (120 g KH) täglich wurden in keinem Fall unterschritten. Alle verordneten Diäten enthielten ca. 45% KH, 20% Eiweiß und 35% Fett.

Während der 13-wöchigen Untersuchungsdauer wurden in wöchentlichen Abständen untersucht:

1. Körpergewicht.
2. Blutglucose (nüchtern oder 30–150 min postprandial).
3. Harnzucker und Ketonkörper im Harn.

In 2-wöchentlichen Abständen wurden nüchtern im Serum oder Blut bestimmt:

1. Immunologisch reagierendes Insulin (IRI).
2. Lactat.
3. Pyruvat.

Am Ende der Kontroll- und Behandlungsperiode wurde jeweils eine orale Glucosebelastung (1 g Glucose/kg Körpergewicht) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte planimetrisch, wobei die Fläche der Blutglucosekurve über 80 mg % ausgemessen wurde.

Alle Patienten wurden einmal pro Woche von einer Diätassistentin hinsichtlich Zuverlässigkeit der Diätführung befragt und vom Arzt beraten. Alle 103 Patienten

tivem Ausfall einer Vorprobe mit Clinistix ® wurde die Polarisationsbestimmung durchgeführt und die Gesamtausscheidung errechnet. Die Ketonkörper im Harn wurden semiquantitativ mit Acetest ® Tabletten untersucht.

Die Bestimmung des IRI erfolgte im Prinzip nach der von MELANI et al. [36] angegebenen Methode mit einigen labortechnischen Modifikationen. Die Trennung des sogenannten freien vom antikörpergebundenen Insulin erfolgte durch Adsorption am Amberlite-CG-400 II. (125 J-Insulin. Meerschweinchen-Antikörper gegen Schweineinsulin. 10-fach krist. Schweine-Zink-Insulin als Standard. Charge S 8563 Novo Industrie GmbH., Mainz. Ionenaustauscher in der OH-Form).

Lactat- und Pyruvatbestimmung: Für die Fragestellung dieser Untersuchungsreihe war es wünschenswert, die Redoxpaare Lactat-Pyruvat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Acetoacetat jeweils in einem Ansatz zu bestimmen. Gleichzeitig sollten die Blutentnahmen bei den Patienten möglichst auf ein Minimum reduziert werden.

<sup>1</sup> Der Fa. Merk AG, Darmstadt, danken wir für die freundliche Überlassung der erforderlichen Mengen Clinitest.®

Daher wurde in Anlehnung an BÜCHER et al. [7] und HOHORST [29] folgende Vorschrift ausgearbeitet:

In einem Kunststoffzentrifugenröhrchen wurden 3,0 ml 1 n HClO<sub>4</sub> pipettiert, das Röhrchen zusammen mit einem Glasstab ausgewogen und bei 0°C aufgehoben. Dem nüchternen Patienten wurden aus einer ungestauten Armvene 3–4 ml Blut entnommen und direkt in die HClO<sub>4</sub> eingerührt. Nach Auswiegen der Blutmenge wurde mit HClO<sub>4</sub> auf ein Enteiweißungsverhältnis Blut: HClO<sub>4</sub> wie 1:1 (Gewicht) eingestellt. Die enteiweißten Proben wurden 5–10 min bei 3000 × g abzentrifugiert und an einer Mikroelektrode mit 10 n KOH aus einer Kapillarpipette (Magnetrührer) auf ein pH von 4.0 eingestellt. Nach 30 min Stehen bei 0°C war das Kaliumperchlorat sedimentiert und der klare Überstand konnte für die weitere Bestimmung benutzt werden.

Start mit 0.02 ml LDH (5 mg/ml). Eine Vergleichsküvette mit 0.2 ml aqua bidest. wurde bei jeder Untersuchungsreihe mitgeführt.

Statistische Berechnung: Es werden die Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Die Signifikanzrechnung erfolgte über den Vergleich zweier Reihen, wobei als 0-Hypothese angenommen wurde, daß der Mittelwert der Differenzen gleich 0 ist<sup>2</sup>.

### Ergebnisse

1. *Körpergewicht (Tabelle 2)*. In der Kontrollperiode zeigen die nur diätetisch behandelten Gruppen I und II einen signifikanten Gewichtsabfall ( $p < 0.01$ ). Die ebenfalls rein diätetisch behandelte Gruppe V zeigt

Tabelle 2. *Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf den Abfall des Körpergewichts. Angabe in Mittelwerten in kg ± 1 s. Die Signifikanzen in der Kontrollperiode beziehen sich auf den Ausgangswert 0. Die Signifikanzen in der Behandlungsperiode beziehen sich auf den letzten Wert der Kontrollperiode 4*

#### Körpergewichtsabfall

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode (Kp)				Behandlungsperiode (Bp)							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 Wochen
<b>I</b>												
Kp: Diät	-0.02	-0.92	-1.35	-1.55	-1.63	-1.81	-1.95	-2.11	-2.05	-2.25	-2.18	-2.13
Bp: Diät + Placebo	±1.08	±1.11	±1.88	±1.38	±3.05	±2.93	±2.92	±2.91	±2.91	±2.96	±3.20	±3.36
				$p < 0.01$								ns
<b>II</b>												
Kp: Diät	-0.13	-0.27	-0.55	-1.00	-1.25	-1.44	-1.45	-1.94	-1.97	-2.54	-2.27	-2.85
Bp: Diät + Buformin	±0.72	±1.14	±1.10	±1.26	±1.63	±1.80	±2.17	±2.36	±2.49	±2.72	±3.09	±3.03
				$p < 0.01$								$p < 0.01$
<b>III</b>												
Kp: Diät + Tolbutamid	+0.36	-0.07	+0.22	-0.12	-0.88	-0.45	-0.10	-0.75	-0.68	-1.08	-1.46	-1.88
Bp: Diät + Buformin	±0.77	±0.70	±0.67	±0.81	±1.26	±1.59	±1.36	±1.28	±1.53	±1.44	±1.88	±2.22
				ns								$p < 0.01$
<b>IV</b>												
Kp: Diät + Tolbutamid	+0.05	-0.50	-0.19	-0.56	-0.37	-0.21	-0.48	-0.85	-0.85	-1.29	-1.47	-1.59
Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin	±0.69	±1.12	±0.99	±1.61	±1.61	±1.71	±1.62	±1.89	±1.91	±1.81	±1.75	±1.64
				ns								$p < 0.01$
<b>V</b>												
Kp: Diät	+0.05	-0.04	-0.14	-0.27	-0.34	-0.81	-0.55	-0.55	-0.40	-0.50	-0.43	-0.73
Bp: Diät + Tolbutamid	±0.56	±0.61	±0.66	±0.99	±1.13	±1.22	±1.19	±1.38	±1.21	±1.58	±1.69	±1.15
				ns								ns
<b>VI</b>												
Kp: Diät + Tolbutamid	+0.06	-0.58	+0.01	-0.25	-0.12	-0.44	-0.38	-0.37	-0.18	-0.13	-0.14	-0.29
Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo	±0.79	±1.35	±0.98	±1.23	±1.13	±1.45	±1.27	±1.40	±1.55	±1.55	±1.57	±1.52
				ns								ns

a) *Pyruvat*: Es wurden 2.5 ml Überstand eingesetzt und im übrigen nach den Angaben von BÜCHER et al. [7] das Pyruvat bestimmt. Angaben in  $\mu\text{Mol/g}$  Blut. In der gleichen Küvette konnte Acetoacetat, ebenfalls enzymatisch, getestet werden.

