

Wirkungsmechanismus der peroralen Antidiabetica

Autor(en): **Horn, Z.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **21 (1965)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307595>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der Diabetikerfürsorgestation (Chefarzt: PD. Dr. Z. Horn) des Hauptstädtischen Károlyi-Krankenhauses (Direktor: Dr. E. Lazarits) in Budapest

Wirkungsmechanismus der peroralen Antidiabetica

Von Z. Horn

Es ist heute schon wohlbekannt, daß einige Sulfonylharnstoffe und Biguanide sich in dazu indizierten Fällen als perorale Antidiabetica klinisch bewährt haben.

Sulfonylharnstoffe

Von den blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen verwendet man in der Therapie Carbutamid, Tolbutamid, Chlorpropamid und Diaboral*. Diese letzteren haben – im Gegensatz zum Carbutamid – keine bakterio-statische Wirkung.

Es wurde bewiesen, daß die Sulfonylharnstoffe nach Totalpankreat-ektomie und bei schwer alloxandiabetischen Tieren keine blutzucker-senkende Wirkung ausüben. Mit steigender Alloxandosis nimmt die hypoglykämisierende Wirkung ab [1–3]. Dies beweist die Abhängigkeit des blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffeffektes von der Anzahl der funktionsfähigen β -Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Die pankreatrope Wirkung der Sulfonylharnstoffe wird durch jene experimentelle Feststellung von *Mehnert* u. Mitarb. [4] bestätigt, wonach am extrakorporalen Hundepankreas eine erhöhte Insulinausschüttung nachzuweisen ist, wenn die blutfreie Durchströmungslösung Sulfonylharnstoffe enthält. Die Sulfonylharnstoffe üben auf die endogene Insulinsekretion eine stimulierende Wirkung aus.

Insulin aggregiert besonders in Gegenwart von Zinkionen und liegt in den β -Zellen wahrscheinlich als hochmolekularer Komplex vor. *Sund* [5] ist der Meinung, daß die Sulfonylharnstoffe in den β -Zellen eine

* *Carbutamid* (BZ 55, N₁-Sulfanyl-N₂-n-butylcarbamid) ist als Nadisan, Invenol, Bucarban, Oranil, Glucidoral im Handel, *Tolbutamid* (D 860, N-[4-Methylbenzolsulfonyl]-N'-butylcarbamid) als Artosin, Rastinon, Orabet, Dolipol, Orinase und *Chlorpropamid* (P 607, N-[p-chlorbenzolsulfonyl]-N'-propylcarbamid) als Diabinese. Bei *Diaboral* ist der Butyl-Rest des Tolbutamid durch einen Cyclohexyl-Rest ersetzt.

Aggregation verhindern und daß durch sie Insulindepots aufgelöst werden können. Somit wird es dem Insulin ermöglicht, die Zellwand zu passieren.

Auch die morphologischen Befunde beweisen die auf die β -Zellen ausgeübte funktionssteigernde Wirkung. Die Einzelheiten über den Mechanismus der β -Zellen-Beeinflussung sind noch nicht völlig geklärt. Degenerative Veränderungen an den α -Zellen nach Gaben von Sulfonylharnstoffen wurden nicht gefunden. *Constam* u. Mitarb. [6] haben nachgewiesen, daß die Hyperglykämie nach i.v. Glukagongabe durch Carbutamid nicht verändert wird; die durch Glukagon hervorgerufene Glykogenolyse bleibt unverändert. Die Glukagonaktivität in Pankreasextrakten von Tieren nach Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoffen wurde nicht reduziert befunden.

Pfeiffer u. Mitarb. [7] haben festgestellt, daß nach Injektion blutzuckersenkender Sulfonylharnstoffe bei Stoffwechselgesunden und Altersdiabetikern ein deutlicher Anstieg der Seruminsulinwirkung im peripheren Venenblut eintrat. Bei jugendlichen Diabetikern war dies nicht zu beobachten. Dagegen fanden *Humbel* u. Mitarb. [8] bei nicht-zuckerkranken Menschen nach Carbutamidverabreichung keine Erhöhung der Insulinaktivität im peripheren Venenblut. Die Verfasser halten jedoch eine geringe, kontinuierliche Mehrausschüttung durch Carbutamid nicht für ausgeschlossen. Diese Insulinausschüttung ist aber ihrer Meinung nach so gering, daß sie mit einer biologischen Methode nicht erfaßt werden kann. Diese Frage muß also noch offen bleiben.

