

Acta Medica Okayama

Volume 5, Issue 3

1936

Article 1

JANUAR 1938

Beitrage zur Kenntnis der hypoglykamischen Wirkung der Gallensaure.

Tomoyasu Fukui*

*Okayama University,

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

Beitrage zur Kenntnis der hypoglykamischen Wirkung der Gallensaure.*

Tomoyasu Fukui

Abstract

3-Oxy-7-ketocholansäure, Ursodesoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure haben alle hypoglykamische Wirkung und zwar ist die erstere dem Wirkungsgrad nach am stärksten. Dann folgt die mittlere und schließlich die letzte Säure.

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

Beiträge zur Kenntnis der hypoglykämischen Wirkung der Gallensäure.

Von

Tomoyasu Fukui.

Eingegangen am 24. März 1937.

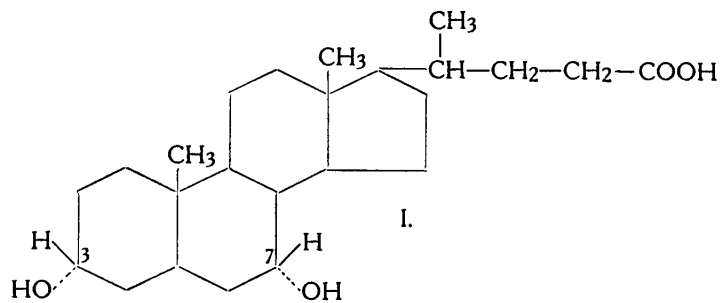
Untersuchungen über die Beziehungen der Konstitution der Gallensäure zu ihrer physiologischen Wirkung wurden von vielen Autoren, wie Fürth u. Schütz¹⁾, Shoda²⁾, Kaziro u. Tsuji³⁾, Takeji Okamura⁴⁾, K. Tanaka⁵⁾ und T. Iwasaki⁶⁾ vorgenommen. Nach Shoda²⁾, Kaziro u. Tsuji³⁾ soll die OH-Gruppe im Gallensäuremolekül für die Förderung der fettspaltenden Pankreaslipase unbedingt notwendig sein. Dieses Prinzip wurde auch von Takeji Okamura⁴⁾ bei Nuklease bestätigt. Neuerdings hat Iwasaki⁷⁾ festgestellt, daß die Ursodesoxycholsäure in der Bären-galle eine 7-Epi-Chenodesoxycholsäure ist, und daß zwischen beiden Säuren ein großer Unterschied in Bezug auf ihre die Fettspaltung der Pankreaslipase fördernde Wirkung besteht und zwar insofern, daß die Wirkung der Ursodesoxycholsäure der der Chenodesoxycholsäure weitaus überlegen ist.

In der Meerschweinchengalle⁸⁾ kommt 3-Oxy-7-ketocholansäure vor, die von Iwasaki⁷⁾ durch partielle Oxydation mit Chromsäure sowohl aus der Chenodesoxycholsäure als auch aus der Ursodesoxycholsäure gewonnen wurde. Diese letztere Säure wurde von Miyazi⁹⁾ durch Reduktion der 3-Oxy-7-ketocholansäure mit Natriumäthylat und durch katalytische Hydrierung derselben Säure im sauren Medium mit Platinoxid synthetisch hergestellt. Die 3-Oxy-7-ketocholansäure ist wohl als eine Übergangsform der Chenodesoxycholsäure zur Ursodesoxycholsäure zu betrachten.

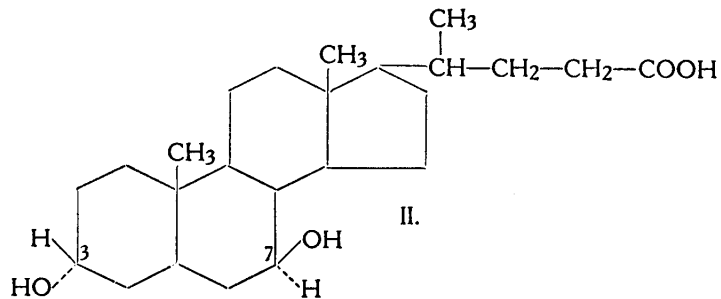
Seit Misaki¹⁰⁾ ist durchaus bekannt, daß die Gallensäure hypoglykämisch wirkt. Was den Zusammenhang zwischen der hypoglykämischen Wirkung und der Konstitution der Gallensäuren betrifft, so wurde von Tanaka⁵⁾ gefunden, daß die sekundäre Alkoholgruppe oder die Ketogruppe des Gallensäuremoleküls bei ihrer Wirkung

