



Het gebruik van sorbiet (sionon) en laevulose door den lijder aan suikerziekte

<https://hdl.handle.net/1874/323784>

4 apr. 192, 1937.

HET GEBRUIK VAN SORBIET
(SIONON) EN LAEVULOSE DOOR
DEN LIJDER AAN SUIKERZIEKTE

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

L. C. E. WILLEMSE

HET GEBRUIK VAN SORBIET (SIONON)
EN LAEVULOSE DOOR DEN LIJDER
AAN SUIKERZIEKTE

Diss Utrecht 1937

HET GEBRUIK VAN SORBIET (SIONON) EN LAEVULOSE DOOR DEN LIJDER AAN SUIKERZIEKTE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNI-
VERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR-MAGNIFICUS, DR. W. E. RINGER, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNI-
VERSITEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDI-
GEN OP 2 FEBRUARI 1937, DES NAMIDDAGS
4 UUR

DOOR

LOUISE CORNELIA EMMA WILLEMSE

ARTS

GEBOREN TE UTRECHT



BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER

Bij de voltooiing van dit proefschrift dank ik U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Docenten der Geneeskundige en Natuur-Philosophische Faculteit der Utrechtsche Universiteit voor het van U genoten onderwijs.

In de eerste plaats ben ik U, Hooggeleerden HIJMANS VAN DEN BERGH, Hooggeachten Promotor, grooten dank verschuldigd voor de jaren, waarin ik in Uw kliniek werkzaam mocht zijn. Niet alleen ben ik U erkentelijk voor Uw leiding aan het ziekbed, waarbij ik gelegenheid kreeg Uw groote klinische gaven te bewonderen, maar tevens voor het vele, dat ik ook daarbuiten uit Uw op uitgebreide kennis en groote ervaring berustende inzichten mocht leeren. Ik ben U dankbaar voor den steun en belangstelling, die ik steeds bij het bewerken van dit proefschrift van U heb ondervonden.

Het was zeer leerzaam voor mij onder U, Hooggeleerden DE LANGEN op de polikliniek te mogen werken. Uw leiding en aangename omgang zal ik steeds blijven waardeeren.

Een woord van eerbied zij hier gewijd aan de nagedachtenis van Dr. MARIANNE VAN HERWERDEN.

Zeer ervaren BRESTER, het verheugt mij hier te kunnen zeggen, hoeveel ik aan Uw voortreffelijke leiding en groote kennis te danken heb.

U, zeergeleerden HULST, dank ik voor de prettige wijze waarop Gij mij steeds met raad en daad bijgestaan hebt.

Zeergeleerden MULLER, U dank ik voor de hulp en raad bij het bewerken van het chemische gedeelte van U ondervonden en voor het nauwkeurig uitvoeren der bepalingen.

U, mijn mede-assistenten van nu, maar ook van vroeger, dank ik voor de medewerking, die ik steeds van U mocht ondervinden.

Zeer geachte Zuster RUITER, zonder Uw medewerking was het mij niet mogelijk geweest de experimenten op deze manier uit te voeren. Ik ben U zeer erkentelijk voor de aangename wijze, waarop Gij mij steeds behulpzaam zijt geweest.

Ook de verpleegsters dank ik voor de uitnemende wijze, waarop zij mij hulp verleenden.

Zeer geachte Mejuffrouw TIMMERMAN, U dank ik voor de bereidwilligheid, waarmee Gij de stofwisselingsbepalingen voor mij uitvoerdet.

Zeer geachte Mejuffrouw VAN OMME en zeer geachte Mejuffrouw VAN ARKEL, U dank ik voor de vele chemische bepalingen, die Gij steeds welwillend voor mij verrichttet.

Zeer geachte Mejuffrouw MANSCHOLT, U dank ik voor de wijze, waarop Gij de diëtkeuken te mijner beschikking hebt gesteld.

Waarde VERHOEF, hartelijken dank voor het vervaardigen der teekeningen.

Het is mij een behoefte U, Mijnheer en Mevrouw VAN AALDEREN, hier te danken voor wat ik van U mocht ontvangen.

INHOUD

	Blz.
INLEIDING	I
EERSTE HOOFDSTUK	3
Verschillende Koolhydraten in hun beteekenis voor de voeding van den lijder aan suikerziekte en hun bruikbaarheid als vervangmiddel voor suiker.	
TWEDE HOOFDSTUK	15
Tresfarin, een nieuw vervangmiddel voor meel.	
DERDE HOOFDSTUK	21
Alcoholen en hun belang voor het diabetes-dieet.	
VIERDE HOOFDSTUK	23
Caramels en Anhydrosuikers.	
VIJFDE HOOFDSTUK	28
Sorbiet. <i>a.</i> Algemeen overzicht en eigenschappen.	
<i>b.</i> Bereiding van sorbiet.	
<i>c.</i> Wijzen van aantoonen.	
<i>d.</i> Stofwisseling van in het lichaam opgenomen sorbiet (met eigen onderzoek).	
<i>e.</i> Litteratuur over voeding met sorbiet.	
<i>f.</i> Eigen onderzoek over voeding met sorbiet.	
ZESDE HOOFDSTUK	76
Laevulose. <i>a.</i> Algemeen overzicht, eigenschappen en wijze van aantoonen.	
<i>b.</i> Laevulosurie.	
<i>c.</i> Bereiding van laevulose.	
<i>d.</i> Stofwisseling van in het lichaam opgenomen laevulose (met eigen onderzoek).	
<i>e.</i> Litteratuur over voeding met laevulose.	
<i>f.</i> Eigen onderzoek over voeding met laevulose.	
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	103
SUMMARY AND CONCLUSIONS	107
GERAADPLEEGDE LITTERATUUR	III

INLEIDING

In 1921 is door het ontdekken van het insuline een enorme schrede vooruit gedaan in de behandeling der suikerziekte, maar naast deze nieuwe therapie blijft de dieetetische onmisbaar.

Het strenge dieet, dat de diabetici levenslang moeten houden, en vooral het blijvend tekort aan zoeternijen, of het verbod zoetstoffen bij het bereiden van sommige spijzen te gebruiken, doet zich bij verscheidene patienten als een moeilijk te aanvaarden gemis voelen.

Het psychologische vraagstuk, waarvoor de patient hier den medicus plaatst, is het: „Video meliora proboque, sed deteriora sequor”. Want herhaaldelijk blijkt bij het regelmatig controleeren der patienten, dat het verlangen zoetstoffen te gebruiken hun te machtig is geworden.

Te klemmender doet zich het genoemde gemis bij kinderen voelen. Niet alleen herinnert de insuline-therapie hen er dagelijks aan, dat zij patient zijn, maar ook het dieet berooft hen van vele kinderlijke bevredigingen.

Het wordt den lijders aan suikerziekte den laatsten tijd niet gemakkelijk gemaakt de dietaanwijzingen van hun geneesheer te volgen, wanneer men de winkels ziet, waar de meest smakelijke spijzen, geëtiquetteerd: „Speciaal voor suikerzieken”, te verkrijgen zijn, welke lekkernijen voor de diabetici geheel onschadelijk zouden zijn.

Toch kunnen wij er niet genoeg den nadruk op vestigen, dat ook deze „onschadelijke” zoetstoffen, zelfs zoo het gebruik daarvan wordt toegestaan, uitsluitend onder contrôle van den medicus genuttigd mogen worden. Dat zij niet voor iederen patient onschadelijk zijn, zullen wij door onze proeven aantonen.

Hieruit volgt de wenschelijkheid bij de behandeling van lijders aan suikerziekte vast te houden aan het voorschrift genotmiddelen niet te gebruiken. Immers zou men, om veilig te gaan, bij elken patient moeten nagaan hoe zijn reactie op dit middel is. Bovendien leert de ondervinding, dat, als men eenmaal een enkele bonbon toestaat, er herhaaldelijk veel meer van genomen worden dan de bedoeling was. In elk geval contrôle van de genomen hoeveelheid is moeilijk. Er staat bij de behandeling van den diabeteslijder te veel op het spel, dan dat door de concessie van het toestaan van lekkernijen, het succes in de waagschaal gesteld mag worden.

Niettemin ziet de behandelende arts, door den drang, die van de patienten uitgaat en tengevolge waarvan de industrie talrijke stoffen in den handel brengt, zich genoodzaakt telkens weer zijn aandacht te geven aan nieuw aangeprezen vervangmiddelen voor suiker, waarvan sommige reeds sedert het midden der vorige eeuw de belangstelling hebben.

De vraag, die ons eenigen tijd geleden gesteld werd, of sionon en laevulose zonder bezwaar door den lijder aan suikerziekte als genotmiddel genuttigd kunnen worden, was dan ook voor ons aanleiding deze beide stoffen aan een uitgebreider onderzoek te onderwerpen.

EERSTE HOOFDSTUK

VERSCHILLENDE KOOLHYDRATEN IN HUN BETEKENIS VOOR DE VOEDING VAN DEN DIABETICUS EN HUN BRUIKBAARHEID ALS VERVANGMIDDEL VOOR SUIKER

De koolhydraten worden onderscheiden in mono-, di-, en polysacchariden. Wij willen systematisch de indeeling bespreken en laten hiervan een schema volgen.

Aan de onderstaande volgorde zullen wij ons in de volgende bladzijden niet precies houden, doch ons laten leiden door den graad van beteekenis, welke de koolhydraten voor de door ons gestelde vraag hebben.

- a. *Monosacchariden.*
1. Biosen.
 2. Triosen.
 3. Tetrosen.
 4. Pentosen {
 - arabinose.
 - xylose.
 - ribose.
 - rhamnose.
 5. Hexosen {
 - aldehydsuikers {
 - glycose.
 - galactose.
 - mannose.
 - gulose.
 - talose.
 - ketosuikers {
 - laevulose.
 - sorbose.
 - tagatose.
 6. Heptosen.
- b. *Disacchariden.*
1. Saccharose.
 2. Lactose.
 3. Maltose.
- c. *Polysacchariden.*
1. Amylum.
 2. Inuline.
 3. Cellulose.

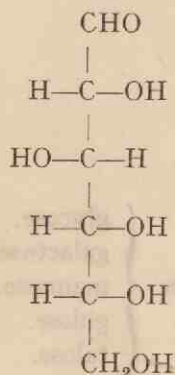
a. Monosacchariden

Van de monosacchariden noemen wij als eerste vertegenwoordiger de **aldehydsuikers** der hexosen; als eerste hiervan de **glycose** (syn. dextrose, druivensuiker).

Sedert de onderzoekingen van CLAUDE BERNARD is het bekend, dat glycose de voornaamste stof in de voeding is, waaruit glykogeen gevormd wordt. Deze glykogeensynthese is bij den lijder aan suikerziekte gestoord, doch, hoewel de pathologische physiologie dezer stoornis van groote betekenis is, zullen wij daarop in deze studie niet ingaan, daar dit in dit verband niet vereischt is.

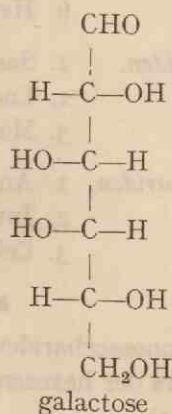
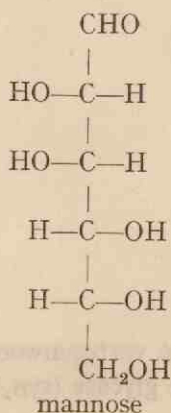
Evenals vruchtensuiker komt druivensuiker in alle vruchten en in veel zaden, wortels en plantensappen voor; in zoete vruchten vormt zij tot 20 % van het gewicht, ten deele alleen, ten deele in combinatie met rietsuiker, waaruit onder invloed van een bijzonder ferment (invertine) dextrose en laevulose ontstaan. In sommige vruchten overweegt de dextrose, in andere de laevulose; het mengsel rietsuiker-vruchtensuiker-druivensuiker is niet alleen afhankelijk van de soort vrucht, doch ook van den graad der rijpheid.

De structuurformule van glycose is als volgt:



Glycose is een wit poeder met aangename, zoeten smaak, reduceert een alkalische koperoplossing, draait het vlak van het gepolariseerde licht naar rechts, wordt door biergist vergist en vormt met phenylhydrazine een typisch glycosazon.

Als tweede en derde vertegenwoordiger noemen wij: **mannose** en **galactose**, waarvan de structuurformules luiden:



De eerste komt in plantaardige producten voor, ook wel in vruchten en zaden. Zij heeft voor de voeding van den diabeticus geen beteekenis.

Galactose komt niet in vrijen toestand voor, doch is van belang, omdat bij de splitsing in het darmkanaal van lactose door lactase, dextrose en galactose worden gevormd. Galactose reduceert een alkalische koperoplossing, wordt door biergist vergist, en draait het vlak van het gepolariseerde licht naar rechts.

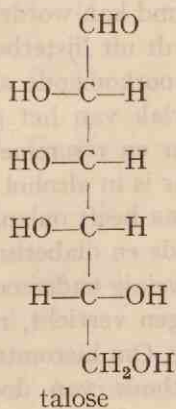
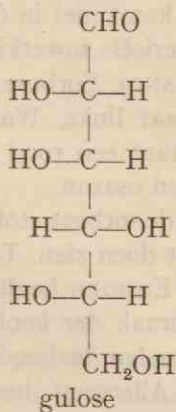
WORM-MÜLLER heeft reeds in 1882 nauwkeurige onderzoeken gedaan over de rol die verschillende suikers in het organisme spelen. Daarna is hierover een groote reeks publicaties verschenen, doch ook hierop in te gaan zou ons te ver voeren. Galactose speelt evenmin een belangrijke rol in het vraagstuk der vervangmiddelen voor saccharose in de voeding van den lijder aan suikerziekte.

Wij willen nog slechts enkele opmerkingen maken. VOIT deelt mede dat galactose wel gemakkelijk verbrand wordt door het diabetisch organisme, doch niet als glykogeen wordt opgestapeld.

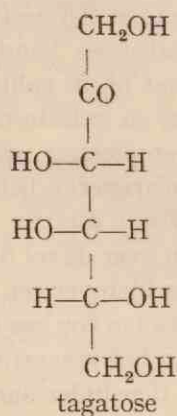
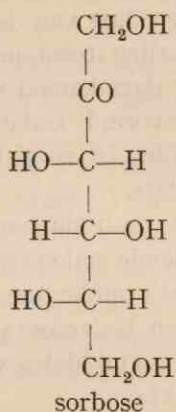
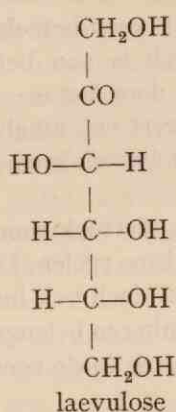
ROSENFELD zegt naar aanleiding van zijn experimenten met honden, dat na dextrose toediening 0,6 % in de urine verscheen. Van mannose verscheen 21—25 % in de urine en van galactose 13—70 %; volgens hem is het glykogeenvormend vermogen van dextrose ongeveer 20 % van mannose 25—50 %, en van galactose 50—70 %, berekend naar de opgenomen hoeveelheid, verminderd met die welke uitgescheiden wordt.

Onlangs is van de hand van DEUEL een uitvoerige studie over de galactose-stofwisseling verschenen. Tegenwoordig wordt vrijwel algemeen aangenomen, dat galactose een slechte glykogeenvormer is.

De zelden voorkomende suikers **gulose** en **talose** zijn voor de voeding van geen belang.



Van de **keto-suikers** vermelden wij laevulose, sorbose en tagatose.