Pfeiffer u. Mitarb. [9] haben gefunden, daß beim Altersdiabetiker, verglichen mit dem Stoffwechselgesunden, eine veränderte Dynamik der Insulinsekretion wahrzunehmen ist. Der Altersdiabetiker benötigt eine längere Zeit als der Stoffwechselgesunde, um auf die wiederholte Belastung durch Sulfonylharnstoffe mit einem Neuanstieg der Insulinaktivität im Serum zu reagieren. Diese Erhöhung der Refraktärzeit verhindert eine Überstimulierung.

Eine wichtige Wirkung der Sulfonylharnstoffe tritt in der Leber in Erscheinung. In unseren Versuchen [10] haben wir im Einklang mit den Angaben von *Beringer* u. Mitarb. [11] gefunden, daß in der Leber hungernder Kaninchen nach Verabreichung von Carbutamid eine histologisch gut wahrnehmbare Glykogenanhäufung zu beobachten ist. Mittels Kernvariationsmessungen wurde eine in den Leberzellen auf eine gesteigerte Zellfunktion hinweisende Kernhypertrophie nachweisbar. In unseren chronischen Versuchen konnten wir keine Glykogenanreicherung beobachten. Der diesbezügliche Wirkungsmechanismus ist noch nicht befriedigend geklärt. Da auch am hepatektomierten Tier mit in-

taktem Pankreas nach Sulfonylharnstoffverabreichung eine Blutzuckersenkung wahrnehmbar ist, bietet das erwähnte Verhalten des Leberglykogens nicht die einzige Erklärung für die Sulfonylharnstoffhypoglykämie.

Die Untersuchungen von *Ditschuneit* u. Mitarb. [12] haben gezeigt, daß die Sulfonylharnstoffe weder eine Steigerung der Glukoseoxydation noch eine solche der Glukoseaufnahme bei Versuchen an Rattenfettgewebe und Zwerchfell verursachen.

Die Insulinase wird durch Sulfonylharnstoffe in therapeutischen Konzentrationen nicht gehemmt.

Im Vordergrund steht also der pankreatrope Effekt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß die Sulfonylharnstoffe auch außerhalb des Pankreas angreifen, daß jedoch für ihre Wirkung in der Peripherie noch zusätzlich Insulin erforderlich ist. Die Versuche von *Creutzfeldt* u. Mitarb. [13] sowie von *Madsen* [14] haben tatsächlich gezeigt, daß am eviszerierten Tier eine Sulfonylharnstoffwirkung zu erzielen ist, sofern man Insulin in unerschwelligen Dosen zuführt.

Einzelne Autoren behaupten auf Grund ihrer an Menschen und Tieren durchgeführten Untersuchungen, daß durch die Sulfonylharnstoffe eine Verstärkung der Wirkung von exogenem Insulin nachweisbar ist [6, 15–18]. Dies konnten auch wir in einigen Fällen, hauptsächlich an insulinbedürftigen Altersdiabetikern, beobachten.

Hasselblatt [19] hält es für möglich, daß beim Menschen eine Aktivierung von endogenem, gebundenem Insulin am therapeutischen Effekt der Sulfonylharnstoffe beteiligt ist.

Erschwert wird die Erklärung des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe durch die Tatsache, daß sich die Insulin- und die Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in verschiedener Hinsicht voneinander unterscheiden. Injiziert man radioaktive Glukose intravenös, so wird unter Zuführung von Insulin eine erheblich gesteigerte Aktivität in der Muskulatur und im Fettgewebe gefunden, während die Leber keine wesentliche Aktivitätszunahme zeigt. *Ashmore* u. Mitarb. [20] haben in Tierversuchen beim Injizieren radioaktiver Glukose nach Tolbutamid in der Muskulatur und im Gewebefett keine sichere, in der Leber dagegen eine deutliche Aktivitätszunahme gefunden. Es besteht also, wie das auch *Achelis* und *Maiwald* [21] betonen, bei der funktionellen Analyse der unter Einwirkung von Insulin und Sulfonylharnstoffen wahrnehmbaren Glukosebewegung ein heute noch nicht erklärbarer Unterschied.

