

# BIOQUÍMICA DEL GLICÒSID FLORIDZINA

pels Professors

J. i A. ORIOL I ANGUERA

(Extret d'ARXIUS de l'Escola Superior d'Agricultura.

Nova sèrie. — Fascicle V)

BARCELONA

MCMXXXV



R. 15262

## Bioquímica del glicòsid floridzina

AQUESTA aportació experimental a l'estudi bioquímic de la floridzina és una continuació dels nostres treballs anteriors; un, sobre permeabilitat renal i funció secretora (1) i un altre sobre bioquímica dels glicídics i el seu metabolisme (2).

D'aquelles observacions en deduïem que la floridzina probablement no té acció biològica específica sobre el ronyó. I el curiós del cas és que aquesta propietat farmacològica ha estat molt pregonada, talment com si la glicosúria floridzínica fos una conseqüència obligada de les lesions renals atribuïdes específicament a la floridzina.

Les nostres experiències ens feien suposar que les coses no anaven així. Per nosaltres —dèiem— la floridzina determina una inutilització de la glicosa, la qual no essent apta per a la síntesi inicial i anàlisi ulterior del glicogen sintetitzat, donaria lloc a un quadre d'acidosi local amb repercussions tòpiques del ronyó, sempre de naturalesa secundària.

En col·laboració amb Pi Suñer (3), hem demostrat que el ronyó és l'òrgan que en realitat produeix amoníac en casos d'acidosi patològica. Aquesta corroboració experimental als treballs de Henríquez (4), Nahs (5), Benedict (6), Dautrebande (7), fou presentada al XIII<sup>e</sup> Congrés Internacional de Fisiologia, celebrat a Boston l'agost del 1929.

Després de fer una ureterostomia bilateral, produïm una acidosi per subministració endovenosa d'àcid clorhídric N/10. Les determinacions paral·leles de pH i d'amoníac urinari, fetes separatament en les orines procedents de cada urèter, ens demostraren que, amb el descens del primer, i encara abans, existia un increment manifest del segon.

Es clar que aquestes experiències no exclouen la possible participació del fetge, ni tampoc permeten afirmar concretament la intervenció del ronyó.

Precisament per poder fixar el valor exacte de cada un d'aquests processos, intervenim un segon lot d'animals als quals, després de la intervenció en els urèters, practiquem una enervació del plexe renal d'un sol costat.

Aleshores podíem observar com el costat enervat produïa una descàrrega d'amoniac proporcional a la intensitat de l'acidosi provocada, en tant que el ronyó enervat no produïa més que una eliminació petita i constant, totalment indiferent a les subministracions d'acció per via endovenosa.

La conclusió immediata, resulta evident; el ronyó no solament elimina l'amoniac que pot fabricar el fetge, sinó que ell mateix constitueix el principal agent amoniogenètic.

Una gràfica de les moltes que van obtenir, ens farà més comprensible el procés. (Vegi's pàg. 3.)

