

# LA SIGNIFICACIÓ CLÍNICA DE LA METILGLIOXALÚRIA I DE L'ORIGEN ABSENT URINARI

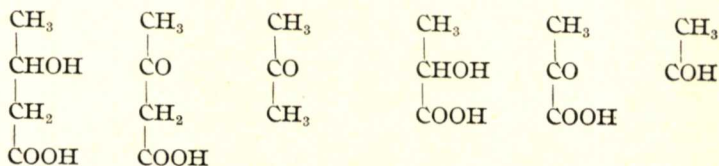
per

A. PI SUÑER

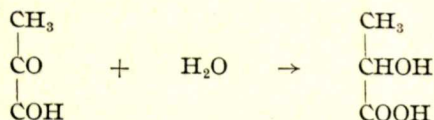
A. FOLCH I PI

Comprovada la presència, en algunes orines, del metilglioxal, era tasca immediata l'estudiar la seva possible significació clínica.

Hem de notar, en primer terme, que el metilglioxal es troba sovint en les orines diabètiques, fins de malalts compensats. Era d'esperar, i per això les nostres primeres recerques es dirigiren precisament a orines de diabètics. En efecte, de la mateixa manera que en certs casos de diabetis hi ha eliminació de còssos cetònics amb C 4, o derivats — àcid betaoxibutíric, àcid diacètic i acetona —, en altres, o coincidentment, n'hi ha també del grup de cetònics amb C 3 o derivats — àcid làctic, àcid pirúvic i aldehyd acètic. El metilglioxal és l'anhídrid de l'àcid làctic i l'aldehyd del pirúvic:



Era dubtós que, en efecte, es trobés metilglioixal en l'orina, perquè es tracta d'una substància molt inestable, que en l'organisme desapareix per l'acció de la glioixalasa o cetoaldehydomutasa, la qual el converteix en la seva forma estable l'hidrat del metilglioixal, àcid làctic



que després s'oxida per un procés d'una certa complexitat. De totes maneres, és tan universal en els éssers vivents la producció de metilglioixal en el metabolisme intermediari dels hidrats de carbon, que constituïa un problema interessant veure si és possible de trobar-lo en l'orina i fins en la sang.

Un de nosaltres, amb M. Farran (1), el va descobrir en l'orina d'alguns diabètics i fins de persones normals. Geiger (2) diu haver trobat, així mateix, metilglioixal en l'orina i la sang en gossos en estat d'avitaminosi B, i en l'orina i el líquid cèfalo-raquidi de lectants amb trastorns digestius tòxics. Més tard, Gruenfelder, Rabinovici, Geiger i Rosenberg (3) l'han vist també en l'orina de nens malalts d'intoxicació nutritiva, en la qual, com és sabut, té una gran responsabilitat l'avitaminosi B. Popoviciu i Munteanu (4) han provat també que en l'orina de criatures amb toxicosis estivals greus, per una alimentació incorrecta, es possible la metilglioixalúria.

Aquests fets confirmen les nostres presumpcions que la presència de metilglioixal en l'orina és indicatiu de perturbacions en el metabolisme glúcid, traduït dificultats en el procés de la utilització desassimilativa de la glucosa.

Ens hem volgut convèncer d'això estudiant en la clínica la metilglixalúria en relació amb les variacions de l'oxigen absent. Naturalment, pot ésser que l'absència d'aquest oxigen en l'orina sigui relativa i resulti d'una excessiva destrucció de substàncies nitrogenades, però és el cert que la major part de les vegades l'augment de l'oxigen absent tradueix una carbonúria disoxidativa, és a dir, representa dificultats en el metabolisme de les substàncies ternàries, sobretot els hidrats de carbon. Per altra part, estudiant la conducta del quocient  $\frac{\text{O absent}}{\text{nitrogen}}$  es tenen dades respecte a la marxa del metabolisme nitrogenat i a la intervenció de les alteracions d'aquest en les variacions de l'oxigen absent urinari.