Die Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe, die man in einigen Fällen beobachten kann, sind Magenbeschwerden, allergische Reaktionen der Haut, des hämatopoetischen Systems. Diese sind bei Verabreichung von

Tolbutamid viel seltener als bei Carbutamidbehandlung. Die toxischen Einwirkungen auf das Knochenmark sind bei Tolbutamid äußerst selten. Es wurden Fälle von cholestatischer Hepatose nach Verabreichung von Chlorpropamid beschrieben.

Bei schwangeren zuckerkranken Frauen ist wegen ihres jugendlichen Alters eine Sulfonylharnstofftherapie in der Regel wirkungslos. Es gibt jedoch einige an milder Zuckerkrankheit leidende gravide Frauen um das 40. Lebensjahr, die mit Sulfonylharnstoffen einstellbar sind.

Es wurde bewiesen, daß Carbutamid und auch das Tolbutamid die Placentarschranke passieren [22, 23].

Einige Autoren [24, 25] haben nach Verabreichung von Carbutamid an graviden, nicht-diabetischen Ratten gehäufte Aborte und Mißbildungen beobachtet. Nach Tolbutamid fanden sich Mißbildungen in viel geringerem Maße. Mit Insulin ließen sich in diesen Versuchen keine Mißbildungen erzeugen. Die diesbezüglichen klinischen Erfahrungen sind variabel. *Marble* [26] fand z. B. nach Sulfonylharnstoffverabreichung eine erhöhte perinatale Mortalität. Dagegen haben *Sterne* u. Mitarb. [27] mitgeteilt, daß dies nur in solchem Maße wie bei mit Insulin behandelten Diabetikerinnen zu beobachten ist. Nach den Wahrnehmungen von *Grasset* und *Sarfati* [28] ist das Vorkommen von Mißbildungen im Laufe der Sulfonylharnstofftherapie nicht häufiger als bei den mit Insulin behandelten Fällen. Es wurden allerdings auch Fälle von Fruchttod bei Graviden beschrieben, die mit Carbutamid behandelt wurden [22, 29]. *Hoet* [30] behauptet, daß einige Beobachtungen darauf hinweisen, daß die peroralen Antidiabetica einen teratogenen Effekt haben, wenn diese prädiabetischen Graviden verabreicht werden. *Larsson* und *Sterky* [31] berichten über einen solchen Fall. Die Resultate der klinischen Beobachtungen zeigen also kein einheitliches Bild und sind wegen der verschiedenen therapeutischen Verfahren nicht bewertbar. Endgültige Schlüsse lassen sich danach nicht ziehen. Bei Beurteilung dieses Fragenkomplexes muß jedoch beachtet werden, daß die Kinder auch solcher diabetischer Mütter, die keine Sulfonylharnstoffe erhielten, in allen Phasen der intrauterinen Entwicklung durch den Diabetes der Mutter gefährdet sind. Mißbildungen bei Kindern zuckerkranker Mütter sind relativ häufig zu beobachten. Wie auch *Willi* [32] betonte, sind die Auswirkungen des Diabetes der Mutter überaus vielfältig. Wir müssen also danach trachten, die Möglichkeiten einer teratogenen Wirkung zu verringern. Deshalb verabreichen auch wir, im Einklang mit dem Standpunkt zahlreicher Kliniker, schwangeren zuckerkranken Frauen keine Sulfonylharnstoffe.

Da das Schicksal des Kindes in erster Linie von einer optimalen Stoff-

wechseleinstellung der Mutter abhängig ist, behandeln wir die graviden Diabetikerinnen, wegen der meist schwankenden Stoffwechsellage, je nach Bedarf mit Insulin. Wir können mit Insulin den Kohlenhydratstoffwechsel schneller, genauer und mit größerer Sicherheit regeln als mit den Sulfonylharnstoffen.

Biguanide

Von den Biguaniden werden heute das Phenyläthylbiguanid (DBI, Phenformin), das Butylbiguanid (Silubin) und das Dimethylbiguanid (Glucophage) in geeigneten Fällen zur Behandlung von Diabetikern verwendet.

Die am extrakorporalen Hundepankreas durchgeführten Versuche ergaben, daß Biguanide die Insulinsekretion aus der Bauchspeicheldrüse nicht fördern [33, 4]. Diese Versuchsergebnisse führten zur Annahme, daß die Biguanide vorwiegend einen extrapancreatischen Angriffspunkt haben.