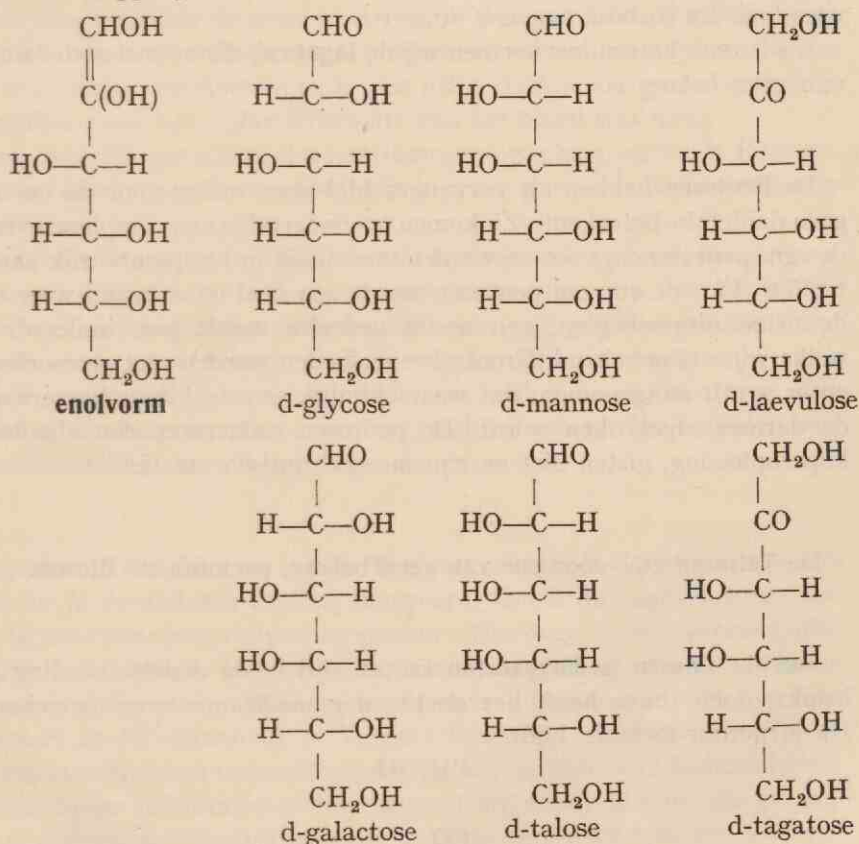


De voornaamste is **laevulose** (syn. fructose, vruchtensuiker). Dit koolhydraat zal in een afzonderlijk hoofdstuk behandeld worden, zoodat wij er hier verder niet over zullen spreken. Alleen willen wij opmerken, dat tusschen glycose, mannose en fructose, wat den sterischen vorm van het molecuul betreft, een nauw verband bestaat; reeds onder inwerking van verdunde alkaliën gaan deze suikers in elkaar over. Men neemt aan, dat deze koolhydraten een gemeenschappelijke, gemakkelijk te vormen tusschenstof, de zgn. enolvorm, bezitten (NEUBERG, WOHL). Zooals bekend is, verstaat men onder enolvorm een zeer gemakkelijk door het organisme te assimileeren tusschenstof. Hierop komen wij later nog terug.

Als tweede suiker van deze groep noemen wij de **sorbose**. Deze suiker speelt evenmin een belangrijke rol in de voeding van de suikerzieken. Toch willen wij hierop iets uitvoeriger ingaan, daar dit het koolhydraat is, dat gevormd kan worden uit sorbiet. Sorbose komt niet in de natuur voor; zij wordt uit lijsterbessen bereid door bacterieële inwerking op de in het sap voorkomende alcohol sorbiet (BERTRAND). Sorbose gist niet, draait het vlak van het gepolariseerde licht naar links. Wanneer zij met zoutzuur en resorcine gekookt wordt, ontstaat een rood neerslag, dat oplosbaar is in alcohol. Ook vormt sorbose een osazon.

GRIESHABER heeft onlangs een publicatie over de sorbose-stofwisseling in het gezonde en diabetische organisme het licht doen zien. Tot nu toe waren hier weinig onderzoeken over verricht. EMBDEN heeft hierover onderzoeken verricht, met het oog op de afbraak der koolhydraten tot melkzuur. Om hieromtrent gegevens te verzamelen, bediende hij zich van de methode van doorstromingsproeven. Allereerst heeft hij 3 honden gedurende 4 dagen laten honger lijden en daarna de lever doorstroomd met runderbloed. 30 min. na het begin der doorstroming werd de sorbose aan het runderbloed toegevoegd; bloedmonsters werden om

de 20 min. genomen; de duur der proeven bedroeg ten hoogste 2 uur. Er werd in 2 gevallen geen melkzuurvorming gezien, in het derde geval wel. EMBDEN en GRIESBACH hebben daarna een tweede reeks onderzoekingen verricht met levers van honden, die gedurende 4 dagen met phloridzine vergiftigd waren. Zij zagen dat bij deze laatste honden door toevoeging van sorbose aan de doorstroomingsvloeistof de dextrosevorming belangrijk steeg en zij meenen vrijwel zeker te kunnen aannemen, dat de gevormde dextrose uit de toegevoegde sorbose ontstaat. De weg waarlangs deze vorming plaats vindt, is echter geheel duister; er is ook geen chemisch analoon bekend. Wel worden isomere suikers als d-glycose, d-mannose, d-laevulose of d-galactose, d-talose, d-tagatose volgens hen gemakkelijk door alkalie-inwerking omgezet, wat wellicht door een gemeenschappelijken enolvorm komt.



Het zou denkbaar zijn, dat d-sorbose eerst omgezet wordt in sorbiet, daar deze stof, zooals wij later zullen zien, bij de kunstmatige doorstrooming van levers van dieren, die gevast hebben, zeer veel melkzuur vormt.

GRIESHABER ziet na sorbose-toediening een glycaemische reactie. De bloedsuiker stijgt iets hooger dan na laevulose-toediening; de resorptie

is ongeveer even snel; de stijging is geringer dan na een aequivalente hoeveelheid glycose.

Hij vermeldt als bijzonderheid, dat de sorbose langer in de bloedbaan circuleert en een geringe, of in het geheel geen hypoglycaemische na-reactie vertoont. De geresorbeerde sorbose wordt voor een deel ($\pm 12\%$) weer uitgescheiden; de assimilatie van dit koolhydraat wordt volgens GRIESHABER met een stijgende dosis van 20—100 gr., dus naarmate de hoeveelheid, die gebruikt wordt, grooter is, beter. Naast de sorbose wordt een rechtsdraaiende suiker uitgescheiden, die vergist kan worden.

CREMER vermeldt, dat na het gebruik van 3 gr. sorbose 17% in de urine verschijnt en tenslotte deelt VORT mede, dat wanneer 10 gr. sorbose subcutaan wordt toegediend, 36% hiervan in de urine verschijnt.

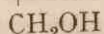
Het blijkt dus, dat niettegenstaande al deze onderzoeken de stofwisseling der sorbose nog vrij duister is.

Als laatste ketosuiker noemen wij de **tagatose**, die voor den diabeticus van geen belang is.

De **Pentosen** hebben als vervangmiddel voor suiker voor de voeding geen duidelijke betekenis. Zij komen overwegend in een complexen vorm, de zgn. pentosanen, voor en worden veelvuldig in het plantenrijk aangetroffen. Van de zuivere pentosen wordt een deel onverbrand weer met de urine uitgescheiden, een ander gedeelte wordt geassimileerd, op welke wijze is onbekend. Groote hoeveelheden worden niet geresorbeerd en er wordt aangenomen, dat waarschijnlijk een deel door bacteriën in de darmen afgebroken wordt. De pentosen reduceeren een alkalische koperoplossing, gisten niet en zijn meestal optisch inactief.

De **Tetrosen** zijn voor ons van geen belang, evenmin de **Biosen**.

Van de **Triosen** is **dioxyaceton** korten tijd in de diabetesvoeding gebruikt, doch thans heeft het slechts nog medicamenteuze betekenis. De structuur-formule luidt:



Zooals wij later zullen zien, hebben de onderzoeken van EMBDEN het waarschijnlijk gemaakt, dat de triosen in de intermediaire stofwisseling een rol spelen (melkzuurvorming).

ISAAC en ADLER hebben het gedrag van het dioxyaceton in het gezonde en diabetische organisme bestudeerd. Dioxyaceton, dat onder den naam **oxanthine** in den handel is gebracht, is een wit kristallijn poeder met zoeten smaak. De bloedsuiker zou weinig beïnvloed worden na nuttigen van oxanthine. Bovendien zou de lever het gemakkelijk assimileeren; zulks zou ook bij lichte diabetici het geval zijn. Doch volgens ISAAC en ADLER ziet men bij lijders aan een zwaren vorm van suikerziekte wel pathologische hyperglycaemie optreden en zou het oxanthine niet als glykogeën in de lever gedeponneerd worden. Toch ziet men ook bij diabetici een vermeerderde melkzuurvorming in het bloed, na het gebruik van oxanthine, in tegenstelling tot glycose. Hieruit kan men dan volgens hen ook de duidelijk antiketogene werking verklaren. Daarom zou volgens ISAAC in zware gevallen van suikerziekte, waar met behulp van groote doses insuline de urine suikervrij te maken is, oxanthine bijzonder geschikt zijn als koolhydraat. Zij zagen na dioxyaceton plus insuline een nog sterker melkzuurgehalte der urine dan na dioxyaceton-toediening alleen, ook het melkzuurgehalte van het bloed was hoog.

Een duidelijk geval van deze antiketogene werking vermeldt RABINOWITSCH, die het met succes toediende aan een patient met een praecoma diabeticum.

Ook VON NOORDEN beschrijft in zijn leerboek een patient, die met een praecoma diabeticum werd opgenomen, tengevolge van een karkunkel in den nek, bij wien hoge doses insuline werden ingespoten en oxanthine aan de voeding toegevoegd. Ook hij zag een gunstig resultaat.

Voor een eigenlijk vervangmiddel voor suiker leent oxanthine zich echter niet, daar de smaak en de geschiktheid tot het bereiden van spijzen niet aan de verwachting voldoen.

Ten slotte vermelden wij van de **Heptosen** het zgn. **hediosiet**. ROSENFELD heeft dit in de diabetes-voeding ingevoerd. Het is de handelsnaam voor het lacton van het α -glycoheptonzuur. Hierover is een omvangrijke literatuur ontstaan. Het hediosiet is een wit poeder, dat iets minder zoet is dan glycose, in koud en warm water oplosbaar is, niet gist, niet reduceert en linksdraaiend is. Volgens ROSENFELD zouden zelfs lijders aan een zwaren vorm van suikerziekte na het nuttigen van hediosiet geen vermeerderde suikeruitscheiding krijgen. Hij raadt aan 10—30 gr. per dag te gebruiken. Een antiketogene werking werd door hem niet waargenomen, evenmin zagen ROUBITSCHKE en GAUPP dit. Deze laatste onderzoekers zagen na toediening van hediosiet geen schadelijke invloed op de tolerantie.

Van het opgenomen hediosiet verschijnt volgens UMBER 30 % in de urine! Grootere doses geven aanleiding tot darmstoornissen en UMBER

ziet, wanneer diarrhee is ontstaan, een nog grooter percentage in de urine verschijnen, ook in de faeces werd het dan aangetroffen.

Ook LENEL zag een groot deel van het hediosiet weer in de urine verschijnen.

UMBER meent, dat hediosiet slechts voor een gering deel door het organisme benut wordt en slechts geringe calorische waarde zou hebben. Toch is het wel waarschijnlijk, dat het voor een deel geoxydeerd wordt, daar het R. Q. na het nuttigen van hediosiet stijgt.

UMBER schrijft de geringe antiketogene werking daaraan toe, dat te kleine doses toegediend worden. Hij geeft daarom 100 gr. hediosiet, wat volgens hem na eenigen tijd antiketogeen zou werken. Een bezwaar van deze groote dosis is de sterk laxeerende werking.

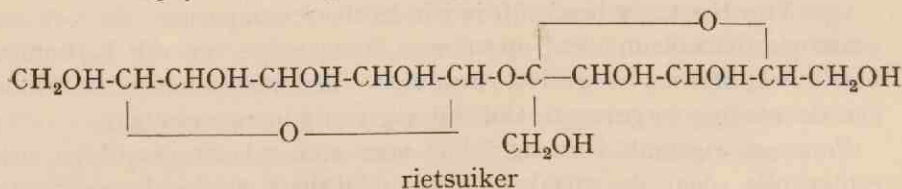
Het hediosiet heeft niet beantwoord aan de verwachting, die men er aanvankelijk van had.

Hediosiet is intusschen uit den handel verdwenen.

b. Disacchariden

Hieronder verstaat men koolhydraten, die gevormd worden uit twee moleculen monosacchariden, onder uittreding van een molecuul water.

De belangrijkste vertegenwoordiger hiervan is de **rietsuiker**.

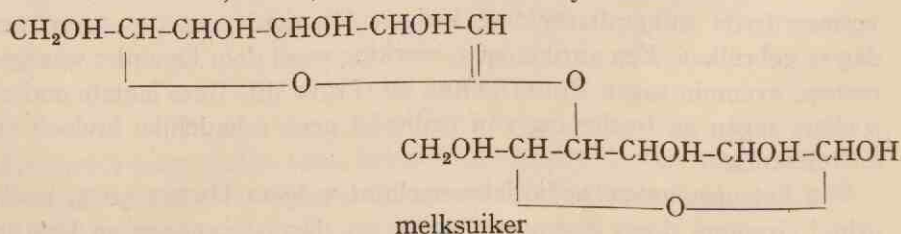


Deze is de gewone, algemeen bekende suiker uit de huishouding.

Saccharose reduceert een alkalische koperoplossing niet, wordt wel door biergist vergist, draait naar rechts en wordt onder opneming van water gesplitst in een molecuul glycose en laevulose.

KÜLZ heeft in zijn leerboek vermeld, dat na toediening van rietsuiker de glycosurie slechts de helft bedroeg van die, **welke na gebruik van een even groote hoeveelheid glycose ontstaat**. Dit is echter onjuist gebleken. Rietsuiker moet zeker als schadelijk voor den lijder aan suikerziekte beschouwd worden.

WORM-MÜLLER, KÜLZ, e.a. hebben indertijd **lactose**



(glycose + galactose) in de diabetes-therapie aanbevolen. Volgens hen zou het door lichte en middel-zware diabetici beter verdragen worden dan glycose. SOCIN heeft aangetoond, dat dit onjuist was: na nuttigen van lactose werd een vermeerderde glycosurie waargenomen. Ook bij langer toedienen zou de tolerantie voor dit koolhydraat snel vermindern.

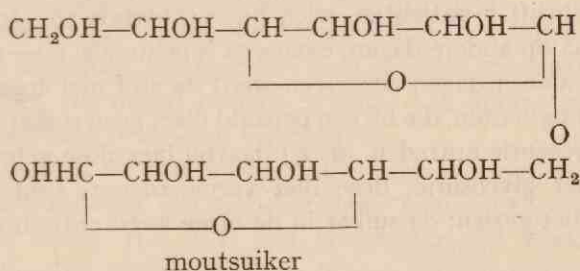
Ook VORT heeft zich met dit vraagstuk bezig gehouden.

Lactose wordt in het darmkanaal door de lactase ten deele in dextrose en galactose gesplitst. Wanneer het echter zonder voorafgaande splitsing in den bloedbaan komt, verschijnt het nagenoeg geheel in de urine. Dit ziet men vooral bij overmatige toediening.

Vele onderzoekers vermelden, dat sommige diabetici uitgesproken intolerant zijn voor melksuiker. FALTA beschrijft een patient, die na 250 gr. melk een sterke glycosurie kreeg, welke zelfs de volgende dagen nog toenam. Het is daarom wenschelijk bij iederen lijder aan suikerziekte na te gaan, of hij melk, wanneer men hem dit toedienen wil, verdragen kan. Wij hebben op de polikliniek een analoog geval als door FALTA beschreven, kunnen waarnemen.

Als een beter te assimileeren koolhydraat dan glycose heeft lactose geen beteekenis. Lactose heeft reduceerende eigenschappen, gist niet, draait het vlak van het gepolariseerde licht naar rechts.