En una altra comunicació a l'Acadèmia de Medicina (5), ens hem ocupat de la significació de l'oxigen absent i del quocient  $\frac{\text{O absent}}{\text{nitrogen}}$  en l'orina, com a indicis de retards metabòlics. Últimament, Polonovski i Warem-bourg (6) i Carrière i Martín (7) han estudiat la mateixa qüestió en la sang i les variacions del que ells anomenen l'índex cròmic residual hemàtic, emprant per a la seva determinació en lloc del iodat, del mètode de Strebigier, el bicromat potàssic i l'àcid sulfúric per a l'oxidació de les substàncies mal cremades. Els resultats en què arriben aquests autors són coincidents amb els dels altres que s'han ocupat del mateix problema des de diferents punts de vista.

Hem considerat, doncs, que la proporció d'oxigen absent i el valor del quocient  $\frac{\text{O absent}}{\text{nitrogen}}$  podien il·lustrar-nos sobre l'estat del metabolisme ternari dels nostres malalts, que manteníem a un règim comú, tal com aconsella Bickel (8) en estudiar clínicament la carbonúria



disoxidativa. En aquestes condicions es pot avaluar l'oxigen absent urinari normal en uns 100 mgr. per 10 cc. i entre 10 i 15 gr. per vint-i-quatre hores. La majoria dels nostres malalts eren diabètics compensats, sense glucosa ni cossos cetònics en l'orina. En general, l'oxigen absent és alt, sobretot en relació amb el N urinari, cosa que porta a un quocient elevat, molt per sobre del normal (0,65-0,80). No hem pogut veure cap relació entre la quantia del quocient ni del valor de l'oxigen absent, i la presència o absència del metilglixal.

Altrament, tampoc no es veu cap relació entre la metilglixalúria i les manifestacions clíniques, entre aquella i la gravetat de la diabetis, i entre la diabetis mateixa i l'aparició del metilglixal en l'orina. Hi ha individus no diabètics metilglixalúrics i viceversa, i n'hi ha també que semblen trobar-se en un estat del tot normal. Passa segurament amb l'eliminació dels cossos cetònics amb C 3, el mateix que passa amb la dels en C 4 : que les causes de llur aparició poden ésser moltes i diverses. Hi ha, com és sabut, persones sanes, nens sobretot, que molt fàcilment es fan acetonèmics i acetonúrics, i en canvi, en altres casos, les mateixes substàncies cetòniques amb C 4 tenen una forta significació pronòstica.

Avui coneixem molt poc encara de tot el que fa relació a la clínica de la metilglixalúria, que tot just s'inicia. És d'interès estudiar-ho, perquè el metilglixal no és certament una substància innocent, sinó, al contrari, fortament tòxica, que en els conills produeix un quadre convulsiu violentíssim, que recorda el de la hipoglucèmia insulínica. Al mateix metilglixal li han estat atribuïts nombre de trastorns dels que caracteritzen l'avitaminosi B. (9) Encara que això ha estat molt discutit, era interessant la continuació d'aquestes investiga-

cions en els malalts i també en les persones amb metabolisme aparentment normal. Ens trobem avui en el coneixement dels efectes de l'acumulació dels cossos amb C<sub>3</sub> en l'organisme, en igual situació que cinquanta anys enrera es trobaven els clínics en el que es refereix al coneixement de les propietats patogenètiques dels cossos cetònics amb C<sub>4</sub>. I el temps ens ha provat la importància de tals substàncies dins la patologia de la nutrició.

No acabarem aquesta nota sense dir que, sens dubte, ha d'existir relació entre la metilglioxalèmia i la lactacidèmia. La hidratació del metilglioxal i la deshidratació de l'àcid làctic constitueixen segurament un sol procés reversible; ja hem recordat que l'àcid làctic és la forma estable — hidratada — del metilglioxal. Avui són en gran nombre els savis que s'ocupen de les variacions fisiològiques i patològiques de la lactacidèmia, sense que s'hagi arribat encara a una doctrina unificada i definitiva. Caldrà, doncs, estudiar també les relacions experimentals i clíniques entre la conducta de l'àcid làctic en la sang i la del metilglioxal en ella i en l'orina, cosa que vol dir l'activitat de la glioxalasa en l'organisme.