Mohnike u. Mitarb. [34] haben gefunden, daß Butylbiguanid bei der weißen Maus dosisabhängig eine Verminderung des Blutzuckers hervorruft. In den meisten Versuchsanordnungen konnten sie keine Veränderungen der Zellkernvolumina der β -Zellen nachweisen. Sie schließen aus ihren Untersuchungen, daß die durch Butylbiguanid ausgelöste Blutzuckersenkung auf einem extrapancreatischen Wirkungsmechanismus des Präparates beruht.

Klinische Beobachtungen ergaben jedoch, daß eine wirksame Behandlung mit Biguaniden nur dann möglich ist, wenn gewisse Mengen von endogenem oder exogenem Insulin vorhanden sind. Die Biguanide entfalten mit Insulin einen additiven blutzuckersenkenden Effekt. Beim labilen Insulinmangeldiabetes trachten wir aber durch zusätzliche Behandlung mit Biguaniden nicht so sehr die Insulinmenge zu vermindern, als vielmehr eine Stabilisierung des Stoffwechsels zu erreichen. In einigen solcher Fälle beobachtet man eine «Glättung» des Blutzuckerniveaus. Diese Wirkung ist aber, wie das auch *Constam* [35] betonte, bei längerer Nachkontrolle weniger ausgeprägt.

Unsere an Kaninchen durchgeführten Untersuchungen [36] zeigten, daß per os verabreichtes Dimethylbiguanid in akuten und chronischen Versuchen an den β -Zellen der Langerhansschen Inseln signifikante Kernvolumenveränderungen zustandebrachte, die auf eine gesteigerte Funktion hinweisen. In den α -Zellen haben wir keine histologisch nachweisbaren Veränderungen gefunden. Wir halten es für möglich, daß der Insulinmobilisationseffekt dieses Präparates an ein intaktes Nervensystem gebunden ist. Das auf die gesteigerte Funktion der β -Zellen hin-

weisende Bild zeigt eine Diskrepanz gegenüber der Tatsache, daß Dimethylbiguanid den nüchternen Blutzuckerspiegel bei normalen Kaninchen signifikant nicht verändert. Es ist zwar möglich, daß sich die Insulinproduktion unter dem Einfluß von Dimethylbiguanid steigert, doch geht die Mobilisierung und Aktivierung des Insulins bei gesunden Kaninchen bloß den jeweiligen Bedürfnissen entsprechend vor sich.

Beringer u. Mitarb. [37] haben gefunden, daß sich der Glykogengehalt des Leberparenchyms von Diabetikern, die Monate hindurch mit Phenyläthylbiguanid behandelt wurden, nicht vermindert hat.

Bei der Behandlung mit Biguaniden sind Nebenerscheinungen verhältnismäßig oft zu beobachten. Am häufigsten treten auf: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Druckgefühl in der Magengegend, Schwäche, Mattigkeit, Schläfrigkeit, bei schweren Störungen Erbrechen oder Durchfall.

Nach *Mehnert* [38] ist die Ansicht, daß Biguanide in den in der Therapie gebräuchlichen Dosen als Zellatmungsgifte wirken, nicht mehr haltbar. Seiner Meinung nach ist das Auftreten von Ketoacidosen entweder auf eine Überdosierung oder aber auf eine Überschätzung klinischer Wirksamkeit der Biguanide zurückzuführen. *Mahrhofer* und *Mehnert* [39] behaupten, daß kein Anhalt dafür besteht, daß die Biguanide bei normaler Dosierung und geeigneten Patienten Lactatacidose verursachen. Die Meinungen über die Ketose- und Lactatacidosegefahr sind aber noch nicht einheitlich.

Die experimentellen Ergebnisse und die klinischen Beobachtungen in Betracht ziehend, müssen wir feststellen, daß der Wirkungsmechanismus der Biguanide noch weitgehend ungeklärt ist.

Die Erfahrungen der therapeutischen Anwendung der Biguanide bei schwangeren Diabetikerinnen sind bisher nicht ausreichend genug. Aus diesem Grunde und wegen der erwähnten Ketosegefahr verhalten wir uns, im Einklang mit den meisten Klinikern, gegenüber der therapeutischen Anwendung der Biguanide bei schwangeren zuckerkranken Frauen ablehnend.