Als laatste vertegenwoordiger der disacchariden noemen wij **maltose**



dat gesplitst wordt in twee moleculen dextrose. Het komt slechts schaars in de natuur voor en wordt verkregen door inwerking van plantaardige diastase op amyllum. Bij de bier-bereiding wordt hiervan gebruik gemaakt. Bier is de eenige stof onder de gebruikelijke voedingsmiddelen, die groote hoeveelheden maltose bevat. De moutsuiker wordt in den darm door maltase in twee moleculen druivensuiker gesplitst en als zoodanig geresorbeerd. Slechts kleine hoeveelheden gaan onveranderd over in het bloed.

PALMA heeft in 1894 de eerste onderzoekingen over maltose verricht en zag na het nuttigen van 100 gr. moutsuiker een sterke glycosurie optreden. Deze onderzoekingen zijn bevestigd door FALTA en GIGON. Ook de onderzoekingen van MINKOWSKI en SANDMAYER bij honden, van welke

het pancreas verwijderd was, gaven dezelfde resultaten. Volgens VON NOORDEN zijn sommige menschen buitengewoon intolerant voor maltose. Hij raadt dan ook, evenals HIJMANS v. D. BERGH, den diabeticus het gebruik van bier te verbieden.

c. Polysacchariden

Amylum is het belangrijkste koolhydraat der voeding. De diastase, het ferment afgescheiden door de speekselklieren in de mondholte en door het pancreas, splitst amylum tenslotte tot maltose; daarna wordt dit aangegrepen door het in de dunne darm aanwezige ferment, maltase en in glyucose omgezet. Tijdens de splitsing van amylum worden eerst nog verschillende producten gevormd, o.a. erythrodextrine en achroödextrine. In het verband, waarin wij hier het amylum bespreken, is dit van geen beteekenis voor de door ons gestelde vraag. Later zullen wij het amylum nog tegenkomen in het broodvraagstuk.

Inuline is het polysaccharide van laevulose, het verhoudt zich tot fructose als amylum tot glyucose. Inuline is een meelachtig product, dat niet reduceert, niet gist en het vlak van het gepolariseerde licht naar links draait. BOUCHARDAT en KÜLZ en ook JOSLIN hebben er opmerkzaam op gemaakt, dat inuline beter geassimileerd werd dan amylum en raadden deze stof aan in de voeding der suikerzieken.

KÜLZ beschrijft 7 patienten, wien hij 's ochtends 50—100 gr. inuline gaf en daarna op andere dagen, eveneens 's ochtends, 60—130 gr. laevulose. Langer dan 3 dagen achtereen werd de stof niet toegediend.

Hij zag bij patienten, die bij een bepaald dieet geen suiker uitscheidten, ook geen glycosurie optreden, als zij daarbij laevulose gebruikten en bij diegenen, met glycosurie, deze niet vermeederen. Linksdraaiing der urine werd niet gezien; de suiker in de urine werd optisch en analytisch bepaald.

Zijn proeven toonen volgens hem, dat zoowel in lichte als zware vormen van suikerziekte, inuline en laevulose geheel geassimileerd worden.

In de ontlasting werd geen inuline aangetoond.

KÜLZ noemt deze waarnemingen van het grootste belang voor het broodvraagstuk, dat in de diëtetiek der diabetici toentertijd de hoofdmoeilijkheid was.

BOUCHARDAT heeft in 1840 voor het eerst het glutenbrood samengesteld en aangeraden. TROUSSEAU uit zich hierover als volgt: „Je conseille le pain froment ou de seigle et non le pain de gluten, d'un gout si peu agréable et qui, prescrit aux malades en vue d'une théorie chimique, n'offre en réalité aucun avantage”.

Ook het door PROUT aanbevolen kleienbrood werd verworpen. Het beste was nog het amandelbrood, dit werd echter niet altijd goed verdragen.

Op grond hiervan kwam KÜLZ ertoe uit inuline brood te bereiden. Het voordeel zou zijn, dat hiermee den diabeticus een *koolhydraat* toegediend werd, hetwelk hij assimileerde. Deze broodbereiding heeft hij echter niet kunnen volvoeren, wegens te groote kosten hieraan verbonden. Inuline was in dien tijd erg duur.

Wel heeft KÜLZ een biscuit uit inuline bereid.

Ook KOMANOS raadt deze stof aan in de diabetes-therapie, hoewel het zich door zijn groote kleverigheid volgens hem niet goed tot brood laat bereiden. Groote gaven ineens (100 gr.) worden beter verdragen dan eenzelfde dosis dextrose; dit werd o.a. door UMBER en SOCIN waargenomen. SOCIN gaf zijn patienten inuline in den vorm van topinambour, dat 78 % inuline bevat en geen rechtsdraaiende koolhydraten. Even gunstige resultaten zag ROSENFELD, die na 100 gr. inuline geen vermeerderde glycosurie waarnam. STRAUSS vermeldt eveneens goede resultaten van inuline in de diabetes-huishouding. Hij meent geen bezwaar te moeten zien in de toediening van deze stof bij lichte of zware vormen der suikerziekte. Of het op den langen duur verdragen wordt, blijkt uit zijn onderzoekingen niet.

Inuline zou evenals laevulose antiketogene werken. ROUBITSCHKE en GAUPP zijn echter minder gunstige resultaten; een duidelijke antiketogene werking werd door hen niet waargenomen. Ook zagen zij geen verminderde ammoniak-uitscheiding. Soms werd door hen na inuline-toediening een vermeerderde glycosurie waargenomen.

WOLFF vermeldt, dat inuline wel beter verdragen wordt dan dextrose en niet, zooals laevulose, de tolerantie doet afnemen, doch geheel onschadelijk is het niet. Hij meent evenals STRAUSS aan inuline weer wel een antiketogene werking te moeten toeschrijven.

HIJMANS VAN DEN BERGH meent, dat er weinig tegen is in het dieet van den patient lijdende aan diabetes kleine hoeveelheden inuline in te lasschen, mits korten tijd, b.v. niet langer dan een week achtereen. Men kan inuline het beste gebruiken in den vorm van topinambour of artisjokken. Volgens JOSLIN bevatten artisjokken 2.6 % eiwit, 0.2 % vet en 15.9 % koolhydraat, dit laatste hoofdzakelijk als inuline.

Ook VON NOORDEN zegt in zijn leerboek: „Weit verwertbarer als Inuline sind zweifellos die inulinhaltigen Wurzelgemüse und das aus ihnen bereitete Mehl”.

VON NOORDEN is eveneens van meening, dat het gebruik van inuline lichte diabetici zeker niet schaadt, doch bij lijders aan een zwaren vorm is dit de vraag.

Hij vermeldt 4 gevallen, waarbij bij het middagmaal 150 gr. topinambour werd toegediend: 2 patienten reageerden niet, 2 echter wel met een vermeerderde glycosurie. VON NOORDEN waarschuwt dan ook tegen regelmatig gebruik en als voedingsmiddel is het volgens hem niet aan te raden.

Inuline veroorzaakt zoo nu en dan ernstige darmstoornissen, ook wanneer het als meel gebruikt wordt, bij het bereiden van gebakken spijzen.

Tenslotte vermelden wij nog CARPENTER en ROOT en BAKER, die hun meening over het toepassen van inuline in de voeding van den diabeticus eveneens gepubliceerd hebben en o.a. artisjokken aanbevelen.

Terwijl nu over de bruikbaarheid der inuline bevattende stoffen geen twijfel bestaat, is de stofwisseling dezer stof nog duister.

Een ferment, dat de inuline in den darm in laevulose zou splitsen, is niet bekend.

KOMANOS heeft aangetoond, dat inuline, noch door speeksel, noch door maagsap, noch door pancreas- of darmsap wordt aangetast. Volgens hem is het waarschijnlijk, dat het onveranderd in het bloed overgaat; de lever zet het inuline waarschijnlijk in glykogeen om. Wanneer inuline in de vena jugularis wordt ingespoten, dus met voorbijgaan der lever, blijkt inuline met de urine uitgescheiden te worden.

Resorptie van uit inuline ontstane monosacchariden is dus onwaarschijnlijk en dit zou zonder meer kunnen verklaren, waarom inuline de glycosurie niet doet stijgen.

GOUDBERG heeft waargenomen, dat het R. Q. zich gedroeg als na amyllum-toediening en niet of slechts weinig steeg. Dit sluit zich bij het voorgaande aan.

LEWIS en FRANKEL zagen bij dieren, die met phloridzine vergiftigd waren, na inuline-toediening geen glycosurie optreden. Dit was wel het geval na het nuttigen van laevulose of glycese. Het is dus volgens hen onwaarschijnlijk, dat inuline in fructose wordt omgezet. STRAUSS en ook LEWIS hebben geen inuline in de faeces kunnen aantoonen; waarschijnlijk wordt het door bacteriële processen omgezet. Soms ontsnappen echter groote hoeveelheden inuline aan de bacteriële inwerking: door MENDEL en GOUDBERG werd het in de urine aangetoond. LEWIS meent, dat het grootste deel der inuline door gisting te gronde gaat.

Ten slotte noemen wij de **cellulose**, die evenals amyllum uitsluitend in het plantenrijk voorkomt, meestal naast hemicellulose en pentosanen. Volgens VON NOORDEN wordt cellulose niet door de darmfermenten aangetast en wordt het ook niet geresorbeerd. Het grootste deel cellulose verdwijnt door bacteriële gisting in de darmen onder vorming van waterstof, methaan en lagere vetzuren. Deze laatste worden volgens VON NOORDEN geresorbeerd en verbruikt. Hetzelfde geldt voor de hemicellulose en pentosanen. Wij zullen deze laatste stoffen nog tegenkomen bij de bespreking van het Tresfarinmeel. Voor de behandeling en voeding bij diabetes hebben zij verder geen practische beteekenis.

TWEEDE HOOFDSTUK

TRESFARIN

Uit het vorige hoofdstuk blijkt, dat geen der genoemde koolhydraten in de dieet-therapie der suikerziekte een groote rol speelt, in dien zin, dat ze beter verdragen en beter geassimileerd zouden worden door het diabetisch organisme dan glycose en als vervangmiddel voor koolhydraten van belang zouden zijn.

Het verlangen van den diabeticus naar koolhydraten uit zich vooral in de vraag naar brood en meelproducten. Dit brengt ons terug tot het amyllum, immers tarwemeel, roggemeel en alle andere graanproducten zijn gekenmerkt door een hoog amyllum-gehalte en van het standpunt van den lijder aan suikerziekte gezien, dus schadelijk. Reeds lang heeft men gezocht naar middelen, die het gewone meel voor hem bruikbaar zouden maken, doch wanneer men het zetmeel op een of andere wijze vervangt, blijkt er een product te ontstaan, dat een onaangename smaak heeft en ook de mogelijkheid tot bakken is hierbij verloren gegaan. Evenmin heeft het zoeken naar andere meelsoorten succes gehad. Wij zijn hier reeds kort op ingegaan bij het bespreken van de beteekenis die KÜLZ aan de inuline toekende.

Een der voornaamste oorzaken van dit mislukken was ook, dat deze andere meelsoorten geen gluten bevatten, zonder hetwelk geen behoorlijk deeg te maken is.

Juist het gluten, een niet zuiver te definieeren chemische stof, maar een verbinding van verschillende eiwitten, die ontstaat onder bepaalde omstandigheden, waarschijnlijk door inwerking van een enzym, is een van de belangrijkste stoffen, die meel geschikt maken tot deegbereiding; het gluten is ook door zijn groote elasticiteit en weerstand, zelfs in een dunne laag, tegenover het rijzen tijdens het bakken, van belang voor de bereiding van broodproducten.

De zgn. „meelsoorten voor diabetici” zijn dan ook een onvoldoende vervangmiddel gebleken voor de natuurlijke meelsoorten, te meer ook, daar hun gehalte aan suikervormende stoffen wisselend is, zoodat een nauwkeurige contrôle noodzakelijk was, wanneer deze producten genuttigd werden. Buitendien was wel de uiterste grens voor het koolhydraatgehalte 30 %, terwijl de natuurlijke meelsoorten ongeveer 60 % koolhydraten bevatten. Dus zou de diabeticus met dergelijke surrogaten in het allergunstigste geval het dubbele van de hem toegestane hoeveelheid tarwemeelgebak tot zich kunnen nemen.

De smaak van deze meelsoorten was bovendien onaangenaam.

In de kliniek van KORÁNYI heeft men echter de tot 1931 wel vruchteloos te noemen pogingen, een goed vervangmiddel te vinden, voortgezet. Bij dit zoeken hield men steeds het oog gericht op gluten-houdende meelsoorten.

EUGEN SÁGI, BIENENSTOCK, CSÁKI, PLESS en ADALBERT SÁGI hebben gevonden, dat uit de zaden en vooral kiemen dier zaden van peulvruchten, o.a. uit de cercis-soorten, waarvan bepaalde groepen tot de ver van graansorten afstaande mimosaceëen en cesalpiniaceëen behooren, een meelsoort bereid kan worden, die een gluten bevat, geheel overeenkomend met dat van tarwemeel. Deeg kan hier zeer goed mee bereid worden, terwijl het belangrijke onderscheid met tarwemeel is, dat het geen amyllum, doch slechts cellulose, hemicellulose en andere celstoffen bevat, die, wat betreft de koolhydraat-stofwisseling, onschadelijk bleken te zijn.

Deze nieuwe meelsoort is door de Chemisch Pharmaceutische Fabriek „Tres” onder den naam „Tresfarin” in den handel gebracht.

Gedurende twee jaren werden onder leiding van KORÁNYI nauwkeurige proeven genomen en ELEMÉR EGEDY heeft hierover 10 November 1933 voor de Boedapestse Artsenvereniging een voordracht gehouden en het resultaat der experimenten daarna gepubliceerd.

Men heeft langen tijd op het meel zoutzuur laten inwerken; na de hydrolyse werd een tamelijk sterke reductie waargenomen, waarvan de sterkte echter niet in overeenstemming was met de optische activiteit en het vermogen tot gisten. Gebleken was ook, dat de bloedsuiker, zelfs bij sterke belasting (300—400 gr.) niet beïnvloed werd. Naar aanleiding van deze genoemde waarnemingen hebben de onderzoekers nagegaan, waarvan de reduceerende producten afkomstig waren; het bleek, dat zij gedeeltelijk van hemicellulose stamden, gedeeltelijk van pentosanen. Blijkbaar zijn deze stoffen voor den diabeticus niet schadelijk.

De chemische samenstelling van het Tresfarin is volgens analyses, uitgevoerd in de afdeling Organische Scheikunde van de Technische Hoogeschool te Budapest en in het laboratorium van de Budapestse Kliniek van KORÁNYI, als volgt:

In Procenten	<i>Tresfarin</i>	<i>Tarwemeel</i>
Water	10.4	12.0
Asch	5.6	0.8
Organische Zuren	2.9	2.0
Eiwit	61.5	12.4
Vet	6.3	1.6
Zetmeel en Suikers	0.0	68.0
Celstoffen	13.3	3.2
	100.0	100.0

Het Tresfarinmeel is een lichtgeel, reukloos, natuurlijk meel, met aangename smaak, zonder bijmaak. Het kan met water tot een goed deeg gekneet worden. Door zijn hoog glutengehalte neemt het veel meer water op dan tarwemeel. EGEDY geeft aan: Terwijl 1 kg. tarwemeel van de beste soort met 750 gr. water een goed brooddeeg geeft, neemt 1 kg. Tresfarinmeel niet minder dan 1500 gr. water op. Een groote reeks proeven, o.a. ook in het Academische Instituut voor Dieetstudie te Budapest onder leiding van Soós heeft bewerkt, dat er thans een groote verscheidenheid van spijzen met Tresfarinmeel gemaakt kan worden, die geheel overeenkomen met die, welke met tarwemeel bereid zijn.

In hun onderzoekingen hebben KORÁNYI en zijn medewerkers de koolhydraat-stofwisseling en ook de eiwitstofwisseling na nuttigen van Tresfarinmeel uitvoerig bestudeerd. Bij diabetici zoowel als bij normale personen hebben zij het gedrag van de bloedsuiker nagegaan en een belasting ineens van 200 gr. Tresfarinmeel vergeleken met 50 gr. dextrose. Een pathologische hyperglycaemie werd niet waargenomen.

