

Acta Medica Okayama

Volume 1, Issue 2

1929

Article 7

JUNI 1929

Über den Einfluss der Gallensaure auf den Phlorizindiabetes

Tadao Sekito*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über den Einfluss der Gallensaure auf den Phlorizindiabetes*

Tadao Sekito

Abstract

1. Die durch Zufuhr von Phlorizin bewirkte Hypoglykämie bleibt durch Gallensaure (Cholsäure)-Zufuhr fast unbeeinflusst. 2. Die experimentelle, durch Injektion von Phlorizin erzeugte Glykosurie wird durch Zufuhr von Gallensaure stark herabgesetzt. 3. Die Zufuhr von Gallensaure führt ohne Ausnahme zur Vermehrung des Glykogens in der Leber und im Muskel des mit Phlorizin vergifteten Kaninchens. 4. Aus dem oben Erwahnten geht hervor, daß die Gallensaure gegen das Phlorizin antagonistisch wirkt. Diese antagonistische Wirkung scheint mir dadurch zustande zu kommen, daß die Gallensaure die durch das Phlorizin nicht gestörte synthetische Wirkung der Leber und des Muskels in einem Sinne der Phosphatase fordert. Ferner ergibt sich, daß die Herabsetzung der Phlorizinglykosurie bei Gallensaurezufuhr durch die vermehrte Glykogenbildung im Organismus bedingt ist. Zum Schluß danke ich dem Unterrichtsministerium ergebenst für das gewährte Stipendium.

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut zu Okayama.
(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu.)

Über den Einfluss der Gallensäure auf den Phlorizindiabetes.

Von

Tadao Sekito.

Eingegangen am 8. Januar 1929.

Seit *v. Mering* (1889) ist bekannt, dass Phlorizin stark glykosurisch wirkt, und es sind viele Untersuchungen angestellt worden, um über die Wirkungsweise Aufschluss zu erlangen. Viele Autoren, wie *Minkowski* (1893), *N. Zuntz* (1895), *Pavy*, *Brodie u. Siau* (1903), *Erlandsen* (1910) und *Nash* (1922), suchten die Ursache der Phlorizinwirkung in der abnormen Permeabilität der Niere für Zucker.

Der hierbei ausgeschiedene Zucker stammt nicht allein von den Zuckerkomponenten des Glykosides her. Er wird im Tierkörper gebildet, teils aus Kohlehydraten und hier in erster Linie aus dem Glykogen, und teils, wenigstens bei anhaltendem Hungern, aus den infolge des stark gesteigerten Eiweissumsatzes (*Lusk* 1898, 1901) reichlicher zerfallenden Proteinstoffen des Tierkörpers.

Während des Hungerzustandes kann bei Phlorizintieren das Glykogen praktisch vollständig verschwinden, und es findet eine starke Fettwanderung nach der Leber hin statt (*Rosenfeld* 1907).

Bei Phlorizindiabetes ist nach *Minkowski* (1893) der Zuckergehalt des Blutes nicht vermehrt, sondern eher herabgesetzt. Es findet also nicht regelmässig eine Hyperglykämie statt, sondern bisweilen eine Hypoglykämie.

Im hiesigen Institut hat *Misaki* (1927) experimentell nachgewiesen, dass die Gallensäure zu dem Haushalt der Kohlehydrate in inniger Beziehung steht und für den Kohlehydratstoffwechsel im Organismus als regulierender Faktor gegen das Adrenalin eine grosse Rolle spielt. Daraus haben *T. Okamura* (1928), *K. Murakami* (1928) und *Taku* (1928) geschlossen, dass die Gallensäure im Sinne einer Glykogenaufspeicherung gegen das Adrenalin antagonistisch wirkt. Andererseits ist von *Abelin*, *Goldener* u. *Kobori* (1926) behauptet worden, dass das Adrenalin eine Hyperglykämie und Glykosurie erzeuge, die das Glykogen aus der Leber verjage, aber seine Neubildung nicht hindere, ja im Gegenteil die Glykogenablagerung zu begünstigen scheine. Nach dem Versuche

von Grube (1909) ist wahrscheinlich, dass die Leber durch das Phlorizin nicht gehindert wird, Glykogen zu bilden, dass aber gleichzeitig eine so energische Hydrolyse stattfindet, dass die Neubildung verdeckt wird. Die Zufuhr von Gallensäure führt im allgemeinen zu einer Vermehrung des Glykogens in der Leber und im Muskel.