Mit der Ansicht von *Bartelheimer* und *Sauer* [40] übereinstimmend, lehnen wir eine Behandlung mit peroralen Antidiabetica der schwangeren Diabetikerinnen auch deswegen ab, weil jede unnötige Zufuhr an differenten Wirkstoffen im Hinblick auf die heutigen Kenntnisse über teratogene Effekte unterbleiben muß.

Mit Rücksicht darauf, daß die Kombinationsmöglichkeiten speziell auf dem Gebiete der Synthetisierung der peroralen Antidiabetica noch bei weitem nicht erschöpft sind, ist es denkbar, daß wir noch in den Besitz einer chemischen Verbindung gelangen, die keine schädlichen Nebenwirkungen hat, die die Gefahr der perinatalen Mortalität und der

Mißbildung nicht erhöht und imstande ist, die Entwicklung von sekundären Schädigungen der Zuckerkrankheit zu verhindern.

Zusammenfassung

1. Voraussetzung für die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist das – wenn auch verminderte – Vorhandensein funktions-tüchtiger β -Zellen.

2. Der mit Diät allein nicht mehr einstellbare Altersdiabetiker zeigt auf die wiederholte Belastung mit Sulfonylharnstoffen eine verzögerte Regeneration mobilisierbarer Insulinreserven.

3. Im Fastenzustand ist nach Sulfonylharnstoffgaben eine Glykogenanreicherung in der Leber zu beobachten.

4. Bei einigen Diabetikern ist durch Sulfonylharnstoffe eine Verstärkung der Wirkung von exogenem Insulin wahrnehmbar.

5. Die wirksame Behandlung mit Biguaniden setzt das Vorhandensein von endogenem oder exogenem Insulin voraus. Die Biguanide entfalten mit Insulin einen additiven blutzuckersenkenden Effekt.

6. Die an Kaninchen durchgeführten Versuche des Autors u.s. Mitarb. zeigten, daß per os verabreichtes Dimethylbiguanid an den β -Zellen histologische Veränderungen zustande brachte, die auf eine gesteigerte Funktion hinweisen. Es besteht die Möglichkeit, daß der Insulinmobilisationseffekt an ein intaktes Nervensystem gebunden ist, doch geht die Mobilisierung und Aktivierung des Insulins bei gesunden Kaninchen bloß den jeweiligen Bedürfnissen entsprechend vor sich.

Viele Einzelheiten über den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe und Biguanide sind noch nicht bekannt.

Im Einklang mit den meisten Klinikern verhält sich der Verfasser gegenüber der therapeutischen Anwendung der peroralen Antidiabetica bei schwangeren zuckerkranken Frauen ablehnend.

Résumé

1. La présence de cellules β capables de fonctionner – même si elles sont en nombre diminué – est absolument nécessaire pour l'action hypoglycémiant des dérivés sulfonyluriques.

2. Le diabète du vieillard qui ne peut plus être équilibré par une diète seulement, montre, après une application répétée de dérivés sulfonyluriques, une régénérescence tardive de réserves insuliniques mobilisables.

3. Dans le jeûne on voit une augmentation du taux de glycogène dans le foie après l'ingestion de dérivés sulfoniques de l'urée.

4. Chez certains diabétiques on observe une augmentation d'insuline exogène lorsqu'on leur donne des dérivés sulfonuriques.

5. Un traitement efficace avec des biguanides n'est possible qu'en présence d'insuline endogène ou exogène. En effet les biguanides en présence d'insuline ont une action hypoglycémiant additionnelle.

6. Les expériences de l'auteur sur des lapins ont montré que l'application de diméthylbiguanide per os provoque dans les cellules β des modifications histologiques, qui correspondent à une activation fonctionnelle de ces cellules. Il est possible que cet effet de mobilisation de l'insuline nécessite un système nerveux intact, l'on a observé toutefois que cette mobilisation et cette activation de l'insuline chez des lapins sains ne se font que dans la mesure des besoins immédiats.

Bien des détails du mécanisme d'action des biguanides et des dérivés sulfonuriques ne sont pas encore connus.