b) *Lactat*: Nach Erfahrungen unseres Labors hat sich an Stelle des von HOHORST [29] angegebenen Glycin 0,2 Mol Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan pH 9.0 als Puffer bewährt. Das als Fänger benutzte Hydrazin (pH 9.0) setzten wir jeweils vor Testbeginn frisch aus 80% Hydrazinhydrat an.

Testvolumen 2.0 ml. Schichtdicke 1 cm.  $\lambda$  366. Es wurde in folgender Reihenfolge einpipettiert:

1,5 ml	Tris-Puffer
0,23 ml	Hydrazin 5%
0,2 ml	enteiweißter Überstand
0,05 ml	DPN (100 mg/ml).

während der Kontrollperiode keine wesentliche Gewichtsreduktion. Dieses unterschiedliche Verhalten ist im wesentlichen auf eine Inhomogenität des Patientengutes zu beziehen. Ein ungenügendes Einhalten der Diät kann aufgrund der verbesserten Blutglucosewerte weitgehend ausgeschlossen werden. Unter Tolbutamidbehandlung (Gruppe III, IV und VI) tritt in der Kontrollperiode keine wesentliche Gewichtsänderung ein.

<sup>2</sup> Herrn Dr. phil. F. WILLE vom Rechenzentrum der Max-Planck-Gesellschaft, Göttingen, schulden wir besonderen Dank für die eingehende Beratung und die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Die Placebogruppe I nimmt während der 8wöchigen Behandlungsperiode zwar weiter an Gewicht ab, aber der Gewichtsabfall ist nicht mehr signifikant. Demgegenüber zeigen die Gruppen II (Einstellung auf Buformin) und III (Umstellung auf Buformin) eine signifikante Gewichtsreduktion ( $p < 0.01$ ). Auch bei der Kombination von Tolbutamid- und Buforminbehandlung tritt ein signifikanter Gewichtsabfall ( $p < 0.01$ ) gegenüber der Kontrollperiode ein. Die unter Tolbutamidbehandlung stehenden Gruppen V und VI zeigen in der Behandlungsperiode keinen Gewichtsabfall.

Bei konstantem diätetischem Regime tritt in allen mit Buformin behandelten Gruppen (II, III und IV) wenigstens in den ersten Wochen der Therapie eine Gewichtsreduktion ein. Die erzielte Gewichtsreduktion ist nicht allein Folge der strikten diätetischen Führung,

trollperiode tritt als Folge der strikten diätetischen Führung bei einem Teil der Gruppen ein Abfall der postprandialen Glucosewerte ein. Die Gruppen III, IV und VI, die schon seit langem mit Tolbutamid behandelt wurden, zeigen keine wesentlichen Änderungen. Die Besserung der postprandialen Glucosewerte ist in der Placebogruppe I mit  $p < 0.05$  signifikant. Während der Behandlungsperiode erfolgt in der Kombinationsgruppe IV ein signifikanter Abfall der postprandialen Glucosewerte mit  $p < 0.01$ . Bei diesem Kollektiv war die Kontrolle mit Diät und Tolbutamid nicht mehr ausreichend. Bei Einstellung auf Tolbutamid (Gruppe V) fallen die postprandialen Glucosewerte ab, die Veränderungen sind aber nicht signifikant. In der Gruppe VI (Tolbutamid und Placebo) verbessern sich als Diätfolge die postprandialen Glucosewerte signifikant ( $p < 0.05$ ).

Tabelle 3. *Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf die Glucose (postprandial). Angabe in Mittelwerten in mg%  $\pm$  1 s. Die Signifikanzen in der Kontrollperiode beziehen sich auf den Ausgangswert 1. Die Signifikanzen in der Behandlungsperiode beziehen sich auf den letzten Wert der Kontrollperiode 3*

Glucose (30–150 min. postprandial)

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode		Behandlungsperiode			
	1	3	5	7	9	11 Wochen
<b>I</b>						
Kp: Diät	188 $\pm$ 86.7	141 $\pm$ 37.9	142 $\pm$ 15.5	153 $\pm$ 27.6	156 $\pm$ 32.0	149 $\pm$ 26.2
Bp: Diät + Placebo		$p < 0,05$				ns.
<b>II</b>						
Kp: Diät	181 $\pm$ 80.4	156 $\pm$ 68.0	154 $\pm$ 61.4	151 $\pm$ 53.1	146 $\pm$ 43.5	146 $\pm$ 43.3
Bp: Diät + Buformin		ns.				ns.
<b>III</b>						
Kp: Diät + Tolbutamid	185 $\pm$ 35.6	181 $\pm$ 37.7	165 $\pm$ 38.6	169 $\pm$ 48.4	149 $\pm$ 28.8	167 $\pm$ 37.0
Bp: Diät + Buformin		ns.				ns.
<b>IV</b>						
Kp: Diät + Tolbutamid	221 $\pm$ 63.3	201 $\pm$ 55.7	189 $\pm$ 46.4	184 $\pm$ 47.6	176 $\pm$ 45.3	171 $\pm$ 43.5
Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin		ns.				$p < 0.01$
<b>V</b>						
Kp: Diät	194 $\pm$ 42.1	170 $\pm$ 40.5	157 $\pm$ 35.2	149 $\pm$ 28.0	157 $\pm$ 29.9	146 $\pm$ 18.1
Bp: Tolbutamid		$p < 0.05$				ns.
<b>VI</b>						
Kp: Diät + Tolbutamid	173 $\pm$ 38.0	178 $\pm$ 64.3	173 $\pm$ 54.5	171 $\pm$ 70.7	176 $\pm$ 75.1	152 $\pm$ 42.8
Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo		ns.				$p < 0.05$

denn in der Placebogruppe I flacht nach anfänglicher Gewichtsreduktion die Kurve ab und der Abfall ist in der Behandlungsperiode nicht mehr signifikant. In allen mit Tolbutamid behandelten Gruppen bleibt ein Gewichtsabfall aus.

Nebenwirkungen der Tolbutamid- und Buformin-Therapie traten in unserem untersuchten Kollektiv praktisch nicht auf. Nur in einzelnen Fällen kam es bei Beginn der Buforminbehandlung zum Auftreten vermehrter, breiiger Stuhlentleerungen, die nach einigen Tagen spontan zurückgingen. In keinem Fall waren wir gezwungen, die Buforminbehandlung abzubrechen.