Im obenerwähnten Sinne habe ich den Einfluss der Gallensäure auf die Glykogenbildung im Organismus und auf die Zuckerausscheidung bei Phlorizintieren untersucht, einerseits um zu sehen, ob die Gallensäure dem Phlorizin gegenüber die Glykogenbildung zu begünstigen vermag und demzufolge eine herabgesetzte Phlorizinglykosurie herbeiführen kann, und andererseits, um einen Einblick zu gewinnen, wie sich die Gallensäure im Kohlehydratstoffwechsel dem Phlorizin gegenüber verhält.

Experimentelles.

I. Einfluss der Gallensäure auf den Blutzucker des phlorizinierten Kaninchens.

Zum Versuche habe ich Kaninchen verwendet, die unter möglichst gleichen Bedingungen 7-10 Tage lang gezüchtet worden waren und möglichst gleiches Gewicht besaßen. Es wurde den Kaninchen, die 14-18 Stunden gehungert hatten, pro Kg Körpergewicht 0.2 g Phlorizin in 5%iger sodaalkalischer Lösung subkutan eingespritzt und 5 Minuten danach 1-1.5 cc einer 1%igen Cholatlösung pro Kg Körpergewicht subkutan injiziert. Darauf wurde in kurzen Intervallen die Blutzuckerkurve vor und nach der Injektion nach der Bang'schen Methode ver-

Tabelle 1.

Nr.	Körpergewicht gm	Injizierte Cho- latmenge cem	Phlorizin gm	Blutzucker vor der Injektion %	Blutzucker nach Stunde						Bemerkungen
					1	2	3	4	6	8	
1	1700	2.6	0.34	0.091	0.079	—	0.081	0.079	0.081	0.087	Kontrolle
			0.34	0.100	0.085	0.085	0.075	0.080	0.085	0.093	
2	2250	3.4	0.45	0.087	0.086	0.081	0.081	0.092	0.085	0.081	„
			0.45	0.080	0.076	0.071	0.073	0.077	0.080	0.086	
3	1800	1.8	0.36	0.100	0.080	0.062	0.061	0.049	0.059	0.056	„
			0.36	0.107	0.073	0.071	0.078	0.079	0.077	0.088	
4	2300	2.3	0.46	0.089	0.080	0.069	0.054	0.054	0.063	0.077	„
			0.46	0.104	0.079	0.071	0.073	0.067	0.083	0.086	
5	1800	1.8	0.34	0.098	0.128	0.081	0.074	0.071	0.049	0.069	„
			0.34	0.103	0.074	0.074	0.073	0.063	0.087	0.093	

folgt. Als Kontrolle wurde den gleichen Kaninchen nach Verlauf von wenigstens 2-3 Tagen dieselbe Menge Phlorizin subkutan verabreicht und die Blutzuckerkurve genau wie das erste Mal aufgezeichnet. Die Versuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass der Blutzuckergehalt bei Phlorizininjektion eine leichte Hypoglykämie anzeigt, wie das schon *Minkowski* u. *Misaki* (1925) beobachtet haben. Bei gleichzeitigen Injektion von Phlorizin und Cholsäure bleibt der Blutzuckergehalt, mit der Kontrolle verglichen, fast unverändert oder neigt im allgemeinen zu Hypoglykämie.

II. Über den Einfluss der Gallensäure auf die Phlorizinglykosurie.

Hierbei habe ich ebenfalls Kaninchen zum Versuche gebraucht, die unter gleichen Bedingungen 7-14 Tage lang gezüchtet worden waren und möglichst gleiches Körpergewicht besaßen. Es wurde den Kaninchen pro Kg Körpergewicht 0.2 g Phlorizin in 5%iger sodaalkalischer Lösung subkutan injiziert und dann der Zuckergehalt des Harnes, der 24 Stunden nach der Injektion durch Katheterisierung erhalten worden war, nach der Reduktionsmethode von *Kumagawa* u. *Sudo* und *Bertrand* sowie polarimetrisch bestimmt. Diesen Versuch habe ich als Kontrolle angegeben.