Geiger en efecte, ha vist que el metilglioxal afegit a orina normal deixada a l'estufa sota toluol desapareix ràpidament, mentre que subsisteix el que incorpora a l'orina dels gossos avitaminòsics B. Hi ha un gran nombre de qüestions que se'ns plantegen com a conseqüència de la troballa del metilglioxal en certes orines.

Avui dia, però, res no ens pot dir encara la clínica del valor mèdic d'aquest descobriment.



	Dia	Quocient	Pirrol	Observacions
A. C...	30-XI	1'9	Alcaptonúric menjant de tot.	
A. C...	I-XII	0'975	No determ.	Orina n.º 1.
A. C...	I-XII	2'25	No determ.	Orina n.º 2.
A. C...	I-XII	0'69	No determ.	Orina n.º 4.
A. C...	10-XII	5'27	Orina barrejada de les 24 h.	
J. S...	14-XII	1'77	Posit.	2 d., orines n.º 3.
J. S...	14-XII	0'96	Posit.	2 d., orines n.º 4.
L. L...	14-XII	1'168	Negat.	10 h., orines n.º 4.
R. S...	15-XII	1'78	Posit.	4 d. (diarrea) n.º 1.
L. L...	15-XII	0'885	Posit.	10 h.
A. C...	20-XII	5'61	Indeterminable, alcaptonúric, barreja.	
L. L...	20-XII	1'5	Posit.	10 h., barreja.
L. L...	21-XII	1'19	Posit. posit.	10 h., orina n.º 2.
J. S...	7-I	1'11	Negat.	6 d. n.º 2.
J. S...	7-I	0'913	Indic.	6 d. n.º 3.
J. S...	7-I	1'14	Negat.	6 d. n.º 4.
J. S...	15-I	1'19	Negat.	6 d. n.º 2.
J. S...	18-I	0'797	Posit.	6 d. n.º 3.
J. S...	18-I	0'83	Negat.	6 d. n.º 4.
P. C...	20-XI	1'19	Pos. pos.	9 h. n.º 5.
J. G...	20-XI	0'98	Negat.	8 d. n.º 2.
F. G...	23-XI	1'19	Pos. pos. pos.	N.º 33.
J. S...	23-XI	0'55	Negat.	6 d. n.º 1.
C. R...	24-XI	2'42	Pos. pos.	2 d. barreja.
F. G...	24-XI	2'52	Negat.	3 d. barreja.
F. G...	8-III	0'63	Negat.	
L. M...	8-III	2'92	Pos. pos. pos.	4 h. n.º 1.
L. M...	9-III	2'4	Posit.	4 h. n.º 3.
C. R...	10-III	1'96	Pos. pos.	3 d. n.º 3 acet. pos.
J. S...	10-III	0'78	Pos.	6 d.
I. M...	13-III	2'7	Pos. pos.	4 h. n.º 1.
I. M...	13-III	1'77	Pos. pos.	4 h. n.º 3.
I. M...	13-III	1'58	Pos. pos.	4 h. n.º 2.
J. S...	13-III	1'60	Negat.	6 d. n.º 3.
J. G...	17-III	1'11	Pos. pos.	8 d. n.º 2.
J. G...	17-III	1'72	Posit.	8 d. n.º 3.
J. S...	17-III	3'38	Negat.	6 d. n.º 3.
J. S...	17-III	0'68	Negat.	6 d. n.º 4.
J. S...	22-III	2'92	Negat.	6 d. n.º 2.
J. S...	22-III	2'48	Negat.	6 d. n.º 3.
J. S...	22-III	1'47	Negat.	6 d. n.º 4.
J. G...	22-III	0'55	Pos. pos.	8 d. n.º 2.