2. *Blutglucosewerte (30–150 Minuten postprandial) (Tabelle 3) und oraler Glucosetoleranztest.* In der Kon-

Beim Vergleich der oralen Glucosebelastung vor und nach der Behandlungsperiode treten in der Placebogruppe I, in der Gruppe III (Umstellung auf Buformin), in der Gruppe V (Einstellung auf Tolbutamid) und in der Gruppe VI (Tolbutamid und Placebo) keine wesentlichen Änderungen ein. Die Gruppe II (Einstellung auf Buformin) und die Kombinationsgruppe IV dagegen zeigen eine Toleranzverbesserung, die allerdings nur in der Gruppe IV mit  $p < 0.01$  statistisch signifikant ist. (Tabelle 4)

3. *Nüchternblutglucosewerte (Tabelle 5) und Nüchtern-IRI.* Die Nüchternblutglucosewerte der einzelnen Gruppen zeigen praktisch das gleiche Verhalten wie die postprandialen Glucosewerte. Mit Ausnahme der

Tabelle 4. Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf den oralen Glucosetoleranztest. Angabe in Mittelwerten der ausgemessenen Fläche in  $\text{cm}^2$ . Die Signifikanzen beziehen sich auf den Glucosetoleranztest am Ende der Kontrollperiode

Oraler Glucosetoleranztest (Ende der Kontroll- und Behandlungsperiode)

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode	Behandlungsperiode
I Kp: Diät Bp: Diät + Placebo	125.0 ± 43.0	117.8 ± 44.6 ns.
II Kp: Diät Bp: Diät + Buformin	142.8 ± 58.6	120.8 ± 42.5 ns.
III Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Buformin	148.4 ± 21,2	135.2 ± 24.7 ns.
IV Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin	183,1 ± 40,3	147.2 ± 32.24 p < 0.01
V Kp: Diät Bp: Diät + Tolbutamid	131.4 ± 25.7	132.5 ± 19,1 ns.
VI Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo	140.6 ± 39.8	141.6 ± 41.2 ns.

Gruppen III und VI fallen sie in der Kontrollperiode ab (Gruppe I  $p < 0.05$ , Gruppe II und IV  $p < 0.01$ ). In der Behandlungsperiode fallen lediglich in der Kombinationsgruppe IV die Nüchternblutglucosewerte signifikant ( $p < 0.01$ ) ab.

Bei praktisch gleichbleibenden Nüchternblutglucosewerten zeigen die Nüchterninsulinwerte in den Gruppen II und III (Einstellung oder Umstellung auf Buformin) am Ende der Behandlungsperiode eine abfallende Tendenz. Obgleich dieser Abfall nur sehr gering ist, ergibt die statistische Berechnung für diese Veränderungen ein  $p < 0.05$ . (Tabelle 6)

Gegen den Einwand, daß die Signifikanz in der Gruppe II lediglich durch den Vergleich mit einem isoliert hohen Nüchterninsulinwert am Ende der Kontrollperiode entsteht, läßt sich sagen, daß die IRI-Bestimmungen niemals gruppenweise, sondern gepoolt nach Eingang vorgenommen wurden.

In dem kombiniert behandelten Kollektiv der Gruppe IV bleiben die Nüchtern-Insulinwerte bei signifikant abfallenden Nüchternblutglucosewerten unverändert. In der Gruppe V (Einstellung auf Tolbutamid) zeigen die Nüchtern-IRI-Werte bei abfallenden Nüchternblutglucosewerten eine ansteigende Tendenz. Der Anstieg vom Ende der Kontrollperiode zum Ende der Behandlungsperiode ist jedoch nicht signifikant. Ein signifikanter Anstieg findet sich beim Vergleich mit den Insulinwerten der 6. Behandlungswoche mit einem  $p < 0.05$ . In der Placebogruppe I und in der Tolbutamidgruppe VI verlaufen die Kurven der IRI-Werte unverändert. Bei der Aufstellung eines Nüchternblutglucose/Nüchtern-

Tabelle 5. Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf die Glucose (nüchtern). Angabe in Mittelwerten in  $\text{mg}\% \pm 1s$ . Die Signifikanzen in der Kontrollperiode beziehen sich auf den Ausgangswert 0. Die Signifikanzen in der Behandlungsperiode beziehen sich auf den letzten Wert der Kontrollperiode 4

Glucose (nüchtern)

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode			Behandlungsperiode			
	0	2	4	6	8	10	12 Wochen
I Kp: Diät Bp: Diät + Placebo	152 ± 34.1	140 ± 38.6	128 ± 29.3 $p < 0.05$	128 ± 29.9	136 ± 35.1	132 ± 35.9	129 ± 30.9 ns.
II Kp: Diät Bp: Diät + Buformin	172 ± 71.4	153 ± 46.0	142 ± 49.2 $p < 0.01$	135 ± 39.0	138 ± 31.8	134 ± 41.3	134 ± 39.4 ns.
III Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Buformin	159 ± 34.9	152 ± 30.7	147 ± 26.2 ns.	145 ± 25.6	139 ± 26.0	133 ± 45.0	145 ± 27.6 ns.
IV Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin	184 ± 36.2	171 ± 39.7	164 ± 37.9 $p < 0.01$	161 ± 36.7	153 ± 31.9	146 ± 31.9	141 ± 30.4 $p < 0.01$
V Kp: Diät Bp: Diät + Tolbutamid	168 ± 32.4	155 ± 26.0	147 ± 30.1 ns.	150 ± 21.4	146 ± 29.9	127 ± 15.4	133 ± 17.9 ns.
VI Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo	152 ± 35.5	144 ± 38.8	143 ± 35.6 ns.	146 ± 49.2	137 ± 45.6	146 ± 44.6	139 ± 31.1 ns.

