

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 3

1934

Article 10

MÄRZ 1935

Einfluß der Gallensaure auf die Zuckeraimilation des Hundes mit Pankreasdiabetes.

T. Hasegawa*

*Okayama University,

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

Einfluß der Gallensaure auf die Zuckeraimilation des Hundes mit Pankreasdiabetes.*

T. Hasegawa

Abstract

1. Die nüchterne Hyperglykämie und Glykosurie der pankreatektomierten Hunde wird bis zu einem gewissen Grade durch intravenöse Zufuhr von Cholsäure herabgesetzt. 2. Die durch Zufuhr von Traubenzucker vermehrte Hyperglykämie und Glykosurie der pankreatektomierten Hunde wird durch Mitzufuhr von Cholsäure ebenfalls herabgesetzt. 3. Aus den Daten geht hervor, daß die die Zuckeraimilation fördernde Wirkung der Cholsäure auch bei der Pankreasdiabetes auftritt.

Aus dem Biochemischen Institut Okayama,
(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu.)

Einfluß der Gallensäure auf die Zuckerassimilation des Hundes mit Pankreasdiabetes.

Von

T. Hasegawa.

Eingegangen am 10. Dezember 1934.

Seit den Veröffentlichungen von *J. v. Mering* u. *O. Minkowski* (1889) ist es bekannt, daß sich nach der Exstirpation des Pankreas beim Hunde eine Diabetes entwickelt, da wegen Mangels an Insulin im Körper Hyperglykämie und Glykosurie auftreten. Die Frage, ob die Zuckerassimilation bzw. die Glykogenbildung der Leber bei Pankreasdiabetes gestört wird, ist noch nicht völlig geklärt. Nach vielen Autoren, wie *E. Hédou* (1891), *J. J. R. Macleod* (1927), *E. J. Lesser* (1920), *C. F. Cori*, *G. T. Cori*, u. *Pucher* (1923), *H. Sato* (1929) soll bei vollständig pankreaslosen Hunden Glykogen gar nicht oder nur in Spuren in der Leber abgelagert werden, obwohl dabei Traubenzucker verfüttert wird, und erst durch Mitzufuhr von Insulin Glykogenie in der Leber auftreten.

Nun fördert die Gallensäure die Glykogenbildung in der Leber, was von vielen Autoren im hiesigen Institut, wie *Misaki* (1927), *Fuzita* (1930), *S. Chikamori* (1930/31), *K. Watanabe* (1932) u.s.w. bewiesen wurde. Es ist aber wohl denkbar, daß die Gallensäure, die nach *Tsuji* (1930) und *Sekitoo* (1930) auf den Vagus reizend wirkt, unter vermehrter Insulinsekretion die Glykogenie in der Leber fördern dürfte, da nach *Hoshi* (1926) die innere Sekretion des Pankreas vom Vagus beherrscht wird. Im Gegensatz zum Insulin soll aber die Gallensäure nach *Hatakeyama* (1928) u. *Uraiki* (1933) auf die Zuckerverbrennung im Organismus hemmend einwirken. Weiter wird nach *Fuziwara* (1932) die Glykogenbildung der Leber fördernde Wirkung des Insulin durch Cholsäure gesteigert und nach *Fuzita* (1932) die Glykogenie in fast glykogenfreier Leber durch Gallensäure beträchtlich gesteigert. Somit muß ein Unterschied zwischen den Wirkungen von Insulin und Gallensäure bestehen. Nach *Misaki* (1927) soll kein Einfluß der Cholsäure auf die Hyperglykämie des pankreasdiabetischen Hundes beobachtet werden.

Um das Wesen der Gallensäurewirkung im Kohlenhydratstoffwechsel klarzustellen, habe ich den Einfluß der Cholsäure auf die Hyperglykämie und die Glykosurie des pankreasdiabetischen Hundes untersucht.

Experimenteller Teil.

Kräftige Hündinnen wurden in üblicher Weise pankreatektomiert und ihre Scheiden durch Operation weit geöffnet, um das Katheterisieren des Harns leicht ausführen zu können. Nach der Operation bekam das Tier täglich zweimal 10 Einheiten Insulin und wurde anfangs mit Wasser oder Milch gefüttert. Nachdem die Hündin ihre Freßlust wiedergewonnen hatte und wenigstens einige Tag lang täglich mit einer bestimmten Nahrung (200 g Fleisch, 50 g Rohrzucker u. 200 cc Wasser od. 280 g Fleisch, 50 g Rohrzucker, 200 cc Kuhmilch und 200 cc Wasser) gefüttert worden war, wurde die Verabreichung von Insulin abgebrochen. Während des Versuches wurde diese Nahrung täglich um 3 Uhr nachmittags verabreicht. Es bestand eine ständige Hyperglykämie und Glykosurie und zwar mit einer Ausnahme, die bei der partiellen Pankreatektomie in Erscheinung trat (Tabelle 7).