	Dia	Quocient	Pirrol	Observacions
J. S. . .	27-III	1'28	Pos. pos. pos.	6 d. n.º 2.
J. S. . .	27-III	1'23	Pos. pos.	6 d. n.º 3.
J. S. . .	27-III	1'09	Ind.	6 d. n.º 4.

Observació : Orina n.º 1 indica la de l'esmorzar.  
 Orina n.º 2 indica la de dinar.  
 Orina n.º 3 indica la de sopar.  
 Orina n.º 4 indica la de la nit.

			Metilglixal
G. . . . .	1. <sup>a</sup> Glucosa, indicis. . . . .		Positiu.
G. . . . .	2. <sup>a</sup> Glucosa, negativa. . . . .		Positiu.
G. . . . .	3. <sup>a</sup> Glucosa, negativa. . . . .		Negatiu.
D. . . . .	Diabètica que fa 8 dies tenia 25 gr. de glucosa per 1000, avui en té 7 per 1,000		
	Glucosa i acetona, indicis. . . . .		Positiu.
G. . . . .	Glucosúria intensa. Goll irradiat. Metabol. basal actual més 8 per 100. Règim i sintalina.		
	Glucosa i acetona negatiu. . . . .		Fortament posit.
G. . . . .	Glucèmia 115 mgr. per 100. Diabè- tica greu. Tract. insulínic.		
	Glucosa i acetona negatiu. . . . .		Negatiu.
R. . . . .	Diabètica; sintalina.		
	Glucosa 8 per 1,000. . . . .		Positiu.
	Dades del dia 13-VIII-1931.		
L. . . . .	1. <sup>a</sup> matí. Glucosa, indicis. . . . .		Positiu.
	2. <sup>a</sup> Migdia. 10 gr. per 1,000. . . . .		Positiu.
	3. <sup>a</sup> Glucosa, negativa. . . . .		Positiu.
A. . . . .	1. <sup>a</sup> Dejú. Glucosa, negativa. . . . .		Negatiu.
	2. <sup>a</sup> 2 h. després de 50 gr. glucosa. . . . .		Negatiu.
	Dades del dia 7-VIII-1931.		
T. . . . .	Diabètic. Orina 24 h., sense glu- cosa. . . . .		Posit. intens.
G. . . . .	3 tarda. Glucosa, indicis. . . . .		Negatiu.
	9 nit. Glucosa, negativa. . . . .		Positiu.
	Matí. Glucosa, negativa. . . . .		Negatiu.
	Dades del 11-VIII-1931.		
S. . . . .	Glucosa, negativa. . . . .		Negatiu.
Il. . . . .	Glucosa, negativa. . . . .		Positiu.
S. . . . .	Glucosa, negativa. . . . .		Negatiu.
P. . . . .	Glucosa, negativa. . . . .		Positiu.
V. . . . .	Glucosa, negativa. . . . .		Negatiu.
	Dades del dia 5-VIII-1931.		

		Metilglixal
C.....	Glucosa, negativa.....	Negatiu.
M.....	Glucosa, negativa.....	Positiu.
P.....	Glucosa, negativa.....	Negatiu.
R.....	Glucosa, negativa.....	Negatiu.
G.....	Glucosa, negativa.....	Positiu.

Dades del dia 6-VIII-1931.