Tabelle 6. *Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf das immunologisch reagierende Insulin. Angabe in Mittelwerten in  $\mu E/ml \pm 1 s$ . Die Signifikanzen in der Kontrollperiode beziehen sich auf den Ausgangswert 0. Die Signifikanzen in der Behandlungsperiode beziehen sich auf den letzten Wert der Kontrollperiode 4*

*Immunologisch reagierendes Insulin (nüchtern)*

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode			Behandlungsperiode			
	0	2	4	6	8	10	12 Wochen
I							
Kp: Diät	15.45 ± 7.29	14.12 ± 7.31	14.75 ± 8.80	11.12 ± 2.79	13.25 ± 4.46	11.87 ± 3.24	13.12 ± 4.68
Bp: Diät + Placebo			ns.				ns.
II							
Kp: Diät	15.69 ± 9.52	15.45 ± 7.35	18.33 ± 8.71	14.93 ± 6.08	13.87 ± 5.99	15.83 ± 7.44	13.18 ± 4.04
Bp: Diät + Buformin			ns.				$p < 0.05$
III							
Kp: Diät + Tolbutamid	17.16 ± 7.01	17.90 ± 9.65	17.59 ± 7.28	16.74 ± 8.19	17.92 ± 7.38	13.82 ± 5.77	12.36 ± 3.56
Bp: Diät + Buformin			ns.				$p < 0.05$
IV							
Kp: Diät + Tolbutamid	16.12 ± 9.60	16.64 ± 6.65	15.78 ± 6.47	13.18 ± 4.27	15.31 ± 6.15	16.65 ± 6.68	15.36 ± 7.46
Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin			ns.				ns.
V							
Kp: Diät	14.11 ± 5.88	12.05 ± 2.75	11.66 ± 2.36	12.89 ± 3.63	13.36 ± 4.32	18.48 ± 9.22	16.59 ± 10.07
Bp: Diät + Tolbutamid			ns.			$p < 0.05$	ns.
VI							
Kp: Diät + Tolbutamid	14.90 ± 6.41	13.56 ± 4.29	11.95 ± 4.20	12.62 ± 3.68	13.83 ± 5.20	11.77 ± 3.89	13.18 ± 4.51
Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo			ns.				ns.

Tabelle 7. *Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf das Lactat. Angabe in Mittelwerten in  $mg Mol/g Blut \pm 1 s$ . Die Signifikanzen in der Kontrollperiode beziehen sich auf den Ausgangswert 0. Die Signifikanzen in der Behandlungsperiode beziehen sich auf den letzten Wert der Kontrollperiode 4*

*Lactat (nüchtern)*

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode			Behandlungsperiode			
	0	2	4	6	8	10	12 Wochen
I							
Kp: Diät	1542 ± 396	1481 ± 396	1240 ± 417	1429 ± 474	1262 ± 384	1363 ± 415	1309 ± 301
Bp: Diät + Placebo			ns.				ns.
II							
Kp: Diät	1416 ± 493	1321 ± 425	1358 ± 648	1444 ± 687	1186 ± 287	1227 ± 427	1304 ± 572
Bp: Diät + Buformin			ns.				ns.
III							
Kp: Diät + Tolbutamid	1273 ± 395	1167 ± 340	1211 ± 394	1540 ± 650	1619 ± 728	1490 ± 555	1402 ± 595
Bp: Diät + Buformin			ns.				ns.
VI							
Kp: Diät + Tolbutamid	1106 ± 294	1516 ± 528	1350 ± 514	1481 ± 559	1395 ± 530	1396 ± 493	1479 ± 740
Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin			ns.				ns.
V							
Kp: Diät	1293 ± 415	1261 ± 440	1284 ± 530	1469 ± 908	1220 ± 210	1278 ± 444	1192 ± 362
Bp: Diät + Tolbutamid			ns.				ns.
VI							
Kp: Diät + Tolbutamid	1143 ± 495	1147 ± 374	1067 ± 304	1172 ± 438	1036 ± 341	1050 ± 386	1204 ± 424
Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo			ns.				ns.

insulin-Quotienten ergeben sich Kurvenverläufe, die im wesentlichen den Nüchterninsulinkurven entsprechen. Die errechneten Signifikanzen liegen im gleichen Bereich, wie in der Tabelle 6 angegeben wurde.

4. *Lactat (Tabelle 7) Pyruvat (Tabelle 8) und Lactat/Pyruvat-Quotienten (Tabelle 9)*. Die Lactatkurven aller Kollektive zeigen große Schwankungen. Verantwortlich dafür sind, neben der großen biologischen Streuung,

Tabelle 8. *Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf das Pyruvat. Angabe in Mittelwerten in  $\mu\text{Mol/g Blut} \pm 1 \text{ s.}$  Die Signifikanzen in der Kontrollperiode beziehen sich auf den Ausgangswert 0. Die Signifikanzen in der Behandlungsperiode beziehen sich auf den letzten Wert der Kontrollperiode 4*

Pyruvat (nüchtern)

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode			Behandlungsperiode			
	0	2	4	6	8	10	12 Wochen
I Kp: Diät Bp: Diät + Placebo	124 ± 30.4	96 ± 19.6	104 ± 21.2 ns.	106 ± 22.5	108 ± 25.8	106 ± 20.2	102 ± 19.1 ns.
II Kp: Diät Bp: Diät + Buformin	104 ± 30.5	103 ± 25.7	106 ± 34.4 ns.	115 ± 28.8	105 ± 17.7	91 ± 32.8	97 ± 28.5 ns.
III Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Buformin	93 ± 32.2	103 ± 30.3	96 ± 24.0 ns.	104 ± 27.1	111 ± 37.7	106 ± 26.0	104 ± 42.7 ns.
IV Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin	101 ± 26.1	106 ± 25.5	105 ± 26.2 ns.	112 ± 38.3	108 ± 33.4	105 ± 37.8	108 ± 34.1 ns.
V Kp: Diät Bp: Diät + Tolbutamid	105 ± 13.5	105 ± 13.7	107 ± 13.7 ns.	98 ± 27.7	100 ± 15.5	92 ± 19.2	83 ± 12.2 $p < 0.05$
VI Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo	93 ± 28.9	101 ± 30.2	91 ± 26.9 ns.	87 ± 33.3	87 ± 30.4	81 ± 27.5	86 ± 24.0 ns.

Tabelle 9. *Einfluß der verschiedenen Behandlungsformen auf den Lactat/Pyruvat-Quotienten. Angabe in Mittelwerten Lactat/Pyruvat-Quotienten*

Gruppe (Medikation)	Kontrollperiode			Behandlungsperiode			
	0	2	4	6	8	10	12 Wochen
I Kp: Diät Bp: Diät + Placebo	12.44	15.43	11.92	13.48	11.69	12.86	12.83
II Kp: Diät Bp: Diät + Buformin	13.62	12.83	12.81	12.56	11.30	13.48	13.44
III Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Buformin	13.69	11.33	12.61	14.81	14.59	14.06	13.48
IV Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Buformin	10.95	11.90	12.23	13.22	12.92	13.30	13.69
V Kp: Diät Bp: Diät + Tolbutamid	12.31	12.01	12.00	14.99	12.20	13.89	14.36
VI Kp: Diät + Tolbutamid Bp: Diät + Tolbutamid + Placebo	12.99	11.36	11.73	13.47	11.91	12.96	14.00

Veränderungen durch Abnahmetechnik und durch unterschiedliche Muskularbeit vor der Blutentnahme. Es fällt jedoch auf, daß die Lactatkurven der Tolbutamidbehandelten Gruppen V und VI in der Behandlungsperiode und der Gruppe III in der Kontrollperiode einen gleichmäßigeren Kurvenverlauf zeigen. Die

Pyruvatkurven aller untersuchten Kollektive weisen in der Kontroll- und Behandlungsperiode einen wesentlich homogenen Verlauf auf. Weder bei den Lactat- noch bei den Pyruvatspiegeln konnten wir unter der Behandlung mit Buformin signifikante Veränderungen beobachten. Die Lactat/Pyruvat-Quotienten sind im

wesentlichen ausgeglichen. Lediglich in der Gruppe III kommt es bei Beginn der Buforminbehandlung zu einem leichten und passageren Anstieg der Lactatwerte mit gleichzeitigem Ansteigen der Lactat/Pyruvat-Quotienten. Beim Vergleich der Lactatspiegel vor Buforminbehandlung mit dem Ende der Behandlungsperiode sind die Veränderungen aber nicht signifikant.