Um 8 Uhr morgens wurde der Harn mittels Katheterisierens ausgelassen und die Harnblase mit einer 2 %igen Borsäurelösung gut nachgewaschen. Dann wurde der nüchterne Blutzuckergehalt 6 Stunden lang stündlich bestimmt. Der Harn wurde von 8 Uhr morgens bis 2 Uhr nachmittags und bis 8 Uhr des nächsten Morgens 2 mal mittels Katheterisierens gesammelt und sein Zuckergehalt nach *Bertrand* bestimmt. Am nächsten Tage wurde unter einmaliger Blutentnahme nach der ersten Harnentleerung der Hündin 1.0 cc einer 1 %igen Natriumcholatlösung pro Kilo intravenös verabreicht und ihr Blutzuckergehalt in genau der gleichen Weise bestimmt. Dieser Versuch wurde abwechselnd mit dem ohne Zufuhr von Cholsäure ausgeführt.

Nach *Macleod* (1927) soll der Assimilationsgrad des Traubenzuckers bei Pankreasdiabetes viel niedriger sein als der des Rohrzuckers. Daher habe ich weiter unter Zufuhr von Traubenzucker den Einfluß der Cholsäure auf die Hyperglykämie u. Glykosurie der pankreasdiabetischen Hündin untersucht. Bei diesem Versuch wurde um 8 Uhr morgens die erste Blutentnahme od. Cholatzufuhr ausgeführt, gleichzeitig wurde eine 50 %ige Glukoselösung, 3 cc pro Kilo, täglich intravenös verabreicht und dann der Versuch in der gleichen Versuchsanordnung vorgenommen. Die Blutentnahme erfolgte aus der Vena Saphena, der Blutzuckergehalt wurde nach der neuen Methode von *Bang* und der Zuckergehalt des Harns nach *Bertrand* bestimmt.

1. Einfluß der Cholsäure auf den nüchternen Blutzuckergehalt und die Glykosurie der pankreasdiabetischen Hündin.

Aus den Tabellen 1-5 läßt sich ersehen, daß der nüchterne Zuckergehalt des Blutes und des Harns sowohl individuell als auch je nach dem Versuchstage verschieden ist. Beim Blut beträgt er mit

ganz geringer zeitlicher Schwankung durchschnittlich 0.176–0.325 %. Ferner ersieht man, daß bei Zufuhr von Cholsäure der Blutzucker-gehalt ohne Ausnahme herabgesetzt wird. Eine Stunde nach der Cholatinjektion beträgt er durchschnittlich 0.106–0.208 %, nach 2 Stunden 0.112–0.300 %, nach 3 Stunden 0.115–0.215 %, nach 4 Stunden 0.120–0.317 %, nach 5 Stunden 0.120–0.243 %, nach 6 Stunden 0.129–0.326 %.

Durch Zufuhr von Cholsäure wird also der Blutzuckergehalt der pankreasdiabetischen Hündin eine Stunde nach der Cholatzufuhr um 9.0–17.2 %, nach 2 Stunden um 6.8–15.4 %, nach 3 Stunden um 6.2–13.0 %, nach 4 Stunden um 1.6–9.7 %, nach 5 Stunden 0.6–6.3 % herabgesetzt und nach 6 Stunden kehrt er wieder zu seinem eigentlichen nüchternen Werte zurück, wie aus den Tabellen 1–5 erhellt.

Was den Zuckergehalt des Harns anbetrifft, so wurde gefunden, daß er in den ersten 6 Stunden bei der Kontrolle der absoluten Menge nach durchschnittlich 0.233–3.546 g, prozentual 0.61–5.64 %, in den letzten 18 Stunden der absoluten Menge nach 0.915–69.800 g, prozentual 0.44–6.73 % beträgt. Bei Zufuhr der Cholsäure wird der Harnzucker in den ersten 6 Stunden absolut durchschnittlich mit 0.206–2.940 g, prozentual zu 0.55–5.24 %, in den letzten 18 Stunden absolut durchschnittlich mit 0.860–6.373 g, prozentual zu 0.45–6.90 % ausgeschieden. Somit wird die Ausscheidung des Harnzuckers durch

Tabelle 1.