Als tweede reeks proeven lieten zij diabetici op de zgn. hongerdagen behalve de dranken, die werden toegestaan, producten, bereid met Tresfarinmeel, nuttigen. Ook hier werd geen nadeelige invloed gezien, integendeel een gunstige.

Het bloedsuikergehalte daalde bij een beschreven geval van 1.75 ‰ tot 1.30 ‰.

In de derde plaats experimenteerde EGEDY met patienten, die met een constant dieet geen glycosurie uitscheidten, en met patienten, die met een vooropgezet doel geringe hoeveelheden suiker uitscheidten. Aan het dieet werd Tresfarinmeel toegevoegd en tevens mochten de patienten ad libitum boter of ander vet gebruiken. De glycosurie en bloedsuiker bleven constant, behalve bij één patient, bij wien de bloedsuiker langzaam steeg.

60—80—100 gr. Tresfarin werd langen tijd verdragen; zelfs maandenlang gebruik, ook na ontslag uit de kliniek, bleek onschadelijk te zijn. Dit is waargenomen bij ongeveer 50 diabetici. EGEDY vermeldt nog, dat de patienten het ook gaarne blijven nuttigen, zonder eenige bezwaren.

Zooals de quantitatieve analyse geleerd heeft, bevat Tresfarin 61½ % plantaardig eiwit. De vraag rijst nu, wat er met deze groote hoeveelheden eiwit in het organisme gebeurt. Hiertoe werd de stikstofuitscheiding bepaald en het bleek volgens hem, dat van de resp. 80 gr. en 120 gr. uit Tresfarinmeel bereide spijzen de overeenkomstige hoeveelheden, 48 en 72 gr. eiwit, in de urine quantitatief verscheen. Slechts bij reeds genoemde patient, bij wien het bloedsuikergehalte langzaam steeg, bleek de stikstofuitscheiding niet overeen te komen met het toegediende eiwit. Bij nader onderzoek bleek deze patient voor eiwit gevoelig te zijn. Dit werd bewezen door het dierlijk eiwit te verminderen.

EGEDY publiceert nu 3 belastingcurves: een met 100 gr. vleesch, een tweede met 100 gr. uit tresfarinmeel bereid gebak, en ten slotte een belasting met beide eiwitten. Na de vleeschoediening bleek de bloedsuiker te stijgen van 1.6 tot 1.9 ‰; na Tresfarin daalde deze langzaam, daartegenover steeg zij bij gelijktijdig toedienen van beide tot 2 ‰.

EGEDY zegt nu het volgende: „ROSENBERG und UMBER haben ebenfalls eine solche hyperglykämie auf Eiweiss bei Individuen beschrieben, welche während der Untersuchung aufgeregt waren. Nach den Verfassern wirkt das Fleisch auf den Glykogengehalt der Leber mobilisierend. Dieser Effekt kommt bei ruhigen Individuen kaum zur Geltung, bei aufgeregt Personen ist derselbe jedoch ausgeprägt. Da nun der Kohlehydrat-Stoffwechsel des Diabetikers gegenüber nervösen Zuständen empfindlicher ist als der eines Gesunden, können wir unseren obigen Fall in die Gruppe der neurogenen Hyperglykämie einreihen. Dadurch sehen wir bestätigt, dass das pflanzliche Eiweiss des Tresfarin auch in den sogenannten eiweissemphindlichen Fällen, ob allein oder mit tierischen Eiweiss zusammen gegeben, gut vertragen wird”.

Over de vraag, in hoeverre deze meening juist is, kunnen wij nog geen oordeel uitspreken, daar wij in onze kliniek over Tresfarin nog geen voldoende ervaring hebben.

ROSENBERG wijst erop, dat eiwittoevoer aan eiwitgevoelige diabetici (100 gr. gekookt vleesch) een verhooging van het bloedsuikergehalte veroorzaakt, sterker dan bij niet-eiwitgevoelige lijdens aan suikerziekte. Hij meent, dat de hyperglycaemie veroorzaakt wordt door een specifieke, waarschijnlijk langs de weg van het vegetatieve zenuwstelsel geleide, prikkel die de lever aanzet tot glykogenolyse; de stijging van het bloedsuikergehalte kan soms overeenkomen met de werking van een aequivalente hoeveelheid glycose.

In gevallen van zware suikerziekte raadden verscheidene onderzoekers, van wie wij slechts PETREN, NAUNYN en VON NOORDEN willen noemen, eiwitbeperking aan.

Volgens HIJMANS VAN DEN BERGH wordt uit de eiwitten der graanproducten het minst suiker gevormd en ook KLEMPERER had gezien, dat plantaardig eiwit gemakkelijker verbrand wordt dan dierlijk eiwit.

Vervolgens deelt EGEDY mede, dat Tresfarin de specifiek dynamische werking verhoogt, wel langzamer dan na vleeschvoeding, doch de verhooging houdt langer aan.

Tenslotte zou Tresfarin-voeding volgens de genoemde onderzoekers den groei bevorderen; dit wordt bewezen door kuikens 3—6 weken uitsluitend met Tresfarin en water te voeden. De dieren groeiden goed, zonder stoornis, en waren gezond.

EGEDY meent, met de andere onderzoekers, te mogen aannemen, dat Tresfarin een nuttig voedingsmiddel is, dat zonder schadelijke gevolgen

langen tijd genuttigd kan worden. Een groot voordeel is tevens de belangrijke voedingswaarde, die het aan zijn eiwit-gehalte dankt.

Ook CONSTAM (Zürich) beveelt Tresfarin in het diabetes-dieet warm aan. Hij heeft waargenomen, dat dit voedingsmiddel gedurende 3½ maand zonder bezwaar werd genuttigd. Gelijkluidende meening verkondigt CTAKI, die eveneens Tresfarin in de dieet-behandeling der suikerziekte heeft ingevoerd.

CONSTAM publiceert in Augustus 1934 zijn ervaring over Tresfarin en meent, dat het door zijn eigenschappen, die het geschikt maken tot bakken, door zijn smaak en zijn gemakkelijke verteerbaarheid, een geslaagd hulpmiddel in het diabetes-dieet is.

Ook volgens hem wordt de bloedsuiker niet beïnvloed, noch bij gezonden, noch bij diabetici en veroorzaakt het gewoonlijk geen glycosurie.

Het wordt door het organisme benut, verhoogt (evenals na vleesch) de specifiek dynamische werking. In sommige eiwitgevoelige gevallen ziet ook CONSTAM een verhooging van de bloedsuikerspiegel.

Tresfarin kan door de patienten in groote hoeveelheden genuttigd worden, echter toch steeds na voorafgaande contrôle van den medicus.

In 1935 verschijnt er van de hand van CONSTAM een korte mededeeling, dat bij een hernieuwde analyse van het in den handel zijnde Tresfarin gebleken was, dat het niet zuiver meer was bereid en 9.8 pCt. suiker bevat. CONSTAM dringt aan op een wettelijke regeling, waardoor een strenge contrôle mogelijk blijft.

In „Voeding en Hygiëne” onder redactie van Dr. VAN RAALTE, Directeur van de Keuringsdienst van Waren te Amsterdam, wordt in 1935 een waardeerend oordeel over het Tresfarin-meel uitgesproken.

In de laboratoria voor Chemisch- en Microscopisch Onderzoek van VAN LEDDEN HULSEBOSCH te Amsterdam is eveneens de analyse van het Tresfarinmeel uitgevoerd met het volgende resultaat:

Water	10.18 %
Ruw-eiwit	72.15 %
Zuiver-eiwit	69.30 %
Verteerbaar-eiwit	67.07 %
Vet	9.08 %
Zuurgraad	7.80 %
Asch	2.15 %
Cellulose	2.81 %
Zetmeel	0.00 %
Suiker	0.00 %

In onze Kliniek hebben wij, zooals wij reeds eerder mededeelden, nog geen voldoende ervaring over dit nieuwe „meel”-product, zoodat wij voorloopig nog geen eigen oordeel hierover willen uitspreken.

Toch meenen wij te moeten waarschuwen tegen al te groote popularisering. In ons land zijn n.l. de Tresfarin-producten ook in den handel gebracht en in Amsterdam is zelfs een Tresfarin-winkel. Ook in Utrecht zijn sinds kort deze producten te verkrijgen en worden er boekjes verstrekt, waarin de voordeelen van dit nieuwe meel beschreven worden. Uit den inhoud hiervan blijkt echter, hoe wenschelijk het is, dat de patienten door den medicus ingelicht worden, wat betreft hun suikerziekte, zooals dit reeds in het buitenland op groote schaal wordt gedaan op de poliklinieken voor diabetes-nazorg, waarvan in ons land sedert 1934 één te Utrecht bestaat. Als bewijs hiervoor halen wij een zinsnede uit genoemd reclameboekje aan:

„Waar de patient vroeger zijn z.g. tolerance — de hem toegestane hoeveelheid koolhydraten — moest opgebruiken om gevoed te zijn, wordt nu in de voeding zelve voorzien door onze producten; de tolerance blijft dus over voor die dingen, waarvan hij het meest houdt. Hij kan daarvoor b.v. eenige aardappelen eten of een glas bier drinken”.

Immers, zooals wij reeds eerder gezien hebben, is bier een drank, die door den lijder aan suikerziekte bijzonder slecht verdragen wordt, waarom dit hem dan ook verboden moet worden.

Volgens onze meening blijft het gewenscht dieet-veranderingen, welke dan ook, onder contrôle van een medicus plaats te laten vinden.

DERDE HOOFDSTUK

ALCOHOLEN

Alcohol wordt door den lijder aan suikerziekte, wat de koolhydraat-stofwisseling betreft, goed verdragen. KÜLZ en later HIRSCHFELD hebben in talrijke onderzoeken bewezen, dat de glycosurie niet stijgt door alcohol-toediening. In ernstige gevallen met complicaties raadde zelfs HIRSCHFELD alcohol-gebruik aan als energie-bron; anders adviseert hij matige hoeveelheden toe te staan.

NEUBAUER neemt zelfs een geringer worden der glycosurie waar en eventueel acetonurie zou verdwijnen. Hij meent, dat op een of andere manier de suikerverbranding door alcohol bevorderd wordt en hierdoor de acetonlichamen verminderd worden. FALTA vermeldt, eveneens, dat alcohol in zware gevallen de aceton-urie doet verminderen.

HIJMANS v. D. BERGH zegt het volgende: „Alcohol is, voor die er aan gewoon zijn, en in kleine kwantiteiten, een kostbare aanvulling in de voorziening der calorieën-behoefte. Het koolhydraat-gehalte van rooden wijn is te verwaarloozen (minder dan 0.5 %). Met een paar glazen Bordeaux-wijn, b.v. 8 % alcohol, verschaft men meer dan 150 calorieën. Het is nauwelijks noodig te zeggen, dat bier in alle omstandigheden uitgesloten is”.

Zeer kort willen wij stilstaan bij enkele tot de hexosen behorende alcoholen: de **hexiten**. Wij noemen van hen dulciet, manniet en sorbiet.

Dulciet heeft geen beteekenis voor de voeding. Volgens ROSENFELD wordt het nog slechter geassimileerd dan manniet, 60 % kan weer in de urine worden aangetoond. Hij zag zelfs blaassteenvorming na toediening van dulciet.

Ook **Manniet** wordt volgens ROSENFELD slecht geassimileerd; na nuttigen hiervan zou 40 % in de urine verschijnen. Noch na manniet, noch na dulciet werd glykogeenvorming gezien. Manniet komt voor o.a. in andijvie, paddestoelen, artisjokken en selderieknollen. KÜLZ en later FALTA zien geen stijging der glycosurie na het nuttigen van manniet. Van practisch belang is echter alleen het manniet-gehalte der genoemde groentes.

Tenslotte noemen wij het **sorbiet**, waaraan een afzonderlijk hoofdstuk gewijd zal worden.

Inosiet, hexahydrohexaoxybenzol, komt eveneens in belangrijke hoeveelheden in vele groentes voor. Volgens FALTA, die experimenten uitvoerde waarbij 60—80 gr. inosiet aan het dieet werd toegevoegd, veroorzaakt dit geen glycosurie. Een belangrijke rol speelt echter het inosiet niet in de dieet-therapie.

Eveneens geheel los van de tot nu genoemde stoffen, vermelden wij **saccharine**, orthobenzoëzuursulfimide. Door zijn uitgesproken zoete smaak wordt het veelvuldig door den diabeticus als zoetstof in zijn koffie of thee gebruikt. Voor het gebruik bij het bereiden van spijzen, is saccharine echter totaal ongeschikt, daar het een buitengewoon onaangename smaak krijgt, wanneer het verhit wordt.

VIERDE HOOFDSTUK

CARAMELS EN ANHYDROSUIKERS

Caramels.

Reeds langen tijd heeft men zich bezig gehouden met het vraagstuk, het suikermolecuul zoo te veranderen, dat het diabetisch organisme dit zou kunnen verbranden. Immers niet het oxydatievermogen in zijn geheel is verminderd bij den lijder aan suikerziekte, doch de oxydatie van het suikermolecuul is gestoord.

PAVY liet op voorbeeld van BOUCHARDAT zijn patienten dunne sneedjes geroosterd brood gebruiken, daar hij meende, dat het roosteren van zetmeel dit zoo veranderde, dat het beter geassimileerd kon worden door den diabeticus.

GRAFE, die van deze oudere onderzoekingen niet op de hoogte was, heeft zich in 1914 met dit vraagstuk bezig gehouden.

Wanneer suiker korten tijd boven zijn smeltpunt verhit wordt, ontstaat het z.g. caramel. Dit heeft nog een zoeten smaak; verhit men echter te lang, dan krijgt het caramel een bitteren bijmaak. GRAFE gebruikt bij zijn experimenten een nagenoeg suikervrij preparaat, dat dit nadeel niet heeft en in zeer zuiveren vorm door MERCK bereid is en onder den naam *caramose* in den handel is gebracht. Van de chemische structuur is weinig bekend. De voedingswaarde is iets grooter dan die van het uitgangspanduct; Berthelot bepaalde, dat 1 gram caramose 4,3—4,6 calorieën levert.

Tot 1914 was over deze producten weinig bekend, alleen SCHWARZ schrijft in 1903 een korte passage over experimenten, die hij met 20—50 gram caramel nam. Invloed op de glycosurie nam hij niet waar, ook geen antiketogene werking. Veel waarde kent SCHWARZ niet aan dit product toe. De chemische fabriek Schuchardt leverde hem een geheel suikervrij preparaat. Daarna schijnt het caramel echter in het vergeetboek te zijn geraakt.

GRAFE geeft als doseering: gewoonlijk 2—4 carameldagen. In één geval werd het 13 dagen gegeven, om een langere toediening te bestudeeren. Hij heeft gedurende 2 jaar dierexperimenten met caramel uitgevoerd, en daarna nog 1 jaar 25 diabetici met overwegend zware vormen van suikerziekte, deze stof toegediend. De proeven hebben geleerd, dat

giften tot 250 gram per dag op zijn hoogst, het verschijnen van uiterst kleine hoeveelheden suiker in de urine veroorzaakten. Verder bleek, dat aglycosurie, die na vasten verkregen was, niet verdween, wanneer 100—200 gram caramose werd toegediend; doch dit experiment verliest eenigszins zijn waarde, doordat KLEMPERER waarnam, dat ook dextrose in een analoog geval tijdelijk goed verdragen werd. Het werkelijke voordeel van de caramose is, dat het naast de andere koolhydraten genuttigd kan worden en er dus een extra-calorieëntoevoer mogelijk is.

Van caramel wordt ongeveer 80—90 % geresorbeerd; respiratieproeven leerden een stijging der verbranding; de bloedsuiker bleek tijdelijk iets te stijgen.

Patienten met een gevoelig darmstelsel reageeren op caramel met diarree en sterk meteorisme. Een contra-indicatie voor caramose is dan ook het bestaan van enteritis.