D'entre tots els casos que aportem en els quadres adjunts, destaquem-ne alguns de característics. En els que van a part, estudiats del 5 al 13 d'agost del 1931, veiem amb tota claredat com la presència de metilglixal no està lligada ni a la gravetat del procés diabètic ni a la presència d'acetona, ni de glucosa en la mateixa orina. És més, les mostres d'orina del mateix malalt (per exemple, senyora G.), en diferents moments del dia acusen alternativament l'existència i l'absència de metilglixalúria (casos també dels senyors G., dia 11 d'agost, i J. S., dies 7, 15 i 18 de gener del 1932). La nena F. G., amb una diabetis sacarina molt greu, té, el dia 23 de febrer, metilglixalúria, absent l'endemà. La malalta J. G., diabètica greu amb lesió fímica cavitària (neumotòrax), en cinc dies diferents (20 de febrer i 8, 17 i 22 de març), en té dos sense metilglixal en l'orina i tres amb quantitats variables, però importants.

Quant al valor del quocient  $\frac{\text{O absent}}{\text{nitrogen}}$ , les xifres són així mateix confoses. Encara que es volgués objectar que això es deu a la inseguretat del mètode de Müller, que ell mateix ha modificat ulteriorment, inútil insistir que tots els resultats són de dobles determinacions coincidents, i que, com a valors comparatius, els obtinguts el tenen indiscutible. En alguns casos, com el del nen A. C., s'explica el quocient altíssim: es tractava d'un alcaptonúric, en el qual l'eliminació de cossos a mig oxidat per l'orina és intensíssima; no és, doncs,



estrany un quocient tan extraordinàriament elevat com el de 5'71 (dia 20 de desembre). Però manca de paral·lelisme entre el valor del quocient i la presència o absència d'aldehid pirúvic es veu, per exemple, en les orines d'aquella mateixa nena F. G., de sis anys, malalta d'una diabetis molt greu (fins a 80 unitats d'insulina diària, amb un règim severíssim), que el dia 23 de febrer, tenint metilglixalúria intensíssima, el quocient és d'1'59, i l'endemà, sense metilglixal en l'orina, té un quocient de 2'52, és a dir, més elevat. El malalt L. L., diabètic greu, el 14 de desembre té un quocient d'1'16, sense metilglixalúria, i l'endemà, amb reacció al pirrol fortament positiva el presenta de 0'88. La malalta J. S., en deu determinacions, té les més variades xifres del quocient (de 0'68 a 1'19, i un dia 3'38), sense cap mena de relació amb la presència, així mateix alternativa variable de metilglixal urinari.

En tots aquests casos, l'eliminació per l'orina del metilglixal, traduint una combustió insuficient de principis ternaris, sembla que hauria d'anar acompanyada de valors alts del quocient  $\frac{\text{O absent}}{\text{nitrogen}}$  per quan, sense variar el denominador, el numerador augmenta. Però, de fet, no succeeix sempre així.

Aquestes breus indicacions, són a base solament dels casos més característics. La consideració detinguda dels resultats de cada malalt no fan més que afermar tot el que han dit : que pel present, ni la presència del metilglixal ni les variacions de l'O absent en l'orina no permeten encara deduccions clíniques aprofitables.

*Clinica de malalties de la nutrició  
i Institut de Fisiologia.  
Facultat de Medicina. Barcelona.*

BIBLIOGRAFIA

1. *A. Pi i Suñer i M. Farran*, Bioch. Zeitsch., CCLVI, 241; 1932.
2. *A. Geiger*, XIV Congrès Intern. de Fisiologia; Roma, 1932. Klin. Woch., n.º 1259; 1933.
3. *Gruenfelder, Rabinoirci, Geiger i Rosenberg*, Klin. Woch., n.º 25, 983; 1933.
4. *Poporiciu i Munteanu*, C. R. Soc. de Biol., CXV, 897; 1934.
5. *A. Pi i Suñer*, Anals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona, XIII, 100; 1931. Anales de Medicina Intern., II, 99; 1933.
6. *Polonovski i Worembourg*, Presse Med., 793; 1933.
7. *Carrière i Martin*, C. R. Soc. de Biol. CXIV, 1171; 1933.
8. *A. Bichel i Kaufmann-Cosla*, Chem. Zentralb., II, 1187; 1926.
9. *Vogt-Moeller*, Bioch. Zeits., CCXXXIII, 241; 1931.