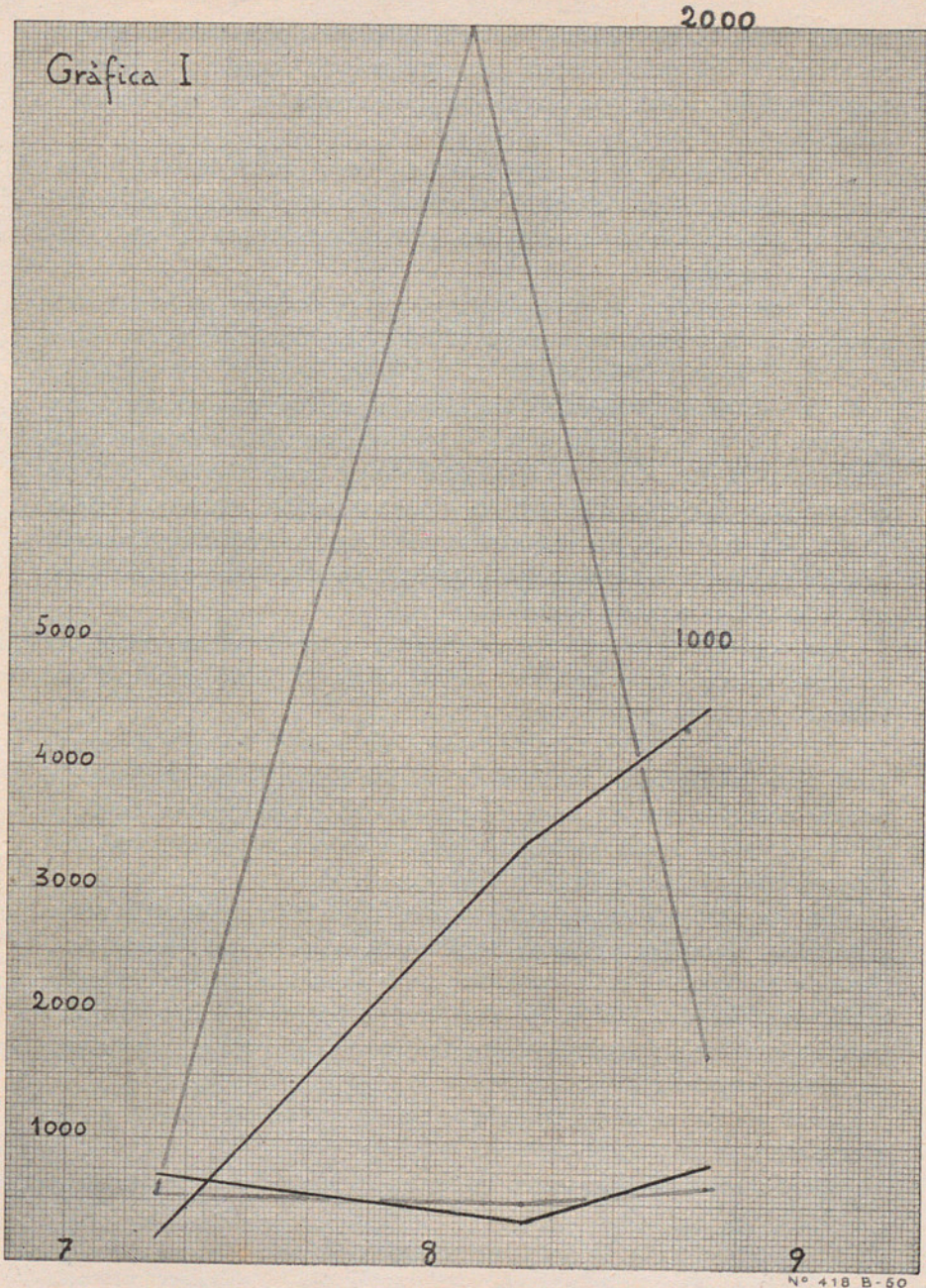
Basats en aquests resultats i emprant la mateixa tècnica vam emprendre les següents experiències:

Després de portar a terme una ureterostomia bilateral, vam produir una acidosi hemàtica, tal com acabem d'exposar. Augmentava immediatament la taxa d'amoniac al mateix temps que davallava el valor del pH, i injectàvem després floridzina endovenosament per tal de veure com reaccionava el ronyó. L'administració d'aquest glicòsic determina un descens instantani de la quantitat d'amoniac eliminat, que arriba inclús a valors inferiors a les quantitats hagudes abans de provocar l'acidosi. D'aquest fet en relació amb les conclusions del treball de Boston semblaria deduir-se que l'acció de la floridzina és específica sobre el ronyó, conclusió que precisament combatem nosaltres.

Muir Crawford (8) exclou el factor renal en la producció d'efectes tòxics de la floridzina i per això admet que es tracta simplement d'un procés de repercussió simpàtica.

Nosaltres volíem precisar més exactament la seva veritable significació. Amb aquesta finalitat ens refermàrem en els resultats que en un principi podien semblar contradictoris i per això no férem altra cosa que perllongar l'experiència durant unes hores i poguérem constatar que, després del descens brusc de l'amoniac es produïa un nou ascens, fins a tal punt, que s'arribava a sobrepassar el límit del màxim increment.

Com interpretar el fet? En principi pot assegurar-se que si l'acció primària de la floridzina hagués consistit en una lesió renal, no hi hauria lloc a què després es restablís. Les lesions no es restitueixen



Dia 10 de novembre del 1928. Experiència n.º 5.—Anestèsia cloral-morfina. Gos 14 Kg.