eine große Rolle spielt; ja sie ist dafür unbedingt notwendig. Im vorliegenden Versuch habe ich unter den genau gleichen Bedingungen die hypoglykämische Wirkung der Chenodesoxycholsäure (I), der Ursodesoxycholsäure (II) und der 3-Oxy-7-ketocholansäure (III) verfolgt, um zu sehen, wie die hypoglykämische Wirkung der Gallensäure durch räumliche oder einfach substitutionelle Änderung der Atomgruppe in Stellung am C₇ beeinflusst wird.

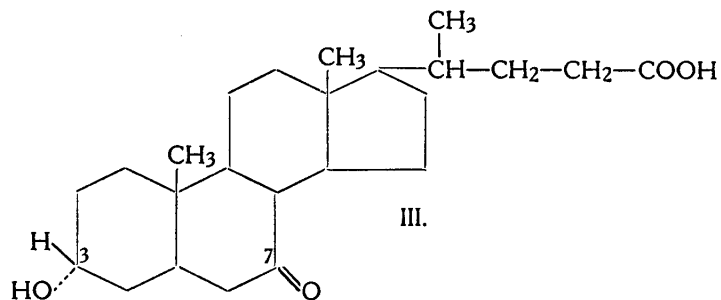
Fig. 1.



Chenodesoxycholsäure
(C₂₄H₄₀O₄)



Ursodesoxycholsäure
(C₂₄H₄₀O₄)



3-Oxy-7-ketocholansäure
(C₂₄H₃₈O₄)

Experimenteller Teil.

Zum Versuch wurden gut ausgewachsene, kräftige, mittelgroße Kaninchen verwendet, die unter möglichst gleichen Bedingungen gefüttert worden waren. Nach Feststellung des Ausgangswertes des nüchternen Blutzuckers wurden 2–4 cc pro Kilo einer 1%igen Natriumsalzlösung der Chenodesoxycholsäure, Ursodesoxycholsäure und 3-Oxy-7-ketocholansäure subkutan verabreicht und danach in kurzen Zeitintervallen der Verlauf der Blutzuckerkurve verfolgt. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von *Hagedorn* und *Jensen* ausgeführt.

Ergebnisse.

Bei Zufuhr von 2.0 oder 3.0 cc der Chenodesoxycholatlösung tritt keine hypoglykämische Wirkung ein, wie es bei Zufuhr der gleichen Menge einer 0.85%igen Kochsalzlösung der Fall ist, während dagegen bei Zufuhr von 3.0 cc der 3-Oxy-7-ketocholansäurelösung eine 13–28%ige Herabsetzung des Nüchternblutzuckers auftritt (Tabelle 3), nicht aber bei Zufuhr von 2.0 cc derselben.

Wie aus den Tabellen 1, 2 u. 3 ersichtlich ist, wirken bei Zufuhr von 4 cc pro Kg Körpergewicht alle drei verschiedenen Gallensäuren ohne Ausnahme hypoglykämisch. Die dabei auftretende Herabsetzung beträgt bei der Chenodesoxycholsäure etwa 12–16%, bei der Ursodesoxycholsäure etwa 16–25% und bei der 3-Oxy-7-ketocholansäure etwa 21–33% des Ausgangswertes. Die 3-Oxy-7-ketocholansäure hat also die stärkste hypoglykämische Wirkung; hierauf folgt dem Herabsetzungsgrad nach die Ursodesoxycholsäure und schließlich die Chenodesoxycholsäure, wie dies in Fig. 2 gezeigt wird.