Auch unter Tolbutamidbehandlung zeigen die Lactatspiegel keine wesentlichen Veränderungen (Gruppe V und VI). Dagegen fallen die Pyruvatspiegel in der Gruppe V (Einstellung auf Tolbutamid) gegen Ende der Behandlungsperiode signifikant ab ( $p < 0.05$ ). In der Tolbutamidgruppe VI liegen die Pyruvatspiegel während der ganzen Untersuchungsdauer niedriger als in der Placebogruppe I und in allen Buformingruppen. Der leichte Abfall in der Behandlungsperiode ist nicht signifikant. Der Abfall der Pyruvatspiegel in den Gruppen V und VI findet Ausdruck im Ansteigen der Lactat/Pyruvat-Quotienten von 12.00 auf 14.36 resp. von 11.73 auf 14.00.

### Diskussion

In dem von uns untersuchten Kollektiv nicht zur Ketose neigender Altersdiabetiker konnten wir mit den zur Anwendung gebrachten oralen Antidiabetica Tolbutamid und Buformin eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage erzielen. Daß diese Verbesserung nicht in allen Gruppen statistisch signifikant war, liegt unseres Erachtens daran, daß wir im Gegensatz zu den meisten bisherigen Untersuchungen der Behandlungsperiode eine 5-wöchige Kontrollperiode mit strenger Diätführung vorausgeschickt haben. Diese Vorperiode hatte bereits einen deutlichen Effekt auf den Stoffwechsel. Die Diät wurde selbstverständlich während der Behandlungsperiode beibehalten. Die Monotherapie mit Tolbutamid oder Buformin führte in gleicher Weise zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage. Beim Versagen der Sulfonylharnstoffbehandlung führte die zuerst von BERINGER [5] und MEHNERT und SEITZ [35] angegebene Kombinationsbehandlung mit Biguaniden zu einer Besserung der Einstellung.

Beim Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen tritt bei einer Biguanidtherapie wenigstens initial ein Gewichtsabfall ein. Nach unseren Erfahrungen ist die Biguanid-induzierte Gewichtsreduktion nicht auf eine Anorexie zurückzuführen, wie von PATEL und STOWERS [45] angenommen wurde. Trotz wiederholten Befragens gaben die Patienten keine Abnahme des Appetits an. Die beobachtete Gewichtsreduktion bestätigt die Erfahrungen von WELLER [64], PATEL u. STOWERS [45], PEDERSEN [46], MIRSKY u. SCHWARTZ [40] und anderen [33, 34, 44, 63, 65]. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob der initiale Gewichtsabfall unter Biguanidtherapie erhalten bleibt. KOPP [34] führt das in seinem Patientengut nach längerer Verlaufszeit einsetzende Wiederansteigen des Körpergewichtes auf ein diätetisches Versagen zurück. Nach Untersuchungen von MILLER [39] an einem großen Patientengut fallen die

Gewichtskurven in den ersten  $1\frac{1}{2}$  Jahren ab, um nach 3 Jahren wieder auf die Ausgangswerte anzusteigen.

Trotz der in praktisch allen Kollektiven beobachteten Senkung des Blutglucoseniveaus war nur in der kombiniert behandelten Gruppe eine signifikante Besserung der oralen Glucosetoleranzteste zu beobachten. In allen anderen (auch den auf Buformin eingestellten) Gruppen trat keine signifikante Besserung der oralen Glucosetoleranzteste ein.

FAJANS et al. [18], SCHILLING [52], CRAIG et al. [12] und GUTSCHE [24] fanden keine Toleranzverbesserung unter Biguanidtherapie. POMERANZE et al. [47] fanden nur bei leichten Diabetesfällen eine Verbesserung der oralen Glucosetoleranzteste unter Biguanidtherapie. ABRAMSON und ARKY [1] fanden hingegen unter Biguanidbehandlung eine Verbesserung der oralen Glucosetoleranzteste, während eine Placebogruppe keine Änderung zeigte. Von CZYZYK u. LAWECKI [14, 15] wurden unter Biguanidbehandlung eine Verbesserung des oralen Glucosetoleranztestes beobachtet, ein Anstieg des Assimilationskoeffizienten im Conardtest blieb jedoch aus.

Die Mehrzahl der Autoren [3, 4, 8, 16, 17, 25, 26, 31, 38, 42, 55, 58, 59, 62] stimmt darin überein, daß bei längerer Sulfonylharnstoffbehandlung die oralen und intravenösen Glucosebelastungskurven unverändert diabetisch bleiben. Die beobachteten Kurven verliefen aber flacher, weil die Nüchternblutglucosen niedriger lagen. In den letzten Jahren fanden SALANS u. REAVEN [50], REAVEN u. DRAY [48] und ABRAMSON u. ARKY [1] nach Chlorpropamidbehandlung und SHELDON et al. [54] nach 3-monatiger Acetohexamidbehandlung eine Verbesserung der oralen Glucosetoleranzteste. Mit der von uns verwandten planimetrischen Auswertung der oralen Glucosetoleranzteste konnten wir keine Veränderungen nach 8-wöchiger Therapie mit Tolbutamid feststellen. Dies führen wir darauf zurück, daß die Senkung der Nüchternblutglucosewerte in der Behandlungsperiode nicht groß genug war.

In unserem Patientengut zeigen die Nüchtern-IRI-Werte bei einer Monotherapie mit Buformin am Ende der Behandlungsperiode eine abfallende Tendenz. Trotz des geringen Abfalls (Nüchternwerte) erwiesen sich die Veränderungen bei der statistischen Berechnung als signifikant. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem erniedrigten Verlauf der Insulinkurven bei oraler Glucosebelastung nach Biguanidtherapie, die von GRODSKY et al. [23], ABRAMSON u. ARKY [1] (Bestimmung des IRI) und SALANS u. REAVEN [50] (Bestimmung der ILA) beschrieben wurden. Bei einer Kombinationsbehandlung mit Tolbutamid und Buformin konnten wir keine Veränderungen des Nüchtern-IRI beobachten. KLEIN [32] fand bei einer Kombinationsbehandlung ein Absinken der Nüchtern-ILA.