*Ronyó normal.* — Preses: 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup>, 3.<sup>a</sup>. Hores: 7'15, 8'15, 8'45. Amoníac: 0'023, 0'338, 0'449. Concentració d'H': 0'000.000.009, 0'000.000.200, 0'000.000.035.

*Ronyó enervat.* — Preses: 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup>, 3.<sup>a</sup>. Hores: 7'15, 8'15, 8'45. Amoníac: 0'052, 0'043, 0'080. Concentració d'H': 0'000.000.011, 0'000.000.010, 0'000.000.013.

tan fàcilment. Solament les alteracions funcionals prometen un proper restabliment del ritme normal per una reacció local i per l'exacta coordinació funcional, que així té integrat l'organisme en una resultant comú.

Un cop deduïda la primera conclusió—sens dubte la més important per nosaltres—que el ronyó no queda afectat per l'acció de la floridzina, devem ara interpretar les gràfiques adjuntes. (Vegi's pàgines 6 i següents.)

Al nostre judici, la seva interpretació es dedueix fàcilment dels resultats de la nostra monografia anterior. La floridzina actua sobre la glicosa i la fa incombustible. L'únic òrgan que pel seu treball es nodreix —especialment—d'aquest glícid és el ronyó. Com sigui que els altres ho fan a partir del glicogen, per això aquell és l'únic que momentàniament queda afectat. Després d'aquest trastorn sobtat, el ronyó es restableix de pressa utilitzant un altre combustible en comptes de la glicosa. Els substituïts fisiològicament més freqüents en aquests casos, són els greixos, i en aquest sentit trobem nosaltres una acidosi local que ens ratifica aquesta suposició.

Un cop establerta aquesta substitució, el funcionalisme renal pot continuar el seu treball habitual, car no hi ha cap lesió primitiva que l'alteri.

Per tal de ratificar histològicament els nostres treballs d'investigació fem l'autòpsia de l'animal en acabar l'experiència. En principi podem observar que en aquells animals que en reaccionar ho feien d'una manera anòmala, es trobava que les lesions microscòpiques dels ronyons eren visibles a l'anàlisi més superficial.

En les nou primeres s'observa una forta lesió renal amb restes d'embòlia, deixalles epitelials tubiformes, i glomèruls, accentuats. Això no és degut a l'acció específica de la floridzina, sinó a l'ènèrgica acció vasodilatadora del sulfocianur emprat en matar l'animal, d'una part, i a totes les altres preparacions obtingudes extirpant el ronyó abans de matar l'animal.

Així mateix el ronyó completament sa no sofreix el més mínim efecte tòxic de cap agent específic.

De l'observació d'aquestes gràfiques és fàcil deduir les següents

#### CONCLUSIONS

1.<sup>a</sup> La glicosúria produïda immediatament després de l'administració de floridzina no pot ésser provocada per una lesió orgànica, car hi ha una «restauració» de la funció glandular.

2.<sup>a</sup> La floridzina dóna lloc a un «trastorn funcional», que es manifesta i tradueix en la funció amoniogenètica.

3.<sup>a</sup> Ens cal admetre que es produeix una acidosi local, a judicar per l'increment extraordinari que sofreix la capacitat amoniogenètica del ronyó.

Aquesta última conclusió, coincideix amb les que donàvem en les altres experiències resumides en monografies anteriors.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Oriol i Anguera, A.—«Aportaciones experimentales a la fisiología renal». Tesis doctoral. 1929. Madrid.
- (2) Oriol i Anguera, A.—«Aportaciones experimentales a la fisiopatología de la diabetes». La Med. Cat., núm. 14. Nov. 1934. Barcelona.  
«Aportaciones experimentales a la fisiología de la Nutrición». Monografía presentada a la Junta para ampliación de estudios.
- (3) Pi Suñer, S.—«L'amoniegenie renal». XIII.<sup>o</sup> Congrès Internacional de Fisiologia. 1929. Boston.
- (4) Henríquez.—«Zeitschrif. fur. physi. Chem.», vol CXXXVIII, pàg. 254. 1925.
- (5) Nash.—«The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralisation in the animal organisme». Journ. of Biol. Chem., vol. XLVIII, pl. 463. 1927.
- (6) Benedict.—«Metabolism and growth from birth to puberty». Carnegie Inst. Publ. n.<sup>o</sup> 362. 1921. Washington.
- (7) Dautrebande.—«L'acidose» (Rapport de 18<sup>o</sup> Congrès français de Médecine, Nancy, 1925). Humblot edit.
- (8) Muir Crawford.—«Contribución al estudio de la glicosuria renal». The Lancet, CCXVII, n.<sup>o</sup> 5527.