UMBER en VON NOORDEN bevestigen den gunstigen invloed van de caramels op de glycosurie en de acidose. UMBER vermeldt, dat de caramose een uitstekend vervangmiddel is voor koolhydraten. Zonder enig bezwaar wordt het door lichte en middelzware diabetici verdragen, hoeveel heden van 50—100 gr. kunnen, zonder glycosurie te veroorzaken, aan het dieet worden toegevoegd. Bij lijders aan een zwaren vorm, moet echter eerst de tolerantie voor caramose nagegaan worden.

Ook voor kinderen is het volgens hem zeer aan te bevelen. De eenigszins laxeerende werking noemt UMBER een voordeel, daar diabetici dikwijls aan obstipatie lijden. Hij gaf kinderen 5 gr. caramose in hun thee, of andere dranken. De ontlasting was daarna geheel normaal en breiig van consistentie. Zelfs zag hij soms zure, gistende ontlasting overgaan in normale, gebonden ontlasting met alkalische reactie.

VON NOORDEN echter raadt, daar hij bij langer gebruik soms een geringer worden der tolerantie zag, de caramose ten hoogste 2 dagen in de week toe te dienen.

Hoewel er dus veel goede eigenschappen aan de caramelp producten werden toegeschreven, hebben deze toch geen belangrijke plaats in de diabetestherapie kunnen innemen, hetgeen men aanvankelijk verwachten zou.

Wellicht zijn de op den duur toch niet aangename smaak en de optredende bewaren van den kant van het darmkanaal hier een oorzaak voor.

Ook de **geroosterde meelproducten** hebben geen blijvende groote belangstelling gekregen. In 1921 heeft GRAFE o.a. amyllum geroosterd en heeft hij geprobeerd, of het hierdoor zoo te veranderen was, dat het door het diabetisch organisme nu beter verdragen werd. Ook rijst, brood, griesmeel, aardappelpuree heeft hij droog verhit. **Satrose**, een door SCHERING samengesteld roosterproduct zou volgens GRAFE goed bruik-

baar zijn. Er werd daarna nog een geroosterd broodproduct in den handel gebracht, waaraan ook VON NOORDEN waarde toekende.

Anhydrosuikers

Tenslotte willen wij nog een oogenblik onze aandacht wijden aan de anhydrosuikers. Ook deze producten echter, die korten tijd levendige belangstelling vonden, blijken geen blijvende waarde voor de voeding van den lijder aan suikerziekte te bezitten.

Als voornaamste vertegenwoordigers zullen wij noemen: glycosan, laevoglycosan, hun polymerisatieproducten di- en tetraglycosan, het laatste meer bekend onder den naam salabrose en saccharosan of mellitose.

Reeds in 1859 vond GÉLIS, dat rietsuiker door snel verhitten boven het smeltpunt, in glycose en in een anhydride van laevulose gesplitst werd. Later kon hij aantoonen, dat ook uit druivensuiker bij langer verhitten op 170° een lichaam met soortgelijke eigenschappen als het anhydride van laevulose ontstaat; verder zag hij, dat verhitten van inuline eveneens een rechtsdraaiend, niet vergistend anhydride gaf. Hij noemde deze producten **glycosan** en **laevulosan**.

GÉLIS zegt tenslotte: „En résumé, on voit que le sucre peut éprouver diverses métamorphoses avant de donner naissance aux produits colorés qui constituent le caramel”.

PICTET en zijn medewerkers CASTAN, SARRASIN en ADRIANOFF hebben nu in 1921 deze studie weer opgenomen. Bij verhitten van glycose op 150° in vacuo, verkregen zij een, in zuiveren toestand, kleurloze stof, in water oplosbaar en bestaande uit blaadjes, die smolten bij 108°. Zij noemden dit product **α -glycosan**; dit is rechtsdraaiend, reduceert een alkalische koperoplossing, vergist echter niet.

Dit glycosan bleek het anhydride te zijn van druivensuiker, ontstaan door uittreden van 1 molecuul water. Deze onderzoekers geven ook de structuurformule aan.

Op dezelfde wijze verkregen zij, door verhitten van amyllum en cellulose, een stof, die zij **laevoglycosan** noemden; dit draait naar links, reduceert niet en vergist niet.

Van de polymerisatieproducten hebben zij **di- en tetraglycosan** samengesteld; PICTET en ADRIANOFF tenslotte bereidden uit rietsuiker **saccharosan**.

NONNENBRUCH heeft gunstige resultaten gezien van het toedienen van **α -glycosan**; GRAFE en VON SCHRÖDER hebben vooral de werking van **laevoglycosan** nagegaan. Volgens hen wordt het, evenals caramel, noch door maagsap, noch door pancreassap, noch door darmbacteriën omgezet in suiker.

Bij normale personen en bij diabetici worden geringe hoeveelheden

onveranderd in de urine uitgescheiden; de glycosurie van den diabeticus blijft onbeïnvloed.

Evenals bij caramel zien zij in sommige gevallen een gunstigen invloed op de acidose.

Zij hebben ook dierexperimenten verricht, o.a. met een hond, die met phloridzine vergiftigd was; de suikeruitscheiding bleef onveranderd.

Zeer duidelijk is volgens GRAFE en VON SCHRÖDER de eiwitsparende werking van de laevoglycosan, een bewijs, dat de stof in de intermediaire stofwisseling verbrand wordt. Analoge onderzoekingen gaven dezelfde resultaten met α -glycosan.

Tetraglycosan, of, zooals de handelsnaam luidt, **salabrose** is o.a. door KERB en SCHILLING, NOTHMANN en KÜHNAU, en ook door WAGNER onderzocht. PICTET heeft ook hiervan de structuurformule vastgesteld.

De glycosurie en bloedsuikerwaarden worden door salabrose niet beïnvloed; de belangrijkste eigenschap is ook hier de antiketogene werking. Om de acidose te bestrijden waren meest groote doses salabrose noodig; er werd 100 gram per dag gegeven. Soms traden diarree en tenesmi op en werd de toediening gestaakt, daarna zag men de acetonurie weer terugkeeren. Sommige patienten echter verdroegen de salabrose in het geheel niet.

SALOMON, die zich ook met de studie der vervangmiddelen voor koolhydraten bezig heeft gehouden, zag echter in het geheel geen invloed op een bestaande acidose; verder nam hij waar, dat twee patienten lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte, die met insuline behandeld werden en nog suiker uitscheiden, tevens een acetonurie hadden, na salabrose-toediening een vermeerderde glycosurie kregen, die na staken dezer stof dadelijk weer verdween; de acetonurie bleef constant.

Volgens GRAFE stijgt het respiratoire quotient na salabrose. NOTHMANN en KÜHNAU zagen, dat de stikstofuitscheiding verminderde als bewijs van de verminderde eiwitaafbraak, waaruit dus een eiwitsparende werking van de salabrose blijkt. WAGNER kon dit bevestigen.

Welke omzetting salabrose in het organisme ondergaat, is niet verder onderzocht, wel hebben dierexperimenten aangetoond, dat het, zoowel bij gezonde, als pancreaslooze dieren, als glykogeen in de lever gedeponeerd wordt, evenals MINKOWSKI dit 45 jaar geleden voor laevulose aangetoond heeft.

WAGNER zegt, dat de practische beteekenis toch geringer wordt door de veroorzaakte bijwerkingen als braakneiging, onwel zijn, diarree, buikkoliken en meteorisme. Verder vermeldt hij, dat grooter doses dan 50 gr. niet verdragen worden; andere onderzoekers gaven een hoogere doseering, KERB en SCHILLING o.a. 150 gr. per dag. Een dergelijke hoeveelheid verdroeg geen der patienten van WAGNER.

Op den duur bevalt ook salabrose niet en vinden de patienten den

smaak bitterzoet worden en krijgen tegenzin in het gebruik van salabrose. Ook een nadeelige invloed op het darmkanaal zou meerdere malen worden waargenomen.

Tenslotte noemen wij nog **saccharosan** of **mellitose**, hetwelk vooral door NONNENBRUCH bestudeerd is.

Saccharosan is een lichtgeel poeder met een zoeten en tegelijk iets bitteren smaak; de waterige oplossing draait naar rechts, reduceert een alkalische koperoplossing, gist niet. 1 gr. saccharosan levert ongeveer 5 calorieën. NONNENBRUCH zag, zoowel bij gezonden als bij diabetici, dat de mellitose geresorbeerd werd; het R.Q. stijgt, een bestaande acidose verdwijnt, ook hier bestaat een eiwitsparende werking. De glycosurie werd evenmin als na de andere anhydrosuikers beïnvloed. Van groote praktische beteekenis is de mellitose niet geworden, om dezelfde redenen als de andere anhydrosuikers.

VIJFDE HOOFDSTUK

SORBIET

a. Algemeen overzicht en eigenschappen

In het middelpunt der stofwisselingsstoornis bij de suikerziekte staat de glykogeensynthese. Hiervoor is ten eerste insuline noodig, doch tevens is het niet onverschillig welk koolhydraat wordt gebruikt. Immers reeds lang was het bekend, dat uit laevulose veel gemakkelijker glykogeën gevormd werd dan uit glycose (BOUCHARDAT, KÜLZ); de tolerantie voor laevulose zou grooter zijn dan voor glycose.

Naar aanleiding hiervan hebben THANNHAUSER en JENKE naar koolhydraten gezocht, die voor de glykogeën-opbouw van meer nut zijn dan de glycose. Zij hebben in 1925 een publicatie hierover het licht doen zien en wel die over **glycosan**, dat een keto- en aldehydgroep bevat, en nog beter geassimileerd bleek te worden dan laevulose. Maar de bereidingsmoeilijkheden waren te groot om dit in de praktijk te kunnen toepassen. Zij hebben derhalve hun onderzoekingen voortgezet, tot zij in het alcohol van de sorbose, een isomeer van de glycose, het **sorbiet**, een vervangmiddel hebben gevonden dat volgens hen aan de gestelde eischen voldoet. Deze zijn: omgezet worden in glykogeën en bezit van calorische waarde voor het organisme.

In 1927 was in het „Verordnungsbuch für Zuckerkrankte“ van C. von NOORDEN en S. ISAAC reeds van sorbiet sprake onder den naam Sn-pentose.

THANNHAUSER en MEYER hebben in 1929 hun onderzoekingen hierover gepubliceerd en van dezen tijd af was de aandacht op het sorbiet in het diabetesdieet gevestigd.

Het is ook reeds in den handel gebracht onder den naam **sionon**. Deze naam is er door de I.G.-Farbenindustrie aan gegeven.

Volgens THANNHAUSER en MEYER zou het sorbiet uitstekend verdragen worden door lichte en middelzware diabetici. Wanneer er onvoldoende of zelfs geen insuline geproduceerd wordt, kan echter volgens hen ook uit sorbiet geen glykogeën gevormd worden. Maar zij meenen uit hun ervaringen de conclusie te mogen trekken, dat sorbiet door lijders aan suikerziekte beter verdragen wordt dan alle tot nu toe be-

kende koolhydraten. Deze stof zou gemakkelijker in glykogeën overgaan dan glycose en zelfs gemakkelijker dan laevulose.

Alvorens een overzicht te geven over de meeningen en proeven van verschillende onderzoekers aangaande het sionon, zullen wij kort blijven stilstaan bij de verschillende eigenschappen van het sorbiet.

Allereerst is het van belang de onderzoekingen van BOUSSINGAULT te vermelden, die de naam sorbiet aan deze stof gegeven heeft. Hij schrijft in 1872 het volgende:

„En continuant mes recherches sur les fruits utilisés pour la fabrication de l'eau-de-vie, j'ai été conduit à étudier la fermentation des baies du Sorbier avec lesquelles, dans certaines contrées forestières, on prépare soit une boisson analogue au cidre, soit de l'alcool. Mes expériences entreprises à un point de vu pratique, ont principalement pour objet de constater la différence, souvent considérable, existant entre la quantité d'alcool obtenue par les „brûleurs", et la quantité d'alcool qu'auraient dû fournir les matières sucrées contenues dans les fruits, conformément à l'équation de Lavoisier:



Les sorbes, comme les cerises, les prunes, les pommes, etc., ne rendent pas à beaucoup près l'alcool correspondant à leur teneur en sucre. On en jugera par le résultat d'une fermentation accomplie dans d'excellentes conditions, puisque, commencée le 1^{er} novembre 1867, elle était complètement terminée le 10 du même mois.

	Volume lit.	Poids gr.	Sucre réducteur gr.	Alcool gr.	Acide exprimé en SO_3HO gr.
Jus avant la fermentation. ^{on}	4.500	4995.0	372.96	0.0	50.40
Jus fermenté	4.493	4855.6	76.79	135.69	49.33
Différences	—0.007	—139.4	—296.17	+135.69	—1.07

Les 296, 17 Gr. de sucre disparu auraient dû donner théoriquement 151, 37 Gr. d'alcool. On en a obtenu 135, 69 Gr.: les $\frac{90}{100}$.

Dans le vin de sorbes il est resté 76, 8 Gr. de sucre réducteur, environ 17 grammes par litre, et comme c'est dans les baies du Sorbier que PELOUZE a découvert un sucre non fermentescible, la sorbine, il était naturel de supposer que dans le vin de sorbes c'était ce sucre qui avait échappé à la fermentation; il y avait donc lieu de le rechercher. Ce vin fut traité par le sous-acétate de plomb; le précipité très-abondant séparé, l'on fit passer dans le liquide un courant d'acide sulfhydrique pour en éliminer le plomb mis en excès. Le sirop que l'on obtint ne

laissa pas déposer de cristaux, même après plusieurs mois. Or on sait avec quelle facilité la sorbine cristallise. Cette tentative d'extraction de la sorbine fut réitérée en 1868 et 1869, sans plus de succès. Les sirops maintenus pendant un mois dans une étuve dont la température variait de 60 à 80 degrés, laissèrent une matière ayant l'apparence de gélatine, translucide, d'un jaune pâle, cédant sans adhérence à l'impression du doigt. On l'enferma dans un flacon où elle passa l'hiver; au printemps elle avait subi une transformation complète; on trouva une masse visqueuse renfermant une multitude de très-petits cristaux aciculaires. Par une forte pression, l'on fit sortir la matière sirupeuse contenant des acétates alcalins et un sucre réducteur. Le marc lavé à froid avec de l'alcool, pressé à nouveau, séché à l'air, était blanc, sucré, bien qu'il ne renfermât pas trace de sucre réduisant la liqueur cupropotassique; la solution était inactive sur la lumière polarisée.

Cette substance sucrée se dissout en toute proportion dans l'eau, formant un sirop très-difficilement cristallisable; il fallut plus de six semaines pour voir apparaître des cristaux formés d'aiguilles fines, d'un aspect nacré. On accéléra la cristallisation en posant sur ce sirop un très-petit cristal, ainsi que me le conseilla M. BERTHELOT.

Je décris dans mon Mémoire, les procédés employés pour purifier cette matière à laquelle je crois devoir donner le nom de *Sorbite*, à cause de son origine et des propriétés qui la rapprochent de la mannite et de la dulcité. En effet, la sorbite, à peu près insoluble dans l'alcool absolu froid est dissoute en assez forte proportion par l'alcool absolu bouillant, d'où elle est précipitée par le refroidissement en un volumineux dépôt transparent, opalin, disposé en mamelons du plus singulier aspect. Si l'alcool, au milieu duquel le dépôt est formé, est décanté et exposé à une température inférieure à zéro, il se forme dans ce liquide sursaturé de nombreux cristaux agglomérés en houpes soyeuses.

La sorbite trouvée dans le vin de sorbes ne paraît pas être un produit de la fermentation; on a pu l'extraire du jus de sorbes pris à la sortie du pressoir, et transformé en sirop avant qu'il eût pu subir la moindre modification".