Chenodesoxycholsäure, Ursodesoxycholsäure und 3-Oxy-7-ketocholansäure haben alle eine hypoglykämische Wirkung, wenn auch ihr Wirkungsgrad verschieden ist und die sekundäre Alkoholgruppe oder die Ketogruppe ist dafür unentbehrlich, ganz wie es *K. Tanaka*⁵⁾ beobachtet hat.

Der hypoglykämische Wirkungsunterschied zwischen Ursodesoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure beruht sicher auf der Epimerisierung der Hydroxylgruppe in der Stellung am C₇ des Gallensäuremoleküls (II), wie es von *Iwasaki*⁶⁾ bei der die Fettspaltung der Pankreaslipase fördernden Wirkung beobachtet wurde. Die Ursodesoxycholsäure, die in der Bären-galle vorkommt und von alters her als Heilmittel bei Gallensteinleiden gebraucht wird, hat also eine

größere physiologische Wirkung als die Chenodesoxycholsäure. Die 3-Oxy-7-ketocholansäure hat unter den drei natürlichen Gallensäuren die stärkste hypoglykämische Wirkung, was wohl zeigt, daß die Oxydation der sekundären Alkoholgruppe zur Ketogruppe in der Stellung am C₇ für den Körper besonders günstig ist.

Epimerisierung und Dehydrierung der sekundären Alkoholgruppe des Gallensäuremoleküls in der Stellung am C₇ sind physiologisch zweckentsprechende Vorgänge.

Tabelle 1. (Chenodesoxycholsäure 4 cc pro Kilo).

Nr.	Körpergewicht in g	Blutzucker vor der Injektion in %	Blutzucker nach Stunden (%)								stärkster Herabsetzungsgrad (%)
			½	1	2	3	4	5	6	7	
1	2060	0.111	0.099	0.113	0.106	0.099	0.097	0.097	0.104	—	12.5
2	2150	0.108	0.099	0.095	0.104	0.090	0.093	0.095	0.099	0.102	16.6
3	2160	0.101	0.099	0.084	0.090	0.084	0.092	0.095	0.093	0.093	16.7
4	2000	0.092	0.108	0.106	0.088	0.079	0.090	0.102	0.090	—	14.1
5	2000	0.102	0.095	0.102	0.099	0.090	0.088	0.095	0.101	—	13.7
6	2200	0.095	0.101	0.092	0.084	0.081	0.084	0.083	0.088	0.090	14.7
7	2170	0.099	0.097	0.102	0.093	0.090	0.083	0.088	0.093	—	16.1

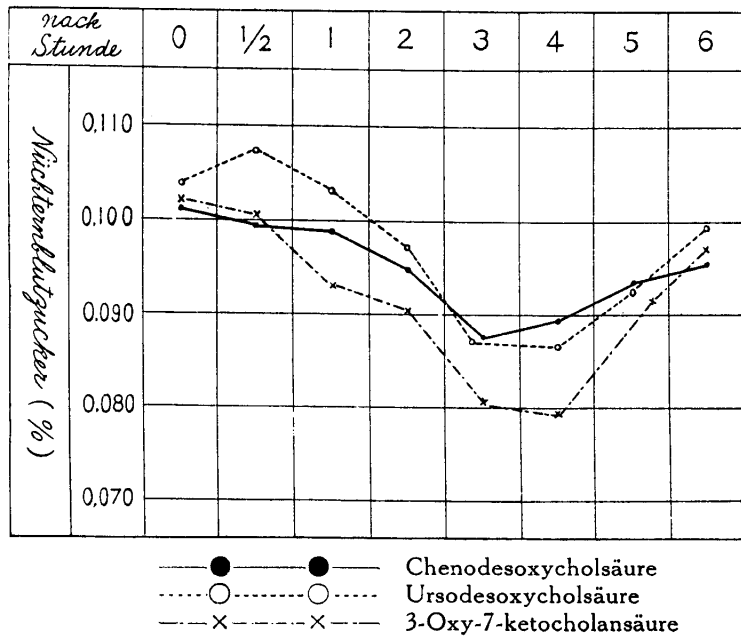
Tabelle 2. (Ursodesoxycholsäure 4 cc pro Kilo).