#### RESUMEN

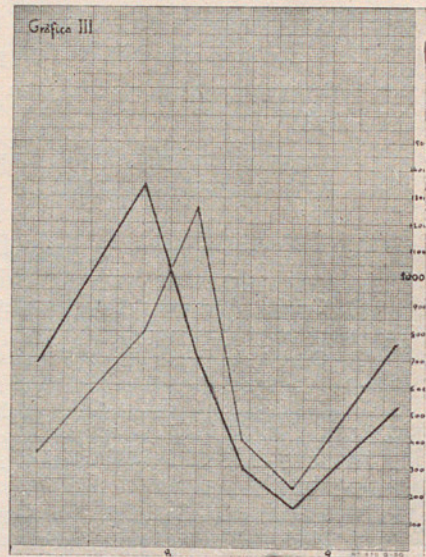
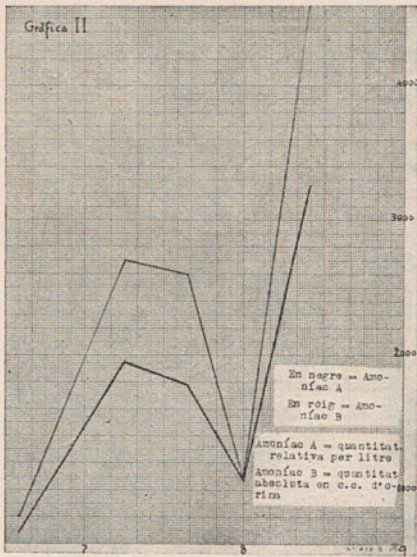
En el presente artículo el autor demuestra :

- 1.<sup>a</sup> La glicosuria producida inmediatamente después de la administración de floridzina no puede ser provocada por una lesión orgánica, pues hay una «restauración» de la función glandular.
- 2.<sup>a</sup> La floridzina da lugar a un «trastorno funcional» que se manifiesta y traduce en la función amoniogenética.
- 3.<sup>a</sup> Tenemos que admitir que se produce una acidosis local a juzgar por el incremento extraordinario que sufre la capacidad amoniogénica del riñón.

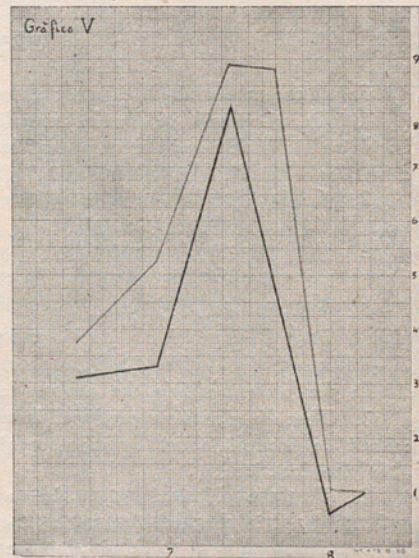
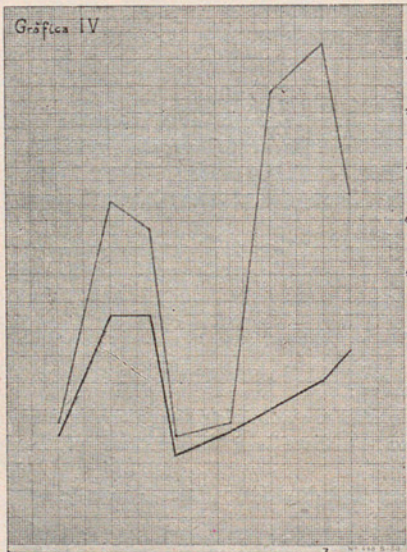
#### SUMMARY

In the present article the author demonstrates :

1. That the glycosuria produced immediately after the administration of phloridzin cannot be brought about by any organic lesion, as there is a «restoration» of the glandular function.
2. That the phloridzin gives rise to a «functional disorder» which is manifested and translated in the amoniogenetic function.
3. That we have to admit that local acidosis is produced, if we judge by the extraordinary increment that the amoniogenic capacity of the kidney undergoes.