Sorbiet of sionon is een zeswaardige alcohol, ook wel sia-suiker genoemd. Deze laatste naam is echter onjuist, daar het geen eigenlijke suiker is. Sorbiet komt in de natuur veel voor, o.a. in lijsterbessen, de vruchten van den sorbe- of lijsterbessenboom: *sorbus aucuparia*; verder in de vruchten van de *laurocerasus*, in vruchten van de rosaceëen: pruimen, kersen, appels (zie de bereidingswijze van Tutin), peren, mispels en melasse. Sorbiet is een wit kristallijn, licht hygroscopisch poeder; de kristallen zijn kleurloos en bestaan uit uiterst fijne naaldjes, zoodat de vorm moeilijk te bepalen is. Het is in water gemakkelijk op-

losbaar en vormt hiermede een stroop, waarin de kristallen zich pas na zeer langen tijd vormen; in alcohol is het moeilijk oplosbaar. Het smelt-punt bedraagt 102° ; in watervrijen toestand 110° — 111° (Dat van de isomeren manniet en dulciet is resp. 165° en 182°). Sorbiet reduceert een alkalische koperoplossing niet; de draaiing bedraagt

$$\alpha \frac{15}{D} - 1.73^{\circ}.$$

Wanneer $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ wordt toegevoegd, ziet men de typische en karakteriseerende rechtsdraaiing

$$\alpha \frac{20}{D} + 1.4^{\circ}.$$

De smaak is aangenaam zoet en het laat geen onaangename smaak na, lijkt o.a. op die van kandisuiker; glyucose is drie- tot viermaal zoeter dan sorbiet. Sorbiet kan gekookt worden en bij het bereiden van allerlei spijzen gebruikt, zonder dat veranderingen optreden. Het is nagenoeg aequicalorisch met glyucose; 100 gr. sionon levert 390 calorieën.

b. Bereiding

Sorbiet werd vroeger veel bereid uit lijsterbessen; in 1925 deelde TUTIN een bereiding uit appels mede. Kunstmatig kan het ontstaan door reductie van glyucose en laevulose met natrium amalgaan (MEUNIER, VINCENT, DELACHANAL). Het is onbekend, of ook in het organisme door reductie van de monosacchariden sorbiet ontstaat. THANNHAUSER en MEYER bereidden het sorbiet door reductie van glyucose. Zij ondervonden groote moeilijkheden bij de bereiding en het gelukte hun aanvankelijk niet een zuiver product te verkrijgen, daar glyucose bij de bereiding gemakkelijk gedeeltelijk in fructose overgaat en hierdoor een verontreiniging met manniet ontstond. Om te verhinderen, dat deze ongewenste bijproducten ontstonden, bleken uitgebreide proefnemingen noodig en deze werden verricht door de I.G.-Farbenindustrie, welke tenslotte tot een gunstig resultaat leidden. Het sorbiet wordt thans synthetisch bereid en onder den naam „Sionon” in den handel gebracht. Ringers heeft chocoladereepen, chocoladepoeder, bonbons en andere zoeternijen in den handel gebracht, ook onder den naam: „Sionon chocoladereepen”, enz.

Wij zullen thans nog laten volgen, hoe de bereiding uit lijsterbessen plaats vindt. Deze wordt o.a. door EMBDEN en GRIESBACH aangegeven. Het principe was, zooals wij reeds gezien hebben, aangegeven door BOUSSINGAULT, maar vooral door VINCENT en DELACHANAL en ook door MEUNIER. EMBDEN en GRIESBACH hebben enkele kleine wijzigingen in de bereiding aangebracht, daar deze volgens hen een uitgesproken verbetering waren.

Uitgegaan wordt van rijpe lijsterbessen. Het volgens voorschrift van BOUSSINGAULT vergiste en ingedampte lijsterbessensap, dat door een vruchtenpers verkregen is, wordt niet, zooals voorgeschreven werd, met aethylalcohol, maar met methylalcohol geëxtraheerd. (1 L. methylalcohol op 400 cc. ingedampt lijsterbessensap.)

Het hierbij onopgelost blijvende neerslag kan nu zonder meer door een gaasfilter verwijderd worden, hetgeen bij de aethylalcoholische extracten niet het geval is. De vloeistof wordt nu met bariet en loodacetaat neergeslagen en het filtraat van dit neerslag met zwavelzuur van lood en bariet bevrijd. De overmaat zwavelzuur wordt nu weer verwijderd door langzaam bijdruppelen van bariet. De vloeistof wordt op een waterbad tot een strooperige consistentie ingedampt en volgens MEUNIER, die de omzetting van glycosen in sorbiet door middel van reductie beschrijft, met benzaldehyde in de dibenzalverbinding omgezet. Daarna laat men het 24 uur staan en er ontstaat een kristallijn neerslag, wat fijngezeven en uitgewasschen wordt. De ontleding van de dibenzalverbinding gebeurt op de gewone wijze met verdund zwavelzuur, hierna wordt allereerst de waterige, de sorbiet-houdende laag in een scheitrechter van de bruinzwarte benzaldehyde en benzoëzuur bevattende laag zorgvuldig gescheiden. De resten benzoëzuur worden door middel van waterdampdestillatie met aether geëxtraheerd, de waterige laag met bariet nagenoeg geheel van zwavelzuur bevrijd en op het waterbad tot een vrijwel water-vrije stroop, die nagenoeg kleurloos is, ingedampt. Bij afkoeling kristalliseert deze stroop dadelijk uit, vooral wanneer van tevoren enkele sorbiet-kristallen zijn toegevoegd. Op deze wijze heeft men thans het sorbiet verkregen. De zuivering hiervan geschiedt door wasschen met kouden absoluten alcohol.

Tenslotte heeft TUTIN in zijn „Chemical investigations of fruits and their products” een derde bereidingswijze aangegeven. Hij deelt mede, dat appels ook een vrij belangrijk percentage sorbiet bleken te bevatten. Daar nu lijsterbessen slechts een klein gedeelte van het jaar te verkrijgen zijn en appels tegenwoordig het geheele jaar door, zouden deze laatste zich, volgens hem, nog beter leenen tot de sorbietbereiding dan de lijsterbessen. Zijn methode is in het kort als volgt:

Het geconcentreerde sap van de appels (tot ongeveer $\frac{1}{3}$ van het oorspronkelijk volume) wordt behandeld met basisch loodacetaat, het neerslag wordt afgefiltreerd, het filtraat bevrijd van lood en een paar maal vergist. Het gomachtige residu wordt geacetyleerd met azijnzuuranhydride en pyridine als catalysator; daarna wordt water toegevoegd en het mengsel meerdere malen met aether uitgewasschen. Vervolgens met alkali geëxtraheerd en met water uitgewasschen; daarna wordt het gedroogd. Het zoo ontstane hexa-acetylsorbiet wordt verder be-

handeld met zwavelzuur en barietwater. Het tenslotte verkregen residu wordt opgelost in alcohol, waarin zich kleurloze kristallen vormen, die na drogen blijken te smelten bij 110° en die geïdentificeerd worden als d-sorbiet.

c. Wijzen van aantoonen

Het aantoonen van sorbiet is op een heel ander gebied ook van belang, en wel bij de keuringsdiensten. Reeds lang was het aantoonen van vruchtenwijn in druivenwijn een belangrijk punt voor de chemici. Het is een even gemakkelijke als lucratieve vervalschingsmethode druivenwijn met vruchtenwijn te vermengen. Inderdaad werd in de wijnindustrie deze methode reeds jarenlang toegepast. C. VAN DER HEIDE heeft hierover in 1929 een overzichtelijke samenvatting gegeven, waarin hij alle literatuur vermeld heeft, die op dat gebied verschenen was. Een geweldige vooruitgang in het herkennen van vruchtenwijn in druivenwijn heeft WERDER gebracht. Hij zegt o.a. in zijn publicatie: „Merkwürdigerweise ist der Sorbit bei der Aufstellung der Bilanz der Extraktstoffe von Obstsaft nie berücksichtigt worden”. In een andere publicatie zegt hij het volgende: „Das längst bekannte Vorkommen von Sorbit $C_6H_8(OH)_6$ in Kernobst und damit vermutlich auch in Kernobstsäften, einerseits und die Tatsache andererseits, dass, worauf schon BARAGIOLA und v. FELLEBERG aufmerksam machten, sich zwischen den aus dem spez. Gewicht abgeleiteten Extraktgehalte und der Summe der bestimmbaren Bestandteile des Obstweines, Differenzen von 2.5 bis 9.3 g. im L., nach v. FELLEBERG sogar 2.84 bis zu 13.08 g. im L. während bei Traubenwein die Differenz zwischen den gefundenen Extrakten und den durch Addition der bestimmbaren Bestandteile berechneten im Mittel nur 0.29 g. im L. betrug, führten mich auf die Vermutung, dass dieser bisher nicht bestimmte, oder als nicht bestimmbar betrachtete Extraktbestandteile des Obstweines Sorbit sein müsse und dass sich der Nachweis von Sorbit zur Erkennung eines Zusatzes von Obstwein zu Traubenwein eignen könnte”.

Het aantoonen der sorbiet berust hierop, dat de in vruchtenwijn voorkomende zeswaardige alcohol, sorbiet, volgens MEUNIER aan benzaldehyde gebonden wordt en als een in water onoplosbare dibenzalverbinding afgescheiden wordt. In alle laboratoria is deze methode snel doorgedrongen en geprobeerd, veranderd en verbeterd. Het principe is echter steeds hetzelfde gebleven. VOGT geeft in zijn publicatie een samenvattend overzicht en noemt deze methode een zeer elegante oplossing van het probleem „Obstweinnachweis”.

Het voorschrift van WERDER luidt als volgt: „100 cc. wijn wordt met 7 of 5 gr. dierlijke kool geschud. Daarna laat men het 2 tot 3 min. koken, de vloeistof wordt heet gefiltreerd en in vacuo ingedampt. De overblij-

vende substantie, die strooperig is, wordt met benzaldehyde en zwavelzuur, onder goed schudden, gemengd. Hierbij treedt condensatie op. Verder wordt het neerslag volgens de methode, die door TUTIN aangegeven en door ZÄCH uitgewerkt is, verwerkt tot de gekristalliseerde hexa-acetylverbinding. ZÄCH geeft hiervoor het volgende voorschrift: Het dibenzalsorbiet wordt naar MEUNIER met verdund zuur gesplitst en de ontstane sorbiet geacetyleerd. Hiervoor is minstens noodig 0.05 gr. dibenzalsorbiet. Het neerslag van dibenzalsorbiet wordt afgefiltreerd en met water uitgewasschen. 0.05 gr. van het bij 105° gedroogde product verhit men in een Erlenmeyerkolf met 2 cc. N. zwavelzuur op het waterbad. Het is goed hierbij een bolkoeler volgens v. FELLEBERG te gebruiken. Er mogen nu geen vlokken onveranderd dibenzalsorbiet meer te zien zijn. Na afkoeling wordt de gevormde benzaldehyde door veelvuldig met aether te schudden verwijderd, en de aetherrest, die in de kolf achterblijft, door verhitten en lucht inblazen verwijderd. De waterige oplossing wordt nu met bariet geneutraliseerd met een druppel phenolphthaleïne als indicator. Nadat men het eenigen tijd heeft laten staan op een waterbad, wordt het gevormde bariumsulfaat afgefiltreerd en het heldere filtraat in een kolfje in vacuo bij waterbadtemperatuur tot een stroopachtige consistentie ingedampt. De rest wordt volgens TUTIN geacetyleerd, doordat men den inhoud van het kolfje, nadat 0.5 cc. azijnzuuranhydride en een druppel pyridine toegevoegd zijn, gedurende een uur op het waterbad verhit. Bij de nog warme oplossing wordt onder krachtig schudden geleidelijk 5 cc. water gevoegd. Nadat men deze oplossing eenige uren heeft laten staan, kristalliseert de acetylverbinding in groote kleurlooze ruwe prismata uit. Om de kristallisatie te bevorderen, kan men een spoortje zuivere hexa-acetylsorbiet toevoegen. Zoo nu en dan kan het gebeuren, dat de acetylverbinding, niettegenstaande men het 12 uur heeft laten staan, niet uitkristalliseert. In dit geval wordt de oplossing met aether uitgeschud, de aetherische oplossing achtereenvolgens met water, een 10 % soda-oplossing en weer met water uitgewasschen. De aether wordt nu afgedestilleerd, en de overige stof met 5 cc. heet water behandeld; men laat het nu weer eenige uren staan en de acetylverbinding ziet men thans uitkristalliseeren.

De op deze wijze verkregen hexa-acetylsorbiet heeft, meestal zonder verder omkristalliseeren, het juiste smeltpunt van 98° tot 99°. Is dit niet het geval, dan moet de verbinding uit heet water omgekristalliseerd worden.

Aan de methode van WERDER kleven vele bezwaren en er worden groote schommelingen waargenomen.

VOGT heeft veel proeven genomen en o.a. 87 vruchtenwijnen onderzocht, waarvan bij 11 geen dibenzalsorbiet gevormd werd. Hij schrijft,

dat bij verder onderzoek gevarieerd werd met de hoeveelheid en soort van de ontkleuringskool, de duur van het verhitten, de wijze van indampen en duur en wijze van het vermengen van benzaldehyde en zwavelzuur, en tenslotte met de temperatuur gedurende de condensatie.

Ook REIF heeft zich met dit vraagstuk bezig gehouden, doch hij bepaalde zich voornamelijk tot de storende stoffen, die in den wijn aanwezig konden zijn en wel suikers. Hij ging den invloed van de verschillende suikers op de sorbiet-reactie na en vond, dat glycose het minst storend was, fructose, saccharose en invertsuiker meer, amyllum het meest. Verder bleek behalve de soort suiker ook nog wel van invloed te zijn de hoeveelheid. De oorzaak van de nadeelige werking van het amyllum lag in het dextrine-gehalte. De suikers werden verwijderd door middel van gisten, doch de dextrine vergist niet, waarom deze met kokende absolute alcohol behandeld werd. Het sorbiet lost hierin op, dextrine daarentegen niet. Volgens BLEYER, DIEMAIR en LIX kan men de dextrine met kouden methanol verwijderen.

Wat de variaties door VOGT genoemd betreft, het volgende:

Gebruikt werd de dierlijke kool van MERCK. Deze werd ook aanbevolen door HEIDUSCHKA en BLEYER, DIEMAIR en LIX. Verder werd aangeraden niet lang te koken, zelfs zou men koud met kool gedurende een uur kunnen schudden.

REHSTEINER en JEAN PRÊTRE zeggen goede resultaten te zien van indampen in een open schaal. Wat zeer belangrijk is, is de vraag of het benzaldehyde versch is. Er zijn proeven gedaan met oud en versch benzaldehyde, en het bleek, dat met het eerste wel, met het tweede geen sorbiet in een sorbiethoudende wijn werd aangetoond.

BLEYER, DIEMAIR en LIX raden het gebruik van een electrischen roerder aan.

Over de temperatuur bij de condensatie is zeer veel meningsverschil ontstaan. WERDER raadt het product minstens 10 uur in de koude te laten staan. FISCHLER raadt een temperatuur van -17° aan; BLEYER, DIEMAIR en LIX daarentegen meenen, dat de optimale temperatuur 20° mag zijn, een temperatuur van 0° of hieronder liggend achten zij niet wenschelijk.

Samenvattend komt VOGT tot de conclusie, dat de methode van WERDER, zelfs bij de meest nauwkeurige wijze van werken, zoo nu en dan faalt. Gebleken is ook, dat uit verschillende laboratoria zeer verschillende uitkomsten kwamen. WERDER zelf zegt, dat de consistentie van de achterblijvende stroop van veel belang is. Wordt te sterk ingedampt, dan is menging niet meer mogelijk; is ze daarentegen te waterhoudend, dan treedt de condensatie niet of onvolledig op.

Na deze onbevredigende resultaten wordt de methode van LITER-

SCHEID warm aanbevolen. LITTERSCHEID gebruikt geen benzaldehyde en zwavelzuur, maar ortho-chloorbenzaldehyde en rookend zoutzuur.