Die bisher vorliegenden klinischen und experimentellen Befunde reichen nicht aus, den Wirkungsmechanismus der Biguanide zu deuten. BUTTERFIELD et al. [9a, 9b] konnten zeigen, daß unter erfolgreicher Biguanidbehandlung die Glucoseschwelle in der Muskula-



tur herabgesetzt wird. Durch eine verbesserte Glucoseutilisation unter Biguanidtherapie klingt die bestehende Hyperglykaemie ab und der Stimulus für eine vermehrte Insulinsekretion ist beseitigt. Gegen eine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme spricht aber das Fehlen eines Anstiegs des Glucoseassimilationskoeffizienten bei der intravenösen Glucosebelastung (CZYZYK u. LAWECKI [13, 14]).

Ausgehend von der Diskrepanz des Verhaltens des oralen und intravenösen Glucosetoleranztestes führten CZYZYK et al. [15] bei Hunden Resorptionsstudien *in situ* durch. Nach Anlegen einer Fistel in den oberen und unteren Dünndarm wurde intestinal Glucose verabfolgt. Nach vorheriger Gabe von 5 mg Buformin/kg wurden beim sonst Biguanid-resistenten Hund niedrigere Blutglucosewerte gefunden und die Glucosemenge im terminalen Dünndarm war größer als in den Kontrollexperimenten. Nach diesen Untersuchungen führen Biguanide beim Hund zu einer verminderten Glucoseresorption. Die dadurch geringere Hyperglykaemie führt zu einer Abnahme der Insulinsekretion. Beiden Deutungen ist gemeinsam, daß der Insulinabfall bei Biguanidbehandlung Folge der Blutglucose-senkung ist. Allerdings konnten CREUTZFELDT et al. [10] am Dünndarm der Ratte keine Hemmung der Glucoseabsorption durch Biguanide beobachten.

Der von anderen Autoren und uns beobachtete Gewichtsverlust unter Biguanidbehandlung kann, im Zusammenhang mit dem Rückgang der Plasmainsulinwerte während oraler Glucosebelastungen, durch eine Hemmung der Lipogenese erklärt werden. Bei Einleitung einer Tolbutamidbehandlung zeigten die Nüchtern-IRI-Werte vorübergehend eine steigende Tendenz. SALANS u. REAVEN [50] fanden nach Chlorpropamidbehandlung bei oralen Glucosebelastungen einen Abfall der ILA-Werte, die IRI-Werte waren nach 4–12-wöchiger Behandlung praktisch unverändert (REAVEN u. DRAY [48]). SHELDON et al. [54] dagegen fanden unter Acetohexamidbehandlung bei verbesserten oralen Glucosetoleranztesten zunächst einen Anstieg der IRI-Werte von subnormalen auf normale Werte. Dann fielen nach 3-monatiger Therapie die Insulinwerte wieder ab bei unverändert gebesserter Glucosetoleranz. Das Verhalten der Nüchtern-IRI-Werte in unseren Tolbutamidgruppen scheint ähnlich zu sein. Bei Beginn der Tolbutamidbehandlung zeigten sie eine steigende Tendenz, während sie bei längerer Behandlung den Werten des Kontrollkollektivs gleichen. Auch ABRAMSON und ARKY [1] fanden nach kurzer Chlorpropamidbehandlung bei verbesserter Glucosetoleranz eine Erhöhung der IRI-Werte. Bei Division des Insulin/Glucose-Quotienten der Behandlungsperiode durch den der Vorperiode betrug dieser Quotient als Ausdruck einer vermehrten Insulinsekretion  $2.39 \pm 0.24$ , während er im Kontrollkollektiv bei 1 lag. Bei unseren Patienten fiel bei Einstellung auf Tolbutamid der Nüchtern-glucose/Nüchterninsulin-Quotient von 13.64 auf 9.25 ab ( $p < 0.05$ ). Unter Berücksichtigung dieser Befunde scheint es durchaus verständlich, daß in den

Tolbutamidbehandelten Gruppen unseres Kollektivs kein Gewichtsabfall beobachtet wurde. Es ist aber fraglich nach den Befunden von REAVEN u. DRAY [48] und SHELDON et al. [54], ob bei einer chronischen Therapie mit Sulfonylharnstoffen eine Stimulierung der Insulinsekretion überhaupt erhalten bleibt.

Unter den verschiedenen therapeutischen Regimen fanden wir keine eindeutigen Veränderungen der Lactat Spiegel. Vor allem blieb ein Ansteigen des Lactats unter Biguanidbehandlung aus. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den alten Befunden von HIRSCHKAUFMANN u. WAGNER [27], die nach Synthalinbehandlung keinen Lactatanstieg im Blut feststellen konnten. TRANQUADA et al. [60] fanden nach Phenylacetylbiguanid weder einen Anstieg des Lactats noch der Lactat/Pyruvat-Quotienten. Dagegen beschrieben CRAIG, MILLER et al. [12] erhöhte Lactat Spiegel nach Phenylacetylbiguanid. Auch SÖLING, WERCHAU u. CREUTZFELDT [56] sahen in einzelnen Fällen bei Phenylacetyl- und Butylbiguanidbehandlung einen deutlichen Anstieg der Lactatkonzentrationen im Serum von Diabetikern. Eine Biguanidbehandlung bei eingeschränkter Nierenfunktion kann zu einem Anstieg der Biguanidkonzentrationen im Serum führen. Wird der therapeutische Bereich der Serum Spiegel überschritten, können Lactacidosen entstehen (TRANQUADA et al. [61], BERNIER et al. [6] und STROHMEYER, DÖLLE u. SAUER [57]).

In unserem Kollektiv sind die Kurven der Lactat Spiegel bei Tolbutamidbehandlung uncharakteristisch. Bei Einstellung auf Tolbutamid (nicht aber auf Buformin) fallen die Pyruvatwerte ab.

Das Verhalten der Pyruvatwerte wurde bisher unter Sulfonylharnstoffbehandlung nur in akuten Experimenten untersucht. FOA et al. [19] fand unter Sulfonylharnstoffen einen Abfall des Blutlactats und -pyruvats. MILLER [38] fand bei Diabetikern nach Tolbutamid keine Änderung der Lactat- und Pyruvat-Konzentrationen. Nach RENOLD et al. [49] und MOORHOUSE u. KARK [43] und FOA et al. [19] steigen nach Insulingabe die Lactat- und Pyruvat Spiegel in typischer Weise an. Nach Vorbehandlung mit Tolbutamid fand GIALRONI-GRASSI et al. [22] nach Insulingabe einen Abfall des Pyruvats. Diese Befunde werfen die alte Frage auf, ob der Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe allein über eine vermehrte Insulinsekretion führt.