*Els valors d'aquestes gràfiques van col·locats ordenadament a la pàgina següent.*





Dia 28 d'octubre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina.

Gos 10 Kg.

Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 6'32.

Primera gota = 5'25. 40=11

Injecció de 0'50 gr. de floridzina a les 7'19.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'35	17	16	7'52	0'0680	0'000 816
2. <sup>a</sup>	7'15	14	33	8'10	0'1955	0'002 737
3. <sup>a</sup>	7'38	15'3	21	7'69	0'1768	0'002 652
4. <sup>a</sup>	8'00	16'5	14	7'45	0'1088	0'001 740
5. <sup>a</sup>	8'25	16	0	6'98	0'3247	0'005 195
6. <sup>a</sup>	8'40	14'5	2	6'96	Es trencà el recipient	

Dia 30 d'octubre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina.

Gos 13 Kg.

Injecció de 100 c. c. ClH N/10 a les 7'12.

Primera gota = 6

Injecció de 0'50 gr. de floridzina a les 8.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	7'10	12		7'38	0'6902	0'003 589
2. <sup>a</sup>	7'50	8		6'83	1'3430	0'008 058
3. <sup>a</sup>	8'10	12		7'52	0'7140	0'012 852
4. <sup>a</sup>	8'26	9		8'34	0'2380	0'004 046
5. <sup>a</sup>	8'46	9		8'20	0'1530	0'002 342
6. <sup>a</sup>	9'06	10		7'72	0'3400	0'005 100
7. <sup>a</sup>	9'22	8		7'52	0'5100	0'007 650

Dia 4 de novembre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina.

Gos 20 Kg.

Injecció de 100 c. c. ClH N/10 a les 6'12.

Primera gota = 5.50. 10=11

Injecció de 1 gr. de floridzina a les 6'30.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'10	22	11		0'0204	0'000 224
2. <sup>a</sup>	6'20	15	32		0'0425	0'000 637
3. <sup>a</sup>	6'27	14	21		0'0425	0'000 597
4. <sup>a</sup>	6'35	12	25		0'0170	0'000 204
5. <sup>a</sup>	6'43	11	20		0'0204	0'000 224
6. <sup>a</sup>	6'51	33	15		0'0255	0'000 841
7. <sup>a</sup>	7'—	24	12		0'0306	0'000 934
8. <sup>a</sup>	7'05	18	12		0'0357	0'000 652

Dia 4 de desembre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina.

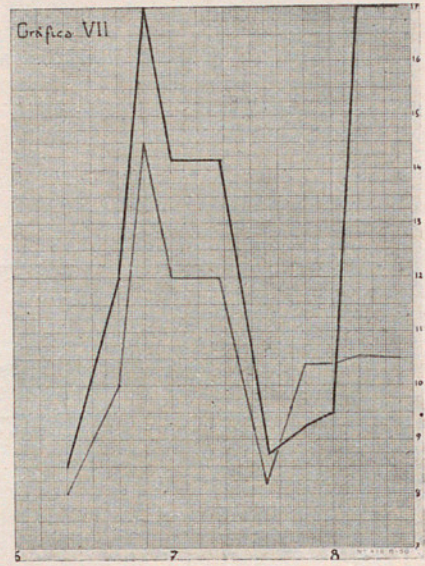
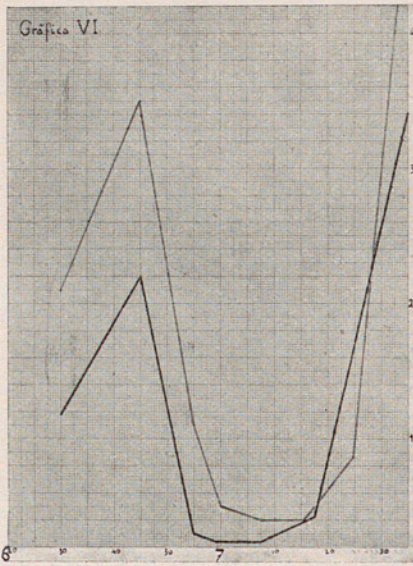
Gos 13 Kg.

Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 7.

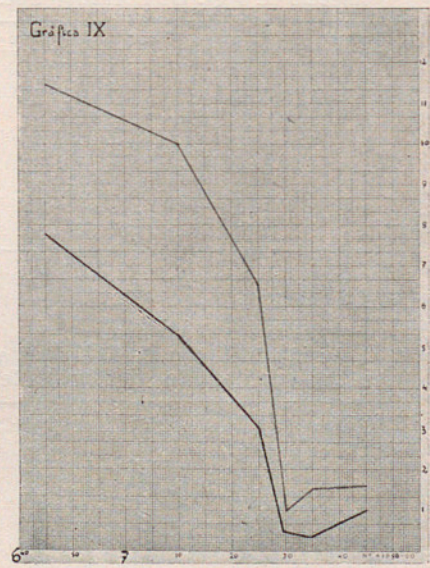
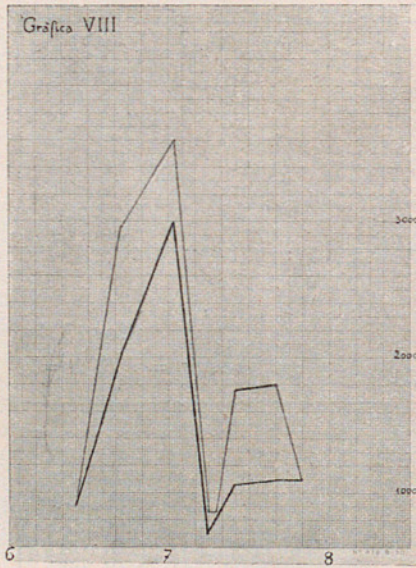
Primera gota=5'55. 20=12

Injecció de floridzina (0'50 gr.) a les 7'25.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'25	18	30		0'3145	0'003 768
2. <sup>a</sup>	6'55	16	41		0'3290	0'005 264
3. <sup>a</sup>	7'23	11	25		0'8160	0'008 976
4. <sup>a</sup>	7'40	17	48		0'5100	0'008 870
5. <sup>a</sup>	8'00	15	28		0'0680	0'001 020
6. <sup>a</sup>	8'10	10	8		0'1020	0'001 020



*Els valors d'aquestes gràfiques van col·locats ordenadament a la pàgina següent.*



Dia 6 de desembre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina. Gos 19 Kg.  
 Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 6'26.  
 Injecció de 0'75 gr. de floridzina a les 6'40. Primera gota 6'02. 18 = 15

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'25	18'5	25		0'119	0'002 142
2. <sup>a</sup>	6'40	16	23		0'221	0'003 536
3. <sup>a</sup>	6'49	34	32		0'034	0'001 156
4. <sup>a</sup>	6'54	22	36		0'025	0'000 550
5. <sup>a</sup>	7'00	18	23		0'025	0'000 450
6. <sup>a</sup>	7'08	18	30		0'025	0'000 450
7. <sup>a</sup>	7'18	15	33		0'042	0'000 630
8. <sup>a</sup>	7'29	14	33		0'340	0'004 760

Dia 12 de desembre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina. Gos 10 Kg.  
 Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 6'25.  
 Injecció de 0'50 gr. de floridzina a les 7'06. Primera gota a les 6=20=11

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'20	13	22		0'085	0'001 105
2. <sup>a</sup>	6'40	14	10		0'119	0'001 666
3. <sup>a</sup>	6'51	16	13		0'170	0'002 720
4. <sup>a</sup>	7'02	14	9		0'147	0'002 058
5. <sup>a</sup>	7'17	15	20		0'147	0'002 065
6. <sup>a</sup>	7'26	14	15		0'088	0'001 232
7. <sup>a</sup>	7'40	18	20		0'093	0'001 674
8. <sup>a</sup>	7'50	16	8		0'096	0'001 669
9. <sup>a</sup>	7'55	13	8		0'073	0'001 415
10. <sup>a</sup>	8'05	10	20		0'170	0'001 700
11. <sup>a</sup>	8'15	10	12		0'170	0'001 700

Dia 18 de desembre del 1929.