Ook LITTERSCHEID wijst op de populaire vervalschingsmethode druivenwijn met vruchtenwijn te vermengen. Hij had reeds een bruikbare methode uitgewerkt om de vruchtenwijn aan te toonen, en maakte hierbij gebruik van meta-chloorbenzaldehyde, doch deze stof was te veel aan bederf onderhevig en hierdoor was de uitvoering der methode te onzuiver.

Ook para-chloorbenzaldehyde is beproefd; LITTERSCHEID gaat hierop echter niet in.

De thans gebruikelijke methode van LITTERSCHEID geschiedt met ortho-chloorbenzaldehyde. Deze stof is ook in den handel gebracht. Het is een scherp riekende stof, die de slijmvliezen aantast; het is noodig het van de lucht afgesloten en in het donker te bewaren.

Volgens LITTERSCHEID is het mogelijk met deze methode sorbiet nauwkeurig aan te toonen. De uitvoering is als volgt: Ongeveer 100 cc. ont-kleurde wijn wordt op een waterbad in een open schaal tot 5, zeker niet minder dan 4 cc. ingedampt. Het volume mag in geen geval kleiner worden, daar dan een te sterke nakleuring kan optreden. Men laat de stof afkoelen. De optredende wijnsteenafscheiding wordt bevorderd door heen en weer bewegen en na ongeveer 10 minuten wordt de rest door een klein wattenpropje in een filter gefiltreerd. De schaal met de wijnsteen kristallen spoelt men 4 tot 5 $\times$ met 5 druppels water om en giet dit telkens door denzelfden filter. Het volume van het filtraat moet niet meer dan 6 cc. worden. Hierna wordt een dubbele hoeveelheid rookend zoutzuur toegevoegd, vervolgens schudt men en voegt 6—8 druppels o-chloorbenzaldehyde toe. Nu wordt één minuut krachtig geschud, na een half uur nog eens, daarna laat men het mengsel 6—8 uur rustig staan. Bevat de wijn sorbiet (en reeds bij een appelwijn-gehalte van slechts $2\frac{1}{2}$ volume procenten aantoonbaar), dan scheidt zich meestal aan de oppervlakte een wit-gele stof af: het chloortribenzalsorbiet. Dit verzamelt men op een filter. Bij de rest voegt men in den schudcylinder nog eens ongeveer 4—6 druppels o-chloorbenzaldehyde en na omschudden laat men ook dit 4—5 uur staan. De stof, die zich nu afscheidt, wordt op hetzelfde filter verzameld. De oorspronkelijk, betrekkelijk volumineuze afscheiding, wordt dan op een filter gereinigd, door eerst met 50—60 cc. koud water, daarna met 50—75 cc. koude methylalcohol (voorzichtig afzuigen) uit te wasschen. Waren er compactere deelen, dan worden deze eerst in een schaalje met een glasstaaf fijngewreven. Het gereinigde chloor-tribenzal-sorbiet wordt bij kamertemperatuur gedroogd, daarna met een glasstaaf fijngewreven, en op een horlogeglas nog gedurende een half uur bij 105° gedroogd.

Het smeltpunt van dit zuiver witte meng-condensatieproduct schom-

melt en wel van 175—210°; meestal iets onder of boven 200°. (Het houdt vaak hardnekkig o-chloorbenzaldehyde terug). Het is in chloroform gemakkelijk, in alcohol moeilijk oplosbaar. Het is nu wel mogelijk, b.v. uit een geconcentreerde chloroformoplossing door toevoegen van methyl-eventueel aethylalcohol, of door koken met alcohol, een gefractioneerde, kristallisatie uit te voeren, doch daar deze methode te omslachtig voor de praktijk is, gaat LITTERSCHEID hier niet op in.

LITTERSCHEID vindt de reiniging te lastig en raadt daarom de acety-leering toch wel aan, daar hij de bepaling van het smeltpunt van de chloor-tribenzalsorbiet te weinig betrouwbaar vindt.

Is er binnen 6—8 uur bij de beschreven methode slechts een olie-achtige, of een zich meestal op den bodem bevindende, kleverige stof, die enkele korrelige, vaste bestanddeelen bevat, gevormd, dan kan men de wijn als practisch sorbiet-vrij verklaren.

Het eenige, waar men hier op letten moet, is, dat niet te weinig chloorbenzaldehyde wordt toegevoegd; wanneer er veel sorbiet aanwezig is, voegt men desnoods voor een derde maal 6 druppels toe.

LITTERSCHEID vermeldt tenslotte nog, dat KELLER (Jena), LABAND (Bremen), BRUST (Hamm) en STEMPEL (Essen) hun bevrediging over deze methode te kennen gegeven hebben.

VOGT heeft de methode van WERDER en LITTERSCHEID naast elkaar uitgevoerd, en meent, dat de laatste methode veel betrouwbaarder en ook eenvoudiger is. Hij zegt in den loop van twee jaar geen feilen te hebben kunnen aantoonen. Het aantoonen van een gehalte van 5 % gelukt altijd en in zeer veel gevallen ook nog een gehalte van 2—3 %. De gevoeligheid overschrijdt het voor de praktijk vereischte. Verdere voordeelen zijn, dat zelfs een hoog suikergehalte van den wijn en dextrine geen bezwaar vormen, en de methode niet beïnvloeden. Er ontstaat slechts één gekristalliseerde stof, het ortho-chloortribenzalsorbiet en niet een mengsel van verschillende verbindingen. Vervolgens komt de gevonden hoeveelheid chloortribenzalsorbiet overeen met het aanwezige sorbietgehalte van den wijn.

Het sorbiet wordt door inwerking van microörganismen *niet* aangetast, zelfs, als de wijn zoo bedorven is, dat zij beschimmeld is, of tot azijn geworden. KALBERER heeft reeds gezegd: „Sorbit wird im Allgemeinen bei der Gärung und durch die normale Weise in Obstwein vorkommende Bakterien niet zersetzt”.

Van dezelfde meening is KREIPE, die evenals KALBERER sorbiet in met vruchtenwijn vervalschte wijnazijn aantoonde.

BLEYER, DIEMAIR en LIX vermelden, dat alcoholische gisting het sorbietgehalte van den wijn niet beïnvloedt.

In ons Laboratorium heeft MULLER de methode van LITTERSCHEID toegepast, doch de uitkomsten waren niet bevredigend, misschien door

de onzuiverheid van het gebruikte aldehyde. Zoodat wij de wijze van aantoonen volgens SCHOTTEN-BAUMANN hebben toegepast, waarmee wij tenslotte juiste uitkomsten verkregen.

THANNHAUSER en MEYER geven in hun publicatie over het sionon een nauwkeurig uitgewerkte beschrijving van de methode van SCHOTTEN-BAUMANN, die hierop berust, dat sorbiet in een pentabenzooaat omgezet wordt. Wij laten de methode volgen:

100 cc. der sorbithaltigen Körperflüssigkeit, die nicht mehr als 0,5—0,6 Gr. Sorbit enthalten sollen werden gegen Phenolphthalein neutral gestellt, wobei wegen der späteren Benzoylierung das Phenolphthalein nicht in Form einer alkoholischen Lösung, sondern in Substanz zugesetzt wird. Zu der neutralen Lösung, die sich am Besten in einer 500 cc. Pulverflasche mit dicht schließendem Glasstopfen befindet, werden aus einer Wiegepipette 12 Gr. Benzoylchlorid und dann 40 cc. 5-n-Natronlauge zugesetzt, 15 Minute kräftig geschüttelt, 50 cc. Pyridin zur besseren Zersetzung des überschüssigen Benzoylchlorids zugegeben und nochmals 3 Minuten kräftig geschüttelt, sodann die überschüssige Lauge gegen Phenolphthalein zurücktitriert mit 1-n-Säure. Da das ausgeschiedene zusammengeklumpte Benzoat hartnäckig geringe Mengen Benzoylchlorid zurückhält, wird die neutralisierte Lösung vom Reaktionsprodukt getrennt, fein verteilt, dann mit 50 cc. Pyridin und 100 cc. Wasser 3 Minuten durchgeschüttelt und mit 1-n-Natronlauge gegen Phenolphthalein nachtitriert. In gleicher Weise wird durch einen Blindversuch, in dem die sorbithaltiger Körperflüssigkeit durch Wasser ersetzt sind, der Wirkungswert des Benzoylchlorids ermittelt. Unser technisch reines Benzoylchlorid verbrauchte hierbei die theoretische Menge Natronlauge.

Berechnung:

B = eingesetzte Gr. Benzoylchlorid von theoretischem Wirkungswert.

V = vorgelegte cc. 5-n-Natronlauge.

Z = zurücktitrierte cc. 1-n-Schwefelsäure.

N = nachtitrierte cc. 1-n-Natronlauge.

Als Benzoylchlorid und Schwefelsäure sind dann vorgelegt:

$$\frac{2000 \cdot B}{140.5} + Z \text{ cc. 1-n-Gesamtsäuren.}$$

zurücktitriert 5 V + N cc. Gesamtlauge.

Der Unterschied zwischen beiden entspricht dem Sorbit, und zwar unter Berücksichtigung der Tatsache, dass 5 Benzoylgruppen in ein Sorbitmolekül eintraten, nach dem Ansatz:

$$5000 : 182.11 = \left(\frac{2000 \cdot B}{140.5} + Z - 5V - N \right) : S.$$

Also gefundene Gramm Sorbit = S

$$S = 182.11 \times \left(\frac{\frac{2000.B}{140.5} + Z - 5V - N}{5000} \right).$$

Belegeanalysen:

Angewandte Gramm Sorbit:	0,5313	0,5544
„ „ Benzoylchlorid (B):	14,1740	13,6800
„ cc. 5-n-Natronlauge (V):	45,12	44,62
Zurücktitrierte cc. 1-n-H ₂ SO ₄ (Z):	39,50	46,00
Nachtitrierte cc. 1-n-NaOH (N):	1,00	2,30

also:

Vorgelegte cc. 1-n-Gesamtsäure:	241,2	240,7
Zurücktitrierte 1-n-Gesamtlauge:	226,6	225,4
Verbraucht für Sorbit:	14,6	15,3
Gefundene Gramm Sorbit:	0,5318	0,5573

Als tweede methode vermelden THANNHAUSER en MEYER de methode, welke berust op het omzetten van sorbiet door middel van joodwaterstof in secundair hexyljodide, dat met alcoholische zilvernitraatoplossing in zilverbjodide omgezet wordt; waarna het overblijvende zilvernitraat met een rhodaanoplossing teruggetitreerd wordt.

Deze methode bleek echter niet zoo goed bruikbaar te zijn als die van SCHOTTEN-BAUMANN.

We zullen nu de onderzoeken laten volgen, die MULLER in ons laboratorium verricht heeft.

Het sorbiet werd quantitatief bepaald door te schudden met benzoylchloride en overmaat loog, waardoor een pento-benzooat ontstaat. Door terugtitratie der overmaat loog kan de hoeveelheid gebenzoyleerd product bepaald worden. De benzoylchloride, die niet met sorbiet heeft gereageerd, verbruikt per molecuul (140½ gr.) 2 moleculen loog. De benzoylchloride, die wel met sorbiet heeft gereageerd, verbruikt per molecuul (140½ gr.): 1/5 molecuul sorbiet (1/5 × 182 gr.) en maar 1 molecuul loog. Per molecuul loog, dat men te weinig verbruikt, wordt dus 1/5 × 182 gr. sorbiet aangetoond.

Wij hebben het oorspronkelijke voorschrift op 2 manieren gewijzigd: ten eerste alle hoeveelheden zijn gehalveerd. In plaats van 100 cc. vloeistof gingen wij meermalen uit van 50 cc., waarbij alle andere hoeveelheden eveneens gehalveerd werden. Ten tweede om beteren omslag bij de titratie te verkrijgen, werd de urine voorbehandeld met kool. Ze werd met azijnzuur aangezuurd, opgekookt met dierlijke kool (ongeveer 3 minuten) en warm gefiltreerd. Het kleurloze filtraat werd alkalisch gemaakt om de hoofdmassa der phosphaten neer te slaan en nog eens gefiltreerd. Uit de litteratuur was reeds bekend, dat het sorbiet

hierbij niet wordt geabsorbeerd. Bij ontkleuren met kool bij kamertemperatuur of zuiveren met kopersulphaat-kalk, werd de toegevoegde sionon *niet* teruggevonden. Steeds werd een blanco proef verricht met alleen benzoylchloride en de uitkomst daarvan als zuiverheid der benzoylchloride in rekening gebracht bij de overige bepalingen. Bij de ijking met zuiver sionon werd gevonden:

Sionon in water opgelost 50 cc. 0.52 %, teruggevonden 104 %

„ „ urine „ 100 cc. 0.4 %, „ 112 %

na behandeling met kool als beschreven en 77 % *zonder* behandeling met kool. De titratie-omslag wordt dus door de voorbehandeling veel beter. Uit den loop der bepalingen ziet men, dat in urine hoeveelheden kleiner dan $\frac{1}{10}$ % niet met zekerheid zijn aan te toonen.

De bepalingen werden verricht in series van ongeveer 12 stuks. Een bepaling met benzoylchloride (uit dezelfde flesch) en water diende als blanco.

Voorbeeld :

I. Blanco 100 cc. water en 40 cc. loog 4.7475 Normaal worden met 11.86 gr. benzoylchloride geschud en opgewerkt. Teruggetitreerd met 33.12 cc. zuur 0.937 N.

Dus 11.86 gr. benzoylchloride verbruiken 158.9 cc. 1 N. loog.

140.5 gr. zuivere benzoylchloride moeten verbruiken 2000 cc. 1 N. loog, gehalte 94.1 %.

Hierin is niet alleen het gehalte der benzoylchloride opgenomen, maar ook eventueele fouten bij het stellen van loog en zuur. Bij deze geheele serie werd dus aangenomen, dat 1 gr. benzoylchloride overeenkomt met 14.3 cc. loog 0.937 N.

1 cc. van deze loog wijst aan 34 mgr. sorbiet.

Een fout van 1 % in de titratie wijst reeds meer sorbiet aan.

II. Uitkomsten in mgr. sorbiet.

	No.	mgr. sorbiet	In verband met de foutengrens
50 cc. vloeistof	35	+ 10	gezien ook de schijnbare hoeveelheden sorbiet in normale urine gevonden (min 10 — plus 30 mgr. sorbiet) kan men zeggen, dat de onderzochte monsters hoogstens (No. 39) 100 mgr. sorbiet bevatten per 50 of 100 cc. vloeistof. Allicht zullen ook hier en daar sporen andere stoffen in de urine voorkomen, die benzoylverbindingen kunnen geven (cystine, diaminen, enz.).
	36	+ 3	
	37	+ 3	
	38	— 58	
	39	+ 95	
	40	+ 10	
	41	+ 22	
	42	— 53	
100 cc. vloeistof	43	+ 13	
	44	— 60	
	45	— 17	
	46	— 37	
	47	— 34	
	48	— 50	

De monsters 1 t/m 11 en 25 t/m 34 leverden analoge resultaten. In de monsters 12 t/m 24 werd sionon foutief bepaald.

d. Stofwisseling van in het lichaam opgenomen sorbiet (met eigen onderzoek)

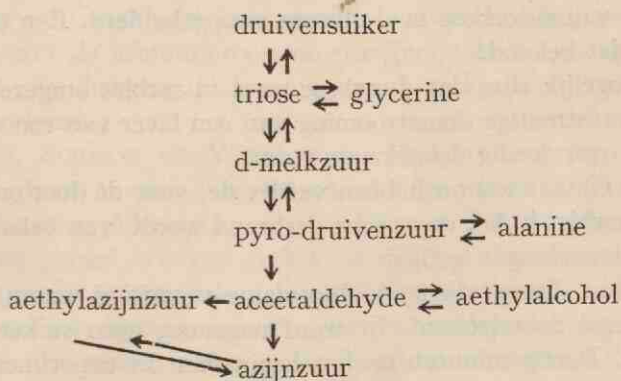
Sorbiet wordt den laatsten tijd veel als zoetstof gebruikt. Men propageert het onder de mededeeling, dat het goed verdragen wordt. Het is dus noodig na te gaan, of sorbiet inderdaad door het diabetisch organisme geassimileerd wordt.