Nachdem ich mich davon überzeugt hatte, dass der Harn desselben Kaninchens 2-3 Tage nach dem Kontrollversuche ganz frei von Zucker geworden war, injizierte ich dem Kaninchen wieder dieselbe Menge Phlorizin subkutan, nach 5 Minuten noch 1.5 cc einer 1%igen Cholat-lösung ebenfalls subkutan, bestimmte den Zuckergehalt des Harnes in derselben Weise wie beim ersten Male und verglich ihn mit dem Werte des Kontrollversuches. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Nr.	Körpergewicht gm	Phlorizin gm	Cholat-lösung ccm	Harnmenge pro Tag	Zuckermenge gm pro Tag	Zuckermenge %	Bemerkungen
1	1900	0.38	2.9	148	4.51	3.05	
		0.38		146	4.59	3.83	Kontrolle
2	1900	0.38	2.9	135	3.42	2.53	
		0.38		144	4.92	3.41	„

3	2200	0.44	3.3	148	4.34	3.03	
		0.44		145	5.20	3.59	„
4	1850	0.37	2.8	182	6.18	3.78	
		0.37		172	7.35	4.27	„
5	1950	0.39	2.9	110	5.00	4.55	
		0.39		132	6.44	4.88	„
6	2200	0.44	3.3	134	5.44	4.06	
		0.44		150	7.58	4.39	„
7	1700	0.34	2.6	90	3.00	3.33	
					2.40	2.67	
		0.34		150	3.29	2.19	
					2.50	1.67	„
8	2250	0.45	3.4	130	4.66	3.57	
					3.10	2.39	
		0.45		145	4.90	3.41	
					3.50	2.38	„
9	1800	0.36	1.8	168	3.51	2.09	
					2.47	1.42	
		0.36		174	4.83	2.72	
					2.60	1.50	„
10	2300	0.46	2.3	135	3.19	2.35	
					2.85	2.11	
		0.46		142	4.16	2.93	
					2.97	2.09	„

$$\frac{\text{oben}}{\text{unten}} = \frac{\text{nach der Rekuktion}}{\text{nach der Polarisaton}}$$

Aus Tabelle 2 ersieht man, dass in den meisten Fällen, in denen die Gallensäure mit dem Phlorizin injiziert worden war, der Zuckergehalt des Harnes, verglichen mit dem des Kontrollversuches, der absoluten Menge und auch dem Prozentsatze nach herabgesetzt war. Dieses

Ergebnis gilt jedoch nur für die Reduktionsmethode. Bei der Polarisationsbestimmung zeigt sich der Zuckergehalt des Harnes bei Zufuhr von Gallensäure mit Phlorizin der absoluten Menge nach vermindert, in den meisten Fällen dagegen prozentual vermehrt. Diese prozentuale Vermehrung kommt dadurch zustande, dass sich die Harnmenge bei Zufuhr von Gallensäure vermindert, wie man aus der Tabelle ersehen kann. Es ist sehr merkwürdig, dass der Zuckergehalt des Harnes bei der Reduktionsmethode einen viel höheren Wert zeigt als bei der Polarisationsbestimmung in den Versuchen 7, 8, 9, und 10.

Schon früher haben *Kütz* und *Vogel* (1895) bei Phlorizindiabetes eine kleine Menge von Pentosen im Harn gefunden. Neuerdings hat *Kobayashi* (1928) im hiesigen Institut i-Arabinose bei Zufuhr von Gallensäure und bei Stauungsikterus gefunden. Nach *Karasawa* und *Hatakeyama* wird die Harnsäure bei Zufuhr von Gallensäure und bei Stauungsikterus von Kaninchen stark vermehrt. Diese Pentosen und Harnsäure zeigen dieselbe Reduktionsprobe wie Traubenzucker, der bei Phlorizindiabetes mit Pentosen im Harn vorkommt. Aus diesem Grunde glaube ich, dass der vermehrte Wert des Zuckergehaltes bei der Reduktionsmethode durch die optisch inaktiven, durch Phlorizin ausgeschiedenen Pentosen und durch die nach erfolgter Gallensäurezufuhr vermehrte Harnsäure und die dabei ausgeschiedenen Pentosen bedingt ist. Darüber, ob die Pentosen bei Phlorizindiabetes inaktive Form haben oder nicht, ist die Arbeit noch im Gange.