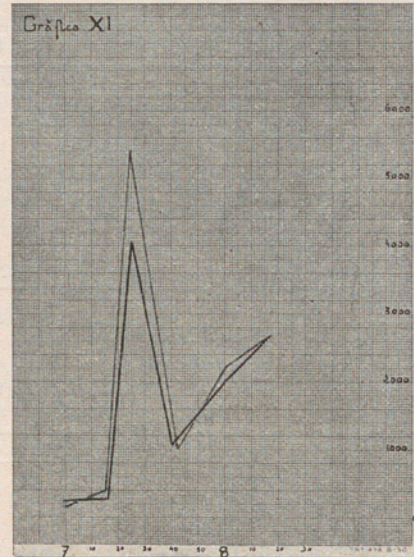
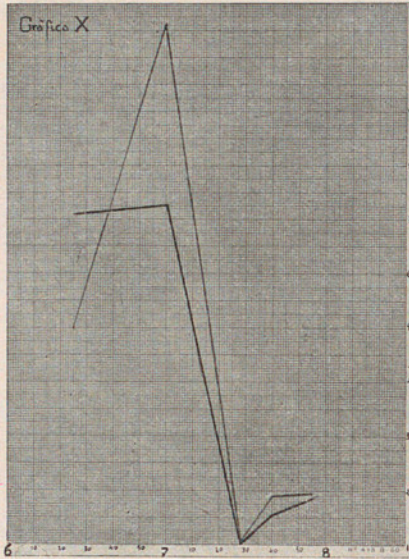
Anestèsia cloral-morfina Gos 12'5 Kg.  
 Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 6'30.  
 Injecció de 0'50 gr. de floridzina a les 6'55. Primera gota a les 6=17. 10 c. c.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'25	15	15		0'0935	0'000 935
2. <sup>a</sup>	6'42	15	18		0'2091	0'003 135
3. <sup>a</sup>	7'13	13	13		0'2975	0 003 861
4. <sup>a</sup>	7'05	12	15		0'0744	0'000 852
5. <sup>a</sup>	7'17	10'5	15		0'8850	0'000 850
6. <sup>a</sup>	7'26	16	16		0'1088	0'001 740
7. <sup>a</sup>	7'40	16	26		0'1122	0'001 792
8. <sup>a</sup>	7'48	10'5	20		0'1122	0'001 125

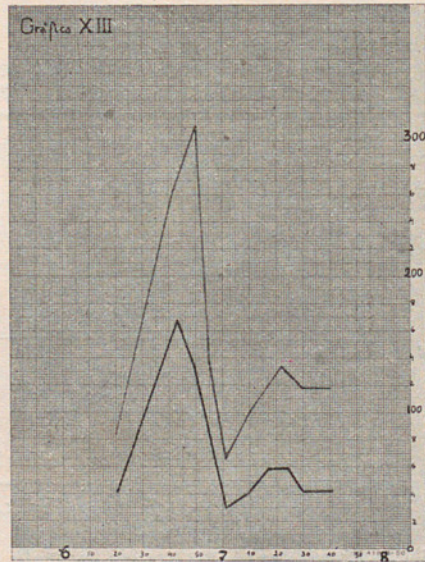
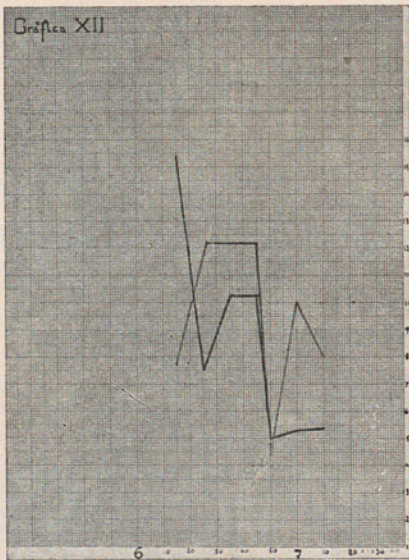
Dia 20 de desembre del 1929.