#### Literatur

1. ABRAMSON, E., and R. A. ARKY: Treatment of the obese diabetic. A comparative study of placebo, sulfonylurea and phenformin. *Metabolism* **16**, 204–212 (1967).
2. ALTERMANN, S.: The effect of phenformin in serum lipids. Conference on diabetes mellitus and obesity. N. Y. Acad. Sci. Febr./March 1967. Abstract p. 15–16.
3. BAIRD, J. D., and L. L. P. DUNCAN: An analysis of the hypolycaemic response to tolbutamide. *Scot. med. J.* **2**, 341–350 (1957).
4. BASTENTE, P. A., J. R. M. FRANKSON, R. DE MEUTTER, J. C. DEMANET, and W. CONRAD: Metabolic effects of carbotamid in selected diabetics. *Lancet* 1957, **I** 504–507.

5. BERINGER, A.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit Biguaniden. *Wien. med. Wschr.* **70**, 880—882 (1958).
6. BERNIER, G.M., CH.S. SPRINGATE, and M. MILLER: Lactic acidosis and phenethylbiguanide. *J. amer. med. Ass.* **184**, 43—46 (1963).
7. BÜCHER, TH., R. CZOK, W. LAMPRECHT u. E. LATZKO: Pyruvat: In *Methoden der enzymatischen Analyse*, p. 253. Weinheim/Bergstraße: H. U. Bergmeyer Verlag Chemie GmbH.
8. BUTTERFIELD, W.J.H., J.L. CAMP, C. HARDWICK, and H.E. HOLLING: Clinical studies on the hypoglycemic action of the sulfonylureas. *Lancet* **1957 II**, 753—756.
- 9a. — I.K. FRY, and H.E. HOLLING: Effects of insulin, tolbutamide and phenformin on peripheral glucose uptake in man. *Diabetes* **7**, 449—454 (1958).
- 9b. — and W.J. WICHELOW: The hypoglycemic action of phenformin. Effect of phenformin on glucose metabolism in peripheral tissues. *Diabetes* **11**, 281—286 (1962).
10. CREUTZFELDT, W., H.D. SÖLING, A. MOENCH, E. RAUH u. M. BOLL: Die Wirkung von N<sub>1</sub>, n-Butylbiguanid (W37) und N<sub>1</sub>, β-Phenyläthylbiguanid (W32) auf den Alloxan- und Phlorhizin-Diabetes und die intestinale Glucoseabsorption von Ratten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **244**, 31—47 (1962).
11. GALANSINO, G., G.D'AMICO, D. KANAMEISHI, and P. P. FOA: Mode of action of insulin, carbutamide and tolbutamide. *Proc. Soc. exp. Biol.* **99**, 447—451 (1958).
12. CRAIG, J.W., M. MILLER, H. WOODWARD jr., and E. MERIK: Influence of phenylethylbiguanide on lactic, pyruvic and citric acids in diabetic patients. *Diabetes* **9**, 186—193 (1960).
13. CZYZYK, A., u. J. LAWECKI: Verlauf von Belastungsproben mit Insulin, Tolbutamid und Glucose bei Diabetes mellitus unter Phenyläthylbiguanidbehandlung. *Diabetologia* **1**, 80—81 (1965).
14. — — Untersuchungen über den Einfluß von Phenyläthylbiguanid auf den Verlauf von Belastungsproben mit Insulin, Tolbutamid und Glucose bei Diabetes mellitus. *Diabetologia* **2**, 62—68 (1966).
15. — I. PONIKOWSKA, J. SADOWSKI, and Z. SCHZEPANIK: Effect of biguanide derivatives on the intestinal absorption of glucose. 6. Kongreß der intern. Diab. Föderation. *Excerpta medica, Intern. Congress series no. 140. Abstract No. 95.*
16. DUNCAN, L.J.P., and D.M. DUNLOP: A clinical trial of BZ 55. *Brit. med. J.* **1956 II**, 433—439.
17. FAJANS, ST.S., L.H. LOUIS, H.S. SELTZER, R.D. GITTLER, A.R. HENNES, B.L. WAJCHENBERG, I.P. ACKERMAN, and J.W. CONN: Metabolic effects of arylsulfonylurea compounds in normal and diabetic subjects. *Metabolism* **5**, 820—839 (1956).
18. — J.A. MOORHOUSE, H. DOORENBOS, H.L. LAWRENCE, and J.W. CONN: Metabolic effects of phenylethylbiguanide in normal subjects and in diabetic patients. *Diabetes* **9**, 194—201 (1960).
19. FOA, P.P., G. GALANSINO, G. D'AMICO, and D. KANAMEISHI: Comparison of some metabolic effects of insulin, chlorpropamide and other hypoglycemic substances. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **74**, 570—574 (1959).
20. GERSHBERG, H., M. HULSE, Z. JAVIER, A. HECHT, and S. MARI: Blood lipids of maturity-onset diabetes treated with phenformin. *Diabetes* **14**, 456—456 (1965).
21. — Z. JAVIER, M. HULSE, and A. HECHT: Influence of hypoglycemic agents on blood lipids and body weight in keto-acidosis-resistant diabetes mellitus. Conference on diabetes mellitus and obesity: N.Y. Acad. Sci. Febr./März (1967). Abstract p. 19.
22. GIALRONI-GRASSI, G., C. GRASSI, and F. VERGANI: Tests di tolleranza glucidica in corso di trattamento con sulfonilurea. *G. ital. Tuberc.* **11**, 3—7 (1957).
23. GRODSKY, G.M., J. KARAM, F.CH. PAVLATOS, and P.H. FROSHAM: Reduction by phenformin of excessive insulin levels after glucose loading in obese and diabetic subjects. *Metabolism* **12**, 278—286 (1963).
24. GUTSCHE, H.: Beeinflussung des Straub-Traugott Effektes bei Biguanidbehandlung. In BERTRAM u. MICHAEL: Intern. Biguanid-Symp., p. 102. Stuttgart: G. Thieme 1960.
25. HALLER, H.: Klin. Untersuchungen zur peroralen Diabetestherapie mit einem Sulfonylharnstoffderivat. *Z. Ges. inn. Med.* **12**, 150—158 (1957).
26. HEINEMANN, A., M. WEINSTEIN, and R. LEVINE: Clinical experience with carbutamide and tolbutamide. *Metabolism* **5**, 972—977 (1956).
27. HIRSCH-KAUFMANN, H., u. A. WAGNER: Zur Frage der Milchsäure-Produktion bei Synthalingebrauch. *Klin. Wschr.* 1866—1867 (1928).
28. HOFFMANN, S.S.: A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine. *J. biol. Chem.* **120**, 51—55 (1937).
29. HOHORST, H.J.: Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure. *Biochem. Z.* **328**, 509—521 (1957).
30. KAHAN, M., J. HIRSCHLEIFER, and E.E. MANDEL: Serum lipids in diabetes mellitus: a comparison of the effect of tolbutamide, phenformin-hydrochloride and NPH-insulin. *Diabetes* **15**, 536—537 (1966).
31. KIRSTLEY, W.R., and A.S. RIDOLFO, M.A. ROOT, and R.C. ANDERSON: Clinical and pharmacological effects of substance BZ 55 in diabetes. *Diabetes* **5**, 351—357 (1956).
32. KLEIN, W.: Die wiederholte Bestimmung der Nüchtern-ILA bei stoffwechselgesunden, bei unbehandelten und oral behandelten Diabetikern. *Dtsch. med. J.* **17**, 664—671 (1966).
33. KOPP, H.: Ergebnisse der Diabetes Therapie mit Silubin retard. *Med. Klinik* **61**, 592—596 (1966).
34. — Ergebnisse der Diabetes Therapie mit Silubin retard. *Med. Klinik* **62**, 878—882 (1967).
35. MEHNERT, H., u. W. SEITZ: Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI. *Münch. med. Wschr.* **100**, 1056—1059 (1958).
36. MELANI, F.H., H. DITSCHUNEIT, K.M. BARTELT, H. FRIEDRICH u. E.P. PFEIFFER: Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. *Klin. Wschr.* **43**, 1000—1007 (1965).
37. MILLER, M., and J.W. CRAIG: The use of tolbutamide in the management of various types of diabetes mellitus and studies of possible mechanisms of its actions. *Metabolism* **5**, 868—875 (1956).
38. — M.S. MACKENZIE, W.R. DRUCKER, M. CAMMARN, and H. WOODWARD: Studies of the effect of i.v. tolbutamide on pyruvic and lactic acid concentrations in peripheral venous blood in normal and diabetic subjects and on splanchnic metabolism of fructose and glucose. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **71**, 51—61 (1957).
39. — Brooke Lodge Conference on Tolbutamide, März 1967.
40. MIRSKY, S., and M. SCHWARTZ: Phenformin, diabetic control and bodyweight. *J. Mt. Sinai Hosp N.Y.* **33**, 180—191 (1966).
41. — Influence of hypoglycemic therapy on blood lipids and bodyweight in diabetes mellitus. Conference on Diab. mell. and Obesity. N.Y. Acad. Sci. Febr./März 1967 Abstract p. 20.
42. MOHNIKE, G., A. CZYZYK u. H. ULLRICH: Akute Belastungen zur Frage der Stoffwechselwirkung von D 860 bei Gesunden und Diabetikern. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1542—1545 (1957).