Hund Nr. I, 15 Kg (Pankreasexstirpation 1/VI)

Nahrung: 200 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker $\%$							Bemerk.
	Vor	nach Stunden						
		1	2	3	4	5	6	
5/VI	0.182	0.185	0.189	0.203	0.219	0.200	0.215	Kontrolle
7/ „	0.228	0.224	0.219	0.228	0.222	0.227	0.221	
11/ „	0.247	0.246	0.251	0.253	0.261	0.245	0.244	
13/ „	0.260	0.262	0.266	0.265	0.269	0.257	0.259	
D.S.W.	0.229	0.229	0.231	0.237	0.243	0.232	0.235	
6/VI	0.216	0.155	0.153	0.158	0.176	0.206	0.204	Cholsäure
8/ „	0.246	0.208	0.223	0.230	0.237	0.240	0.243	
12/ „	0.257	0.229	0.234	0.237	0.248	0.257	0.250	
14/ „	0.267	0.238	0.227	0.236	0.259	0.268	0.261	
D.S.W.	0.247	0.208	0.209	0.215	0.230	0.243	0.240	

Cholsäure in den ersten 6 Stunden der absoluten Menge nach durchschnittlich um 11.1 – 17.1 %, prozentual um 7.1 – 18.0 %, in den letzten 18 Stunden der absoluten Menge nach durchschnittlich um 6.0 – 6.9 % herabgesetzt (Tabelle 4 u. 5).

Tabelle 2.

Hund Nr. II, 13.5 Kg (Pankreasexstirpation 27/VII)
Nahrung: 200 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch
und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker $\frac{\%}{10}$							Bemerk.
	Vor	nach Stunden						
		1	2	3	4	5	6	
2/VII	0.156	0.161	0.159	0.153	0.162	0.157	0.154	Kontrolle
4/ „	0.179	0.182	0.174	0.179	0.181	0.183	0.179	
6/ „	0.194	0.187	0.191	0.193	0.183	0.195	0.192	
D.S.W.	0.176	0.177	0.175	0.175	0.175	0.178	0.175	
3/VII	0.172	0.154	0.156	0.159	0.163	0.174	0.178	Cholsäure
5/ „	0.183	0.169	0.165	0.174	0.175	0.179	0.188	
D.S.W.	0.178	0.162	0.161	0.167	0.169	0.177	0.183	

Tabelle 3.

Hund Nr. III, 17 Kg (Pankreasexstirpation 13/VII)
Nahrung: 280 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch
und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker $\frac{\%}{\text{‰}}$							Bemerk.
	Vor	nach Stunden						
		1	2	3	4	5	6	
17/VII	0.174	0.182	0.183	0.174	0.170	0.162	0.150	Kontrolle
18/ „	0.179	0.175	0.179	0.172	0.180	0.187	0.188	
31/ „	0.253	0.256	0.249	0.258	0.247	0.243	0.251	
D.S.W.	0.202	0.204	0.204	0.201	0.199	0.197	0.196	
19/VII	0.191	0.173	0.176	0.179	0.180	0.180	0.183	Cholsäure
20/ „	0.233	0.217	0.206	0.198	0.193	0.216	0.225	
1/VIII	0.256	0.227	0.234	0.235	0.241	0.249	0.258	
D.S.W.	0.227	0.206	0.205	0.204	0.205	0.215	0.222	

Tabelle 4.

Hund Nr. IV, 17.5 Kg (Pankreasexstirpation 10/VIII)
Nahrung: 280 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch
und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker %							Harnzucker am Tag		Bemerkungen
	Vor	nach Stunden						in der 6. St.	in der 18. St.	
		1	2	3	4	5	6	g (%)	g (%)	
15/VIII	0.119	0.116	0.118	0.113	0.114	0.119	0.118	0.176 (0.58)	0.934 (0.42)	Kontrolle
17/ "	0.129	0.130	0.133	0.139	0.132	0.131	0.131	0.257 (0.70)	0.896 (0.47)	
19/ "	0.138	0.134	0.141	0.137	0.137	0.135	0.130	0.277 (0.56)	0.916 (0.44)	
D.S.W.	0.129	0.127	0.131	0.130	0.128	0.128	0.126	0.233 (0.61)	0.915 (0.44)	
16/VIII	0.121	0.100	0.105	0.108	0.115	0.114	0.122	0.169 (0.56)	0.880 (0.48)	Cholsäure
18/ "	0.135	0.112	0.119	0.122	0.125	0.126	0.136	0.242 (0.54)	0.840 (0.42)	
D.S.W.	0.128	0.106	0.112	0.115	0.120	0.120	0.129	0.206 (0.55)	0.860 (0.45)	

Tabelle 5.