Nr.	Körpergewicht in g	Blutzucker vor der Injektion in %	Blutzucker nach Stunden (%)								stärkster Herabsetzungsgrad (%)
			½	1	2	3	4	5	6	7	
1	1980	0.092	0.101	0.086	0.084	0.083	0.070	0.074	0.090	—	23.9
2	2060	0.099	0.110	0.102	0.095	0.084	0.074	0.095	0.093	—	25.2
3	1860	0.097	0.097	0.097	0.086	0.081	0.090	0.093	0.090	—	16.3
4	1980	0.117	0.110	0.104	0.102	0.093	0.104	0.110	0.115	—	20.5
5	1835	0.108	0.111	0.113	0.102	0.086	0.090	0.086	0.101	—	20.3
6	2100	0.125	0.124	0.124	0.122	0.108	0.108	0.106	0.125	—	19.0
7	2035	0.090	0.099	0.095	0.088	0.074	0.072	0.083	0.083	0.088	20.0

Tabelle 3. (3-Oxy-7-ketocholansäure).

Nr.	Körpergewicht in g	Gallensäuremenge in cc	Blutzucker vor der Injektion in %	Blutzucker nach Stunden (%)								stärkster Herabsetzungsgrad (%)
				1/2	1	2	3	4	5	6	7	
1	2300	3.0	0.120	0.120	0.120	0.104	0.104	0.102	0.101	0.111	—	15.8
2	1970	„	0.101	0.101	0.088	0.092	0.086	0.086	0.095	0.104	—	14.8
3	2035	„	0.111	0.113	0.088	0.086	0.086	0.079	0.108	0.102	0.108	28.8
4	1850	„	0.106	0.108	0.101	0.102	0.088	0.083	0.110	0.108	—	21.6
5	2020	„	0.099	0.090	0.113	0.106	0.093	0.086	0.099	0.097	—	13.1
6	2180	„	0.108	0.093	0.102	0.097	0.079	0.079	0.102	0.101	—	26.8
7	1930	„	0.102	0.115	0.102	0.093	0.083	0.092	0.092	0.090	0.093	17.6
8	1740	4.0	0.117	0.111	0.108	0.110	0.102	0.092	0.097	0.113	0.111	21.3
9	2105	„	0.099	0.093	0.075	0.077	0.066	0.095	0.095	0.093	—	33.3
10	2180	„	0.088	0.092	0.101	0.084	0.068	0.066	0.084	0.088	—	25.0
11	2030	„	0.113	0.106	0.095	0.092	0.092	0.086	0.095	0.104	—	23.8
12	1910	„	0.092	0.095	0.081	0.083	0.075	0.070	0.081	0.083	0.086	23.9
13	2330	„	0.104	0.102	0.095	0.097	0.084	0.079	0.097	0.104	—	24.0
14	1750	„	0.101	0.104	0.095	0.088	0.074	0.070	0.092	0.092	—	30.6

Fig. 2.



304 T. Fukui: Beiträge zur Kenntnis der hypoglykämischen Wirkung usw.

Zusammenfassung.

3-Oxy-7-ketocholansäure, Ursodesoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure haben alle hypoglykämische Wirkung und zwar ist die erstere dem Wirkungsgrad nach am stärksten. Dann folgt die mittlere und schließlich die letzte Säure.

Literatur.

¹ O. Fürth und E. Schütz, Hofmeisters Beiträge 9, 28, 1907. — ² M. Shoda, J. of Bioch. 6, 395, 1926. — ³ K. Kaziro und K. Tsuji, J. of Bioch. 11, 333, 1930. — ⁴ Takeji Okamura, Arb. Med. Fak. Okayama 2, 245, 1930. — ⁵ K. Tanaka, J. of Bioch. 14, 463, 1931. — ⁶ T. Iwasaki, Arb. Med. Fak. Okayama 5, 113, 1936. — ⁷ T. Iwasaki, Z. f. Physiol. Chem. 244, 181, 1936. — ⁸ I. Imai, noch nicht veröffentlicht. — ⁹ S. Miyazi, noch nicht veröffentlicht. — ¹⁰ K. Misaki, J. of Bioch. 8, 235, 1927.