43. MOOHRHOUSE, J.A., and R.M. KARK: Physiologic actions of orinase and their relationship to the types of diabetes in man. *Metabolism* **5**, 847—863 (1956).
44. MOSS, J.M., DE-LAWTER, S.A. TYROLER, and J.B. FIELD: Phenformin in diabetic treatment. *Med. Tms (N.Y.)* **89**, 561—567 (1961).
45. PATEL, D.B., and J.M. STOWERS: Phenformin in weight reduction of obese diabetics. *Lancet* **1964 II**, 282—284.
46. PEDERSEN, J.: Effect of Metformin on weight loss in obesity. *Acta endocr.* **49**, 479—486 (1965).
47. POMERANCE, J., H. FUJII, and G.T. MOURATOFF: Clinical report of a new hypoglycemic agent. *Proc. Soc. exp. Biol.* **95**, 193—194 (1957).
48. REAVEN, G., and J. DRAY: Effect of chlorpropamide on serum glucose and immunoreactive insulin concentrations in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* **16**, 487—492 (1967).
49. RENOLD, A.E., A.I. WINEGRAD, E.R. FROESCH, and G.W. THORN: Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives. *Metabolism* **5**, 757—767 (1956).
50. SALANS, L., and G. REAVEN: Effect of hypoglycemic agents on serum-ILA of patients with various degrees of carbohydrate intolerance. *Metabolism* **14**, 26—30 (1965).
51. SCHAEFER, L.E.: Hyperlipidemia. Conference on Diab. mell. and Obesity. N.Y. Acad. Sci., Febr./März 1967. Abstract p. 19—20.
52. SCHILLING, I.: Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden. I und II. Mitteilung. *Z. ges. inn. Med.* **14**, 705—711 (1959), **14**, 753—759 (1959).
53. SCHWARTZ, M., S. MIRSKY, and L.E. SCHAEFER: The effect of phenforminhydrochloride on serum cholesterol and triglyceride levels of the stable adult diabetes. *Metabolism* **15**, 808—822 (1966).
54. SHELDON, J., K.W. TAYLER, and J. ANDERSEN: The effects of long term acetohexamide treatment on pancreatic islet cell function in maturity-onset diabetes. *Metabolism* **15**, 874—883 (1966).
55. SPANAR, E., V. BALAZ u. O. ADAMEC: Klinische Studie über die Wirkungsweise der peroralen Antidiabetica. *Z. ges. inn. Med.* **14**, 476—481 (1959).
56. SÖLING, H.D., H. WERCHAU u. W. CREUTZFELDT: Untersuchungen zur Stoffwechselwirkung von blutzuckersenkenden Biguaniden bei verschiedenen Tierpezies. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **244**, 290—310 (1963).
57. STROHMMEYER, G., W. DÖLLE u. H. SAUER: Milchsäureacidose mit Exzesslaktat bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **40**, 2238—2240 (1965).
58. STÖTTER, G., G. MOHNIKE, W. CREUTZFELDT, R. SEUS, ST. SCHLAGINTWEIT u. H. ULLRICH: Belastungsversuche mit Glucose, Adrenalin und Glucagon bei Stoffwechselfgesunden und Diabetikern unter D 860. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 835—837 (1956).
59. STOWERS, J.M., R.F. MAHLER, and R.B. HUNTER: Pharmacology and mode of action of the sulfonylureas in man. *Lancet* **1958 I**, 278—283.
60. TRANQUADA, R.E., Ch.R. KLEEMAN, and J.S-BROWN: Clinical trials with phenethylbiguanide in selected patients. *Amer. J. med. Sci.* **238**, 187—191 (1959).
61. — S. BERNSTEIN, and H.E. MARTINI: Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy. *J. amer. med. Ass.* **184**, 37—42, (1963).
62. VOLK, B.W., SH. WEISENFELD, S.S. LAZARUS, and M.G. GOLDNER: Mechanisms of action of the hypoglycemiaproducing sulfonylurea derivatives. *Metabolism* **5**, 894—903 (1956).
63. WELLER, Ch., A. DONESA, and M. LINDNER: Rationale for the treatment of diabetes mellitus. *Scientific Exhibit. Med. Society N.Y.* 1963.
64. — Phenformin in weight reduction of obese diabetics. *Lancet* **1965 I**, 53.
65. WILLIAMS, R.H.: Recent advances relative to diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* **63**, 512—529 (1965).

Prof. Dr. W. CREUTZFELDT  
 Medizinische Klinik  
 und Poliklinik der Universität  
 3400 Göttingen