Hund Nr. V, 17 Kg (Pankreasexstirpation 1/VIII)
Nahrung: 280 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch
und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker %							Harnzucker am Tag		Bemerkungen
	Vor	nach Stunden						in d. 6. St.	in d. 18. St.	
		1	2	3	4	5	6	g (%)	g (%)	
7/VIII	0.282		0.293		0.289		0.296	2.560 (6.40)	67.000 (6.77)	Kontrolle
9/ "	0.305		0.306		0.301		0.305	2.760 (5.02)	66.400 (6.71)	
11/ "	0.348		0.355		0.343		0.349	4.800 (6.86)	73.400 (6.58)	
13/ "	0.363		0.356		0.355		0.355	4.063 (4.28)	72.400 (6.86)	
D.S.W.	0.325		0.328		0.322		0.324	3.546 (5.64)	69.800 (6.73)	
8/VIII	0.291		0.273		0.285		0.294	2.240 (5.90)	58.000 (6.95)	Cholsäure
10/ "	0.297		0.277		0.301		0.291	2.550 (5.64)	Verloren	
12/ "	0.334		0.312		0.329		0.341	3.810 (4.23)	69.780 (7.19)	
14/ "	0.366		0.338		0.353		0.380	3.160 (5.18)	64.400 (6.57)	
D.S.W.	0.322		0.300		0.317		0.326	2.940 (5.24)	63.730 (6.90)	

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Cholsäure die Zuckerassimilation nicht nur im normalen Tierorganismus, sondern auch bei der pankreasdiabetischen Hündin fördert, wobei die Hyperglykämie sowie die Glykosurie der pankreasdiabetischen Hündin durch Zufuhr der Cholsäure herabgesetzt wird.

II. Einfluß der Cholsäure auf den Zuckergehalt des Harns und des Blutes bei der pankreasdiabetischen Hündin unter Belastung mit Traubenzucker.

Aus den Tabellen 6 u. 7 ist ersichtlich, daß der Blutzuckergehalt bei Zufuhr von Traubenzucker durchschnittlich eine Stunde nach seiner Zufuhr um 149.5 – 235.4 % zunimmt, nach 2 Stunden um 89.7 – 116.7 %, nach 3 Stunden um 60.4 – 69.8 %, nach 4 Stunden um 19.6 – 46.7 % vermehrt ist, während bei Zufuhr von Cholsäure mit Zucker die prozentuale Zunahme des Blutzuckers eine Stunde nach ihrer Zufuhr durchschnittlich 100.0 – 201.0 %, nach 2 Stunden 59.1 – 110.3 %, nach 3 Stunden 37.1 – 37.5 %, nach 4 Stunden nur noch 12.7 – 21.6 % beträgt. Der Blutzuckergehalt der pankreatektomierten Hündin nimmt also infolge der Zufuhr von Glukose beträchtlich zu. Diese Zunahme wird durch Mitzufuhr von Cholsäure um 5.5 – 54.0 % herabgesetzt.

Die durch Zuckerzufuhr vermehrte Glykosurie wird durch Mitzufuhr von Cholsäure ebenfalls sowohl der absoluten Menge nach als auch prozentual herabgesetzt, wie in Tabelle 7 gezeigt wird. Bei

Tabelle 6.

Hund Nr. VI, 14 Kg (Pankreasexstirpation 20/VII)
Nahrung: 200 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch
und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker ^{gr} / ₁₀							Bemerk.
	Vor	nach Stunden						
		1	2	3	4	5	6	
24/VII	0.167	0.476	0.403	0.341	0.306	0.298	0.312	Glukose
26/ ..	0.233	0.538	0.402	0.329	0.312	0.291	0.276	
28/ ..	0.242	0.587	0.420	0.361	0.324	0.312	0.301	
D.S.W.	0.214	0.534	0.406	0.344	0.314	0.300	0.296	
25/VII	0.283	0.536	0.435	0.369	0.334	0.314	0.303	Glukose u. Cholsäure
27/ ..	0.244	0.523	0.388	0.334	0.299	0.288	0.261	
29/ ..	0.249	0.494	0.412	0.365	0.313	0.313	0.306	
D.S.W.	0.259	0.518	0.412	0.356	0.315	0.305	0.290	

Tabelle 7.