III. Einfluss der Gallensäure auf das Glykogen der Leber und des Muskels bei Phlorizinkaninchen.

Zum Versuche habe ich Kaninchen benutzt, welche lange Zeit unter gleichen Bedingungen gezüchtet worden waren und möglichst gleiches Körpergewicht besaßen. Diese Kaninchen habe ich 5 Tage lang hungern lassen und ihnen dann zur Kontrolle nur 5 g Traubenzucker pro Kg Körpergewicht in 10%iger Lösung subkutan oder bald nach der Zufuhr von Zucker pro Kg Körpergewicht 0.2 g Phlorizin in 5%iger Sodalösung subkutan injiziert. Bei den eigentlichen Versuchen habe ich erst 1 Stunde, nachdem ich pro Kg Körpergewicht 10 g Glukose in 40%iger Lösung mittels Katheters in den Magen gebracht hatte, dieselbe Menge Phlorizin und Cholatlösung verabreicht. In den letzteren Fällen wurden die Kaninchen 4 Stunden später durch Verblutung getötet und den Tieren die Leber und eine bestimmte Menge Muskel möglichst schnell herausgeschnitten, von dem Blute befreit und gewogen. In allen vorhergehenden Fällen fand das schon nach 3 Stunden statt. Der Glykogengehalt der Leber und des Muskels wurde nach *Iwasaki* und *Moori* (1926) bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle

bei subkutaner Zufuhr von Glukose						
Nr. des Kaninchens	1	2	3	1	2	3
Hungertag	5	5	5	5	5	5
Körpergewicht vor	2050	1900	1950	1910	1950	1890
Körpergewicht nach	1670	1650	1650	1600	1620	1650
verabreichte Glukose gm	8.3	8.3	8.3	8.0	8.1	8.3
Phlorizin gm		0.32	0.32		0.32	0.33
Cholatlösung ccm			2.5			2.5
Lebergewicht gm	38.5	36.5	37.5	36.0	37.5	36.5
Glykogenmenge in Leber %	2.10	1.46	1.97	1.93	1.55	2.01
Glykogenmenge in Muskel %	0.29	0.10	0.22	0.18	0.08	0.13

Aus den Versuchen 1-6 der Tabelle 3 ist ersichtlich, dass der Glykogengehalt der Leber und des Muskels bei Phlorizinkaninchen durch die Zufuhr von Gallensäure in allen Fällen ohne Ausnahme vermehrt gefunden wurde. Diese Glykogenaufspeicherung findet bei subkutaner und peroraler Zufuhr von Glukose statt. Das Ergebnis dieser Versuche zeigt die Vermehrung des Glykogens im Muskel und in der Leber des mit Phlorizin vergifteten Tieres, wenn dem Tiere Gallensäure zugeführt wird.

Wie in der Einleitung bereits gesagt wurde, ist die Gallensäure an dem Glykogenaufbau der Leber und des Muskels beteiligt und wirkt gegen das Adrenalin antagonistisch, wie das *Misaki* in seinem Versuch experimentell bewiesen hat. Es ist bekannt, dass das Phlorizin das Glykogen der Leber und des Muskels zum Abbau bringt, aber nicht die Synthese des Glykogens verhindert. Aus dem allen geht hervor, dass die Gallensäure gegen das Phlorizin antagonistisch wirkt, indem die Gallensäure entweder den Glykogenaufbau im einem Sinne der Phosphatase fördert oder die glykogenmobilisierende Wirkung des Phlorizins hemmt. Im hiesigen Institut hat *Teraoka (1928)* bewiesen, dass die Gallensäure im Glykogenaufbau der Leber als Koferment der Phosphatase wirkt. Aus diesem Grunde scheint mir die Gallensäure gegenüber dem Phlorizin bei dem biologischen Kohlehydratstoffwechsel antagonistisch zu wirken.