D'accord avec la plupart des cliniciens, l'auteur déconseille le traitement du diabète à l'aide d'antidiabétiques peroraux chez des diabétiques pendant la gravité.

Riassunto

1. Premessa per l'effetto ipoglicemico dell'urosulfonile, è la presenza anche se diminuita di cellule β funzionanti.

2. Il diabete della vecchiaia, non più regolabile solo colla dieta, reagisce a ripetute somministrazioni di urosulfonile, con una rallentata rigenerazione delle riserve d'insulina disponibili.

3. In caso di digiuno, si osserva un arricchimento del glicogeno nel fegato, dopo somministrazione di urosulfonile.

4. Si osserva in alcuni diabetici un aumento dell'insulina esogena grazie all'urosulfonile.

5. Un efficace trattamento ai biguanidi, premette la presenza di insulina esogena o endogena. I biguanidi hanno assieme all'insulina un effetto ipoglicemico additivo.

6. Gli esperimenti sul coniglio eseguiti dall'autore, hanno dimostrato che il dimetilbiguanide somministrato per os provoca delle variazioni istologiche delle cellule β , indicanti un aumento della funzione. Esiste la possibilità che l'effetto mobilizzante dell'insulina sia legato ad un sistema nervoso intatto, però la mobilizzazione e l'attivazione dell'insulina nel coniglio sano, avviene soltanto a secondo del fabbisogno momentaneo.

Molti dettagli sul meccanismo d'azione dell'urosulfonile e dei biguanidi sono ancora sconosciuti.

D'accordo con la maggioranza dei clinici, l'autore è contrario all'ap-

plicazione terapeutica degli antidiabetici perorali nella donna diabetica incinta.

Summary

1. It is a prerequisite for the blood sugar-decreasing action of sulphonyl urea that some—if only a few—functioning β cells be present.

2. Old age diabetes which cannot be adjusted with diet alone reacts to repeated loads of sulphonyl urea with a gradual regeneration of mobilisable insulin reserves.

3. In the fasting condition, a storage of glycogen in the liver can be observed after sulphonyl urea administration.

4. In some diabetic patients, sulphonyl urea produces an increase of exogenic insulin.

5. The effective treatment with biguanides depends on the presence of endogenic or exogenic insulin. The biguanides develop, together with insulin, an additive blood sugar decreasing effect.

6. The author's experiments on rabbits showed that di-methyl-biguanide given per os caused histological changes in the β cells which point to increased functioning. There is a possibility that the insulin-mobilising effect is bound to an intact nervous system, but the mobilisation and activation of insulin in healthy rabbits proceeds only as far as the requirements of the moment.

Many details of the mechanism of action of the sulphonyl ureas and biguanides are not yet known.

In agreement with most clinicians, the author is against the therapeutic use of peroral antidiabetica in pregnant diabetic women.

1. *Achelis J. D. und Hardebeck K.*: Dtsch. med. Wschr. **80**, 1452 (1955). – 2. *Creutzfeldt W. und Bötther K.*: Dtsch. med. Wschr. **81**, 896 (1956). – 3. *Magyar I., Marton I., Mathé Z., Réfi Z. und Kertai P.*: Z. ges. Inn. Med. **13**, 210 (1958). – 4. *Mehnert H., Schäfer G., Kaliampetos G., Stuhlfauth K. und Engelhardt W.*: Klin. Wschr. **40**, 1146 (1962). – 5. *Sund H.*: IV. Kongreß Internat. Diabetesvereinigung. Ed. Méd. et Hyg., Genf 1961, S. 726. – 6. *Constam G. R., Bonhôte D., Fellmann H., Heller A., Labhart A., Spühler O. und Wenger V.*: Schweiz. med. Wschr. **86**, 699 (1956). – 7. *Pfeiffer E. F., Pfeiffer M., Ditschuneit H. und Chang-Su Ahn*: Klin. Wschr. **37**, 1239 (1959). – 8. *Humbel R. E., Völlm K., Froesch E. R. und Labhart A.*: Schweiz. med. Wschr. **89**, 1217 (1959). – 9. *Pfeiffer E. F., Ditschuneit H. und Ziegler R.*: Klin. Wschr. **39**, 415 (1961). – 10. *Horn Z., Palkovits M. und Horváth N.*: Arzneimittel-Forsch. **11**, 94 (1961). – 11. *Beringer A. und Keibl E.*: Wien. med. Wschr. **106**, 792 (1956); *Beringer A. und Lindner A.*: Wien. klin. Wschr. **1956**, 301 und 316. – 12. *Ditschuneit H., Pfeiffer E. F. und Rossenbeck H. G.*: Klin. Wschr. **39**, 71 (1961). – 13. *Creutzfeldt W., Soeling H. D. und Zárday Z.*: Metabolism **12**, 264 (1963). – 14. *Madsen J.*: IV. Kongreß Internat. Diabetesvereinigung. Ed. Méd. et Hyg., Genf 1961/I. – 15. *Houssay B. A. et Migliorini R. H.*: C.R. Soc. Biol. (Paris) **150**, 1620 (1956). – 16. *Mohnike G., Bibergeil H. und Czyzyk A.*: Dtsch. med. Wschr. **82**, 1579 (1957). – 17. *Linke A.*: Dtsch. med. Wschr.