Hund Nr. VII, 17.5 Kg (Pankreasexstirpation 10/IX)
Nahrung: 280 g Rindfleisch, 50 g Rohrzucker, 180 cc Kuhmilch
und 200 cc Wasser.

Datum 1933	Blutzucker %							Harnzucker am Tag		Bemerkungen
	Vor	nach Stunden						in d. 6. St.	in d. 18. St.	
		1	2	3	4	5	6	g (%)	g (%)	
14/IX	0.093	0.343	0.242	0.177	0.150	0.091	0.097	4.140 (6.10)	2.784 (0.99)	Glukose
16/ „	0.087	0.294	0.200	0.160	0.100	0.080	0.106	3.350 (5.43)	2.050 (0.87)	
18/ „	0.109	0.328	0.182	0.153	0.095	0.084	0.098	3.360 (4.48)	2.150 (0.69)	
D.S.W.	0.096	0.322	0.208	0.163	0.115	0.085	0.100	3.617 (5.34)	2.328 (0.85)	
15/IX	0.095	0.302	0.217	0.166	0.118	0.079	0.096	3.060 (5.10)	2.240 (1.04)	Glukose. u. Cholsäure
17/ „	0.097	0.288	0.190	0.132	0.109	0.082	0.098	1.005 (2.01)	2.140 (0.58)	
19/ „	0.100	0.285	0.206	0.101	0.099	0.094	0.102	2.000 (3.64)	1.006 (0.35)	
D.S.W.	0.097	0.292	0.204	0.133	0.109	0.085	0.099	2.022 (3.58)	1.795 (0.66)	

dieser Hündin (Nr. VII) ist ein Zehntel des Pankreas zurückgeblieben. Die oben erwähnten Ergebnisse stimmen mit denen von Okamura (1932) bei Diabetikern überein.

Die Cholsäure steigert also die Zuckerassimilation der pankreasdiabetischen Hündin, was höchstwahrscheinlich auf die vermehrte Glykogenbildung der Leber zurückgeführt werden kann.

Zusammenfassung.

1. Die nüchterne Hyperglykämie und Glykosurie der pankreatektomierten Hündin wird bis zu einem gewissen Grade durch intravenöse Zufuhr von Cholsäure herabgesetzt.

2. Die durch Zufuhr von Traubenzucker vermehrte Hyperglykämie und Glykosurie der pankreatektomierten Hündin wird durch Mitzufuhr von Cholsäure ebenfalls herabgesetzt.

3. Aus den Daten geht hervor, daß die die Zuckerassimilation fördernde Wirkung der Cholsäure auch bei der Pankreasdiabetes auftritt.

460 T. Hasegawa : Einf. d. Gallens. a. d. Zuckerassimilation d. Hundes usw.

Literatur.

Chikamori, S., Okayama Igakkai Zasshi 42, 1943, 1930 u. 43, 1963, 1931. — *Cori, C. F., Cori, G. T.* u. *Pucher*, JI. of Exper. Med. 21, 377, 1923. — *Fuzita, S.*, JI. of Bioch. 12, 383, 1931. — *Fuziwara, K.*, JI. Bioch. 15, 181, 1932. — *Hatakeyama, T.*, JI. Bioch. 8, 271, 1928. — *Hédon, E.*, Arch. de méd. exp. 3, 44, 1891. — *Hoshi, T.*, Tohoku JI. Exp. Med. 7, 447, 1926. — *Lesser, E. J.*, Bioch. Z. 103, 1, 1920. — *Macleod, J. J. R.*, Kohlenhydratstoffwechsel u. Insulin S. 103, Aufl., 1927. — *Mering, J. v.*, u. *Minkowski, O.*, Schmiedberg's Arch. 26, 371, 1889. — *Misaki, K.*, JI. Bioch. 8, 235, 1927. — *Okamura, S.*, Okayama Igakkai Zasshi 44, 788, 1932. — *Sato, H.*, Tohoku JI. Exp. Med. 13, 6, 1929. — *Sekitoo, T.*, JI. of Bioch. 12, 59, 1930. — *Tsuji, K.*, JI. of Bioch. 12, 139, 1930. — *Uraiki, Z.*, JI. Bioch. 17, 207, 1933. — *Watanabe, K.*, Bioch. Z. 255, 155, 1932. — *Fujita, S.*, Arb. Med. Univ. Okayama 3, 192, 1932.