Anestèsia cloral-morfina. Gos 15 Kg.  
 No es va injectar ClH.  
 Injecció de floridzina (0'65 gr.) a les 7'10. Primera gota a les 6'18 = 25. 15 c. c.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'45	14'7	0	7'25	0'773	0'011 602
2. <sup>a</sup>	7'10	19	0	7'25	0'527	0'010 013
3. <sup>a</sup>	7'25	21	20		0'289	0'006 690
4. <sup>a</sup>	7'30	17'6	5		0'068	0'001 156
5. <sup>a</sup>	7'35	22	5		0'064	0'001 408
6. <sup>a</sup>	7'46	15'5	5		0'102	0'001 632



*Els valors d'aquestes gràfiques van col·locats ordenadament a la pàgina següent.*



Dia 8 de gener del 1930.

Anestèsia cloral-morfina.  
 Injecció de ClH N/10 a les 6'50.  
 Injecció de floridzina (0'35 gr.) a les 7.

Gos 7 Kg.  
 Primera gota = 5'35

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'25	12	8		0'714	0'004 998
2. <sup>a</sup>	7	15	12		0'724	0'010 710
3. <sup>a</sup>	7'27	10	11		0'102	0'001 020
4. <sup>a</sup>	7'40	9	13		0'170	0'001 630
5. <sup>a</sup>	7'55	9	14		0'175	0'001 700

Dia 10 de gener del 1930.

Anestèsia cloral-morfina.  
 Injecció de ClH N/10 a les 7'10.  
 Injecció de floridzina a les 7'16.

Gos 13 Kg.  
 Primera gota a les 6'30

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	7	15	9 n		0'0238	0'000 190
2. <sup>a</sup>	7'15	13	34 i		0'0239	0'000 380
3. <sup>a</sup>	7'25	13	26 i		0'4095	0'005 317
4. <sup>a</sup>	7'40	10'5	107 n		0'1088	0'001 088
5. <sup>a</sup>	7'50	10	0		0'1530	0'001 530
6. <sup>a</sup>	8	11	5		0'2040	0'002 120
7. <sup>a</sup>	8'15	10	0		0'2720	0'002 720

Dia 13 de gener del 1930.

Anestèsia cloral-morfina.  
 Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 6'20.  
 Injecció de 0'50 gr. de floridzina a les 6'40.

Gos 15 Kg.  
 Primera gota 5'45. 3012 5 c. c.

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'15	14	0		0'1530	0'000 765
2. <sup>a</sup>	6'27	16	6		0'0765	0'001 224
3. <sup>a</sup>	6'35	12	10		0'1020	0'000 224
4. <sup>a</sup>	6'45	12	11		0'1020	0'001 224
5. <sup>a</sup>	6'50	8	17		0'0510	0'000 433
6. <sup>a</sup>	7	19	33		0'0518	0'000 986
7. <sup>a</sup>	7'10	15	0		0'0525	0'000 787

Dia 15 de gener del 1930.

Anestèsia cloral-morfina.  
 Injecció de 100 c. c. de ClH N/10 a les 6'23.  
 Injecció de 0,45 gr. de floridzina a les 6'50.

Gos 11 Kg.  
 Primera gota a les 6'6

Preses	Hores	c. c.	m. m.	pH	Amoníac A	Amoníac B
1. <sup>a</sup>	6'20	11'7	32		0'042	0'000 34
2. <sup>a</sup>	6'45	16	10		0'173	0'002 76
3. <sup>a</sup>	6'50	23	14		0'136	0'003 12
4. <sup>a</sup>	6'55	18	0		0'076	0'001 36
5. <sup>a</sup>	7'03	26	0		0'034	0'000 68
6. <sup>a</sup>	7'10	24	14		0'042	0'001 00
7. <sup>a</sup>	7'16	20	41		0'059	0'001 18
8. <sup>a</sup>	7'22	23	12		0'059	0'001 35
9. <sup>a</sup>	7'30	28	21		0'042	0'001 17
10. <sup>a</sup>	7'40	28	20		0'042	0'001 17





RF-12-16