85, 2069 (1960). – 18. *Haller H.* und *Strauzenberg S. E.*: Perorale Diabetestherapie. VEB G. Thieme, Leipzig 1959. – 19. *Hasselblatt A.*: Fortschritte der Diabetesforschung: G. Thieme, Stuttgart 1963. – 20. *Ashmore J.*, *Cahill G. F. jun.* und *Scott Earle A.*: Ann. N.Y. Acad. Sci. **71**, 131 (1957). – 21. *Achelis J. D.* und *Mairwald K. H.*: Dtsch.-Engl. med. Rdsch. **1**, 310 (1962). – 22. *Lass A.*: Geburtsh. u. Frauenheilk. **18**, 1167 (1958). – 23. *Miller D. J.*, *Wishinsky H.* und *Thompson G.*: Diabetes **11**, Suppl. 93 (1962). – 24. *Tuchmann-Duplessis H.* und *Mercier-Parot*: C.R. Soc. Biol. (Paris) **152**, 460 (1958). – J. Physiol. (Paris) **51**, 65 (1959). – Bull. Acad. nat. Méd. (Paris) **143**, 238 (1959). – 25. *Meyer R. de* und *Isaac-Mathy M.*: Ann. Endocr. (Paris) **19**, 167 (1958). – 26. *Marble A.*: Diabetes **11**, Suppl. 149 (1958). – 27. *Sterne J.* und *Lavieville M.*: Presse méd. **71**, 1547 (1963). Diabète **1963**, 292. – *Sterne J.*: Thérapie **19**, 165 (1964). – 28. *Grasset J.* und *Sarfati R.*: Presse méd. **71**, 1905 (1963). – 29. *Ghanem M. H.* und *Mikhail M. N.*: Alexandria med. J. **1957**, 383. – 30. *Hoet P.*: IV. Kongreß Internat. Diabetesvereinigung. Ed. Méd. et Hyg., Genf 1961, S. 389. – 31. *Larsson Y.* und *Sterky G.*: Lancet **1960/II**, 1424. – 32. *Willi H.*: IV. Kongreß Internat. Diabetesvereinigung. Ed. Méd. et Hyg. Genf 1961, S. 378. – 33. *Stuhlfauth K.*, *Mehnert H.*, *Schäfer G.* und *Kaliampetsos G.*: Klin. Wschr. **38**, 825 (1960). – 34. *Mohnike G.*, *Moritz V.* und *Lippmann H. G.*: Endokrinologie **45**, 67 (1963). – 35. *Constam G. R.*: Dtsch. med. Wschr. **87**, 2184 (1962). – 36. *Palkovits M.* und *Horn Z.*: Endokrinologie **45**, 152 (1963). – 37. *Beringer A.*, *Hupka K.*, *Mösslacher K.* und *Wenger R.*: Wien. med. Wschr. **108**, 639 (1958). – 38. *Mehnert H.*: IV. Kongreß Internat. Diabetesvereinigung. Ed. Méd. et Hyg., Genf 1961, S. 700. – 39. *Mahrhofer E.* und *Mehnert H.*: Dtsch. med. J. **14**, 732 (1963). – 40. *Bartelheimer H.* und *Sauer H.*: Der Internist **4**, 139 (1963).

Adresse des Verfassers: PD. Dr. Z. Horn, Budapest IV. Ujpest, Munkásotthon utca 104.