Zusammenfassung.

1. Die durch Zufuhr von Phlorizin bewirkte Hypoglykämie bleibt durch Gallensäure (Cholsäure)-Zufuhr fast unbeeinflusst.
2. Die experimentelle, durch Injektion von Phlorizin erzeugte Glykosurie wird durch Zufuhr von Gallensäure stark herabgesetzt.

3.

bei peroraler Zufuhr von Glukose											
1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6
1900	1900	1800	1850	1880	2200	2050	1780	1800	1850	1850	1830
1550	1540	1660	1550	1660	1620	1650	1650	1550	1450	1580	1400
15.5	15.4	16.6	15.5	16.6	16.2	16.5	16.5	15.0	14.5	15.8	14.0
	0.31	0.33		0.33	0.32		0.33	0.30		0.31	0.28
		2.5			2.4			2.3			2.1
35.5	36.0	34.0	37.9	36.0	38.0	36.0	35.5	30.0	34.0	34.0	35.5
1.82	0.87	1.70	2.16	1.55	1.77	3.03	1.72	1.98	1.36	0.61	1.36
0.37	0.05	0.14	0.21	0.09	0.53	0.46	0.06	0.13	0.13	0.08	0.23

3. Die Zufuhr von Gallensäure führt ohne Ausnahme zur Vermehrung des Glykogens in der Leber und im Muskel des mit Phlorizin vergifteten Kaninchens.

4. Aus dem oben Erwähnten geht hervor, dass die Gallensäure gegen das Phlorizin antagonistisch wirkt. Diese antagonistische Wirkung scheint mir dadurch zustande zu kommen, dass die Gallensäure die durch das Phlorizin nicht gestörte synthetische Wirkung der Leber und des Muskels in einem Sinne der Phosphatase fördert.

Ferner ergibt sich, dass die Herabsetzung der Phlorizinglykosurie bei Gallensäurezufuhr durch die vermehrte Glykogenbildung im Organismus bedingt ist.

Zum Schlusse danke ich dem Unterrichtsministerium ergebenst für das gewährte Stipendium.

Literatur.

- Abelin T., Goldener E. und Kobori B., Biochem. Zeitschr. Bd. 174, 1926, S. 232. — Erlandsen, Biochem. Zeitschr. Bd. 23, 1910, S. 329. — Erlandsen, Biochem. Zeitschr. Bd. 24, 1911, S. 1. — Hatakeyama T., Journ. of Biochem. Bd. 8, 1928, S. 261. — Iwasaki K. u. Moori M., Praxis von physiol. chem. Kursus von Sudo. 11. Aufl. 1926, S. 334. — Karasawa R., Journ. of Biochem. Bd. 7, 1927, S. 145. — Karasawa R., Journ. of Biochem. Bd. 6, 1926, S. 139. — Kobayashi T., Journ. of Biochem. Bd. 9, Nr. 1, 1928. — Külz u. Vogel T., Zeitschr. f. Biol. Bd. 32, 1895, S. 195. — Lusk, Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, 1898, S. 82. — Lusk, Zeitschr. f. Biol. Bd. 42, 1901, 31. — v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16, 1889, S. 431. — Minkowski O., Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 31, 1893, S. 85. — Misaki K., Journ. of Biochem. Bd. 8, 1927, S. 235. — Misaki K., Journ. of Biochem. Bd. 5, 1925, 287. — Murakami K., Journ. of Biochem. Bd. 9, Nr. 1, 1928. — Okamura T., Journ. of Biochem. Bd. 9, Nr. 1, 1928. — Nash, Journ. of Biol. chem. Bd. 51, 1922, S. 171. — Pavy, Brodie u. Siau, Journ. of Physiol. Bd. 29, 1903, S. 467. — Rosenfeld, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 52, 1907. — Taku A., Journ. of Biochem. Bd. 9, Nr. 2, 1928. — Teraoka M., noch nicht veröffentlicht, 1928. — Zuntz N., Arch. f. Physiol. Jg. 1895, S. 570.