Wij zullen een oogenblik stil blijven staan bij de stofwisseling van het in het lichaam opgenomen sorbiet.

Over de oxydatie der koolhydraten in het organisme zijn reeds veel en zeer nauwkeurige onderzoeken verricht. EMBDEN en zijn medewerkers hebben hierover fundamenteele onderzoeken gepubliceerd. De onderstelling, dat onder opneming van zuurstof de koolhydraten verbranden tot koolzuur en water, en dat daarbij energie in den vorm van arbeid en warmte vrijkomt, lijkt eenvoudig, doch in werkelijkheid blijkt het dit allermintst te zijn. Thans wordt vrijwel algemeen aangenomen, dat deze afbraakprocessen in verschillende étappes geschieden.

Na iedere étappe kunnen 3 wegen worden ingeslagen: de verdere oxydatie, een zijweg, een reactie, die weer schijnt op te bouwen. Het koolhydraatmolecuul ondergaat intramoleculaire verschuivingen en de ontstane tusschenproducten worden tenslotte geoxydeerd onder vrijkomen van energie.

De resultaten van de vele onderzoeken omtrent de glycose-splitsing zijn vastgelegd in verschillende schemata. Een der eenvoudigste, aan de hand der onderzoeken van EMBDEN is het onderstaande:



Er wordt dus aangenomen, dat alle reacties reversibel zijn. Hierover bestaat bij de verschillende onderzoekers ook geen meningsverschil.

Wij willen er allereerst nog aan herinneren, dat ISAAC en ADLER meenen, dat alleen de lever o.a. uit laevulose dextrose kan vormen. Deze eigenschap bezitten volgens hen de spieren en bloedlichaampjes niet. Het lukte bij kunstmatige doorstrooming dit aan te toonen, doch wanneer er veel cellen van de lever gedestruëerd waren, greep de omzetting evenmin plaats.

Verder hebben zij aangetoond, dat in brei en extracten van andere organen geen stereokinetische fermenten aanwezig waren. Volgens ISAAC en ADLER is het dan ook onwaarschijnlijk, dat zich in het serum stereokinasen bevinden, die volgens RÖHMANN genoemde omzetting tot stand zouden brengen.

Wanneer wij het bovenstaand schema bestudeeren, blijkt dus, dat uit een triose zoowel melkzuur als glycerine kan ontstaan.

EMBDEN, SCHMITZ en WITTENBERG hebben aangetoond, dat van de beide triosen, dioxyaceton en d-l-glycerinaldehyde uit dioxyaceton bij kunstmatige doorstrooming van een hondenlever d-glycose ontstond en uit d-l-glycerinaldehyde d-sorbose.

Uit de triose ontstaan dus gemakkelijk suikers met 6 C-atomen.

EMBDEN en KRAUS leerden uit hun proeven, dat na doorstrooming van glykogeenvrije levers met runderbloed in tegenstelling met de glykogeenrijke lever geen melkzuur werd gevormd. Ook zagen zij, dat, wanneer aan het doorstroomingsbloed druivensuiker werd toegevoegd, in een glykogeenarme lever wel melkzuur ontstond.

Vroeger hebben we reeds vermeld, dat d-sorbose in een van de drie doorstroomingsproeven d-melkzuur vormde; en in de kunstmatig doorbloede lever van een dier, dat met phloridzine vergiftigd was, bleek d-sorbose in d-glycose omgezet te worden. De eerstgenoemde melkzuurvorming zou dus langs een omweg over de glycose kunnen plaats vinden.

Zooals wij eveneens reeds eerder mededeelden, is het chemisme van de omzetting van d-sorbose in d-glycose onopgehelderd. Een chemisch analogon is niet bekend.

Het zou mogelijk zijn, dat d-sorbose eerst in sorbiet omgezet wordt, daar dit bij kunstmatige doorstrooming van een lever van een dier, dat gevestigd heeft, overvloedig d-melkzuur vormt.

EMBDEN en GRIESBACH nu hebben verder de, voor de door ons gestelde vraag, of sorbiet in het organisme verbrand wordt, van belang zijnde volgende onderzoeken gedaan:

De levers van dieren, die met phloridzine vergiftigd waren, werden met runderbloed doorstroomd. Er werd nagenoeg geen suikervorming waargenomen. Dertig minuten na het begin van dit experiment, werd het sorbiet toegevoegd. Om de 20 minuten werd bloed afgenomen. De geheele doorbloedingsduur bedroeg ten hoogste 100 min.

De suikerbepalingen leverden geen overeenkomstige uitkomsten op

tusschen de waarden, die titrimetisch en diegene, welke polarimetrisch bepaald waren.

Na 30 minuten werd een draaiing van plus 0.05° gezien; na 40 en 60 min. was de oplossing optisch inactief, terwijl in het laatste half uur weer een stijgen tot plus 0.10° werd vastgesteld.

Deze uitkomst deed het ontstaan van een linksdraaiende suiker vermoeden. Bij één proef trad éérst een duidelijke linksdraaiing op. De na de doorstrooming met sorbiet gewonnen bloedfiltraten toonden een duidelijke reactie van SELIWANOFF (EMBDEN, SCHMITZ en WITTENBERG).

Na vergisten werd noch reductie, noch draaiing gezien. (De specifieke draaiing van sorbiet is zoo gering, dat ze verwaarloosd mag worden).

Ook de reactie van SELIWANOFF was negatief. Zoodat EMBDEN en GRIESBACH zeggen, dat er een vergistende suiker was ontstaan. Hoogstwaarschijnlijk heeft zich hier laevulose gevormd. Met phenylhydrazine werd het typische glucosazon verkregen, maar het karakteristieke methylphenylosazon der laevulose ontstond niet. EMBDEN en GRIESBACH veronderstellen, dat waarschijnlijk de nog aanwezige groote hoeveelheden sorbiet hinderlijk zijn. De vorming van laevulose is volgens hen wel zeker en hiermede is voor de eerste maal de oxydatieve vorming van laevulose in het dierlijk organisme bewezen.

De beteekenis van deze proeven is, dat naar alle waarschijnlijkheid bij de oxydatie van d-sorbiet in de lever *primaire* d-laevulose gevormd wordt en dat deze, geheel overeenkomstig met de door ISAAC uitgevoerde experimenten, in de lever in d-glycose omgezet wordt.

Het is reeds sinds de onderzoekingen van ROSENFELD bekend, dat d-sorbiet in het dierlijk organisme relatief goed geassimileerd wordt. Dit mag op grond van de onderzoekingen van EMBDEN en GRIESBACH wel zoo verklaard worden, dat sorbiet zeer gemakkelijk in laevulose en daarna in druivensuiker en *glykogeën* omgezet kan worden.

EMBDEN en GRIESBACH hebben zich nu verder bezig gehouden met de vraag over de afbraakprocessen der koolhydraten in het diabetisch organisme. Zij hebben de vorming van melkzuur in de diabetische lever bestudeerd.

EMBDEN, SCHMITZ en WITTENBERG hebben daarvóór de synthese nagegaan door middel van doorstroomingsproeven met levers van honden, die door phloridzine vergiftigd waren. Deze levers waren geheel of nagenoeg geheel vrij van glykogeën. Bij het doorstroomen bleek na een half uur, dat er regelmatig, doch slechts zeer weinig suiker gevormd werd. Werd nu dioxyaceton of d-l-glycerinaldehyde toegevoegd, dan ontstond er een sterke toename van de glycosevorming.

De uit d-l-glycerinaldehyde gevormde suiker bleek voor een deel d-sorbose te zijn.

Zij trekken nu de conclusie, dat de lever dermate in zijn functie ge-

stoord is, dat slechts uit die stoffen suiker ontstaat, die het zeer gemakkelijk vormen.

EMBDEN en ISAAC zagen bij de afbraakprocessen het volgende: de lever van een hond met pancreas-diabetes bleek in tegenstelling tot die van een hond, die gevast heeft, dextrose niet tot melkzuur af te breken. In dezelfde omstandigheid echter wordt uit laevulose, hoewel in geringere mate dan in de lever van een normalen hond, die gevast heeft, wel melkzuur gevormd.

De levers van dieren, die met phloridzine vergiftigd waren, gedroegen zich op dezelfde wijze, alleen met dit verschil, dat hier uit dextrose ook dikwijls melkzuur gevormd werd.

Wij willen nu het vraagstuk der glykogeenvorming na sionon-toediening onder oogen zien.

Wij herinneren eraan, dat de wijze, waarop glykogeen uit glycose of laevulose (laevulose-glycose) gevormd wordt, nog geheel onbekend is. De glykogenolyse, de omzetting van glykogeen in glycose, geschiedt onder invloed van een in de levercellen aanwezig ferment, de glykogenase of analyse hépatique der Franschen.

Wij zullen alleen stil blijven staan bij de vraag of er glykogeen gevormd is. Dit is door verschillende onderzoekers aan de hand van dier-experimenten nagegaan.

EHRlich heeft in de kliniek van THANNHAUSER aangetoond, dat sorbiet een volwaardige glykogeenvormer is. Hij heeft om dit te bewijzen proeven met honden gedaan. Hij liet deze dieren 3 dagen achtereen vasten; daarna werden zij met sionon en een weinig vleesch gevoed. Denzelfden gang van zaken paste hij toe bij andere honden, die in plaats van met sionon met overeenkomstige hoeveelheden glycose werden gevoed. EHRlich beschrijft nu, hoe hij twee honden, nadat zij 3 dagen honger geleden hadden, 60 gr. mager vleesch en 100 gr. glycose per dag gaf; 2 tot 3 uur voor den dood kregen zij nog mager vleesch en glycose. Bij den eenen hond vond hij in 100 gr. lever 6.743 gr. glykogeen, bij den tweeden 5.376 gr. Dezelfde maatregelen werden getroffen bij twee honden, die in plaats van glycose 100 gr. sionon kregen. Hier vond EHRlich in 100 gr. lever 5.932 gr. glykogeen en bij den tweeden 6.489 gr. Om de proeven te vergelijken, is het glykogeengehalte in percenten aangegeven, daar het absolute glykogeengehalte van het gewicht der lever afhankelijk is. Hiermede is dus aangetoond, dat vorming van glykogeen in de lever van honden plaats vindt, zoowel na sionon als na glycose.

KAUFMANN heeft eveneens dierproeven gedaan met konijnen. Hij liet de dieren gedurende 2 dagen vasten en gaf daarna 5 dagen achtereen door een maagsonde, per dag resp. 2×10 , 2×10 , 2×15 , 2×20 , en 2×30 gr. sionon. Stoornissen van het darmkanaal traden niet op.

De contrôle-dieren kregen 4 dagen 2×35 gr. water per dag; den vijfden dag 2×45 gr. Den 8sten dag werden de dieren gedood en bleken de levers van hen, die met sionon gevoed waren, zeer rijk aan glykogeen te zijn; diffuus in nagenoeg alle levercellen was het aanwezig, terwijl de levers van de contrôle-dieren zeer geringe hoeveelheden glykogeen in het centrum van de lever bevatten.

De stikstofuitscheiding verminderde, waarmede echter nog niet be-
wezen is, dat sionon een eiwit-sparende werking heeft. Het gewicht van de met sionon gevoede dieren was vrijwel hetzelfde gebleven, terwijl dat der contrôle-dieren sterk afgenomen was.

Deze proeven werden verricht met zilvergrijze konijnen uit één nest. Volgens KAUFMANN zouden andere rassen na even lang vasten een practisch glykogeenvrij lever hebben.

PAYNE, LAWRENCE en MC. CANCE hebben het glykogeenvraagstuk bij ratten nagegaan. Zij zagen hyperaemie van het intestinum en geen glykogeenvormeering in de lever.

RAYBAUD en ROCHE hebben het glykogeengehalte in lever en spieren van cavia's bepaald. Zij hadden deze dieren 48 uur laten vasten; het glykogeengehalte van de lever van de normale cavia's bedraagt ongeveer per 100 gr. lever 3 gr., dat van 100 gr. spieren 0.60—0.70 gr. Na het vasten daalt dit gehalte der levers tot 0.20—0.25 gr. per 100 en dat van de spieren tot 0.30—0.40 gr. per 100 (LAWRENCE en MC. CANCE). Het glykogeengehalte werd volgens de methode van PFLÜGER-HOLMES bepaald, dezelfde methode, die KAUFMANN toepaste. Zij zagen geen duidelijke vermeering van het glykogeengehalte bij dieren, die met sionon gevoed waren. RAYBAUD en ROCHE hebben het sionon tenslotte nog toegediend aan een hond en een konijn, die met phloridzine vergiftigd waren. Zij gingen van de veronderstelling uit, dat, wanneer het quotient D : N (verhouding dextrose- tot stikstofuitscheiding) een constante waarde had gekregen en men nu een te assimileeren koolhydraat of koolhydraatvervangmiddel toediende, het quotient D : N zou stijgen. De hond stierf tijdens de proef, terwijl het konijn volgens genoemd quotient het sorbiet niet assimileerde. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat wij met een toestand te maken hebben, die wel zeer sterk afwijkt van het diabetische organisme.

BERTRAND, die voor LABBÉ dierexperimenten uitvoerde, zag het volgende: Hij diende glycose en sionon toe en voerde ernaast een contrôle-proef uit. Zoowel in de lever als in de spieren werd na het toedienen van sionon glykogeenvorming gezien, hoewel in mindere mate dan na glycose. Hij zegt het volgende: „On voit d'après ces résultats que la sorbite peut s'accumuler dans le foie et dans les muscles sous la forme de glycogène, moins facilement, néanmoins, que le glycose, ce qui peut s'expliquer sans doute par une assimilation moins rapide à travers la muqueuse intestinale”.

Wij zullen zien, dat LABBÉ deze meening ook uit na het toedienen van sionon aan een diabeticus.

Een andere methode om na te gaan of sionon door het organisme, hetzij gezond, hetzij diabetisch, benut wordt, is het bepalen van het respiratoire quotient (R.Q.).

De beste voorwaarde, waaronder dit bepaald wordt, is aanwezig, wanneer de patient nuchter is (na minstens 12 uur vasten). Daarna wordt het sionon toegediend en op verschillende tijden wordt het R.Q. bepaald.

KRAUSZ heeft in de kliniek van THANNHAUSER dit nagegaan. Hij vermeldt, dat de theoretische waarde van het R.Q. na verbranding van sorbiet tot CO_2 en H_2O is 0.9226. Een gezonde vrouw gaf hij 100 gr. sionon. (In de urine werd daarvan 0.81 gr. uitgescheiden). De bepaling van het R.Q. gaf de volgende resultaten:

Tijd	R.Q.
nuchter	0.877
na 30 min.	0.880
na 60 „	0.812
na 160 „	0.880
na 230 „	0.933
na 310 „	0.893

Daarna gaf hij een vrouw met een lichte diabetes 150 gr. sionon. (Met de urine scheidde zij hiervan 0.45 gr. uit). Ook gaf hij haar 150 gr. glycose.

Sionon		Glycose	
Tijd	R.Q.	Tijd	R.Q.
nuchter	0.914	nuchter	0.907
na 30 min.	0.868	na 30 min.	0.848
na 60 „	0.833	na 60 „	0.932
na 135 „	0.897	na 120 „	0.998
na 285 „	0.930	na 180 „	1.006
na 360 „	0.925	na 250 „	1.0125
		na 350 „	0.889
		na 450 „	0.803

Hieruit blijkt dus, dat het R.Q. niet zoo snel stijgt als na druiven-suiker. Het theoretisch te verwachten R.Q. wordt na 3 tot 4 uur bereikt.

Opmerkelijk is hier de hooge nuchtere waarde van het R.Q. bij een diabetica.

SIEGENBEEK VAN HEUKELOM, en vóór hem ook o.a. LUSK en JOSLIN, immers hebben erop gewezen, dat het R.Q. bij diabetici lager gelegen is dan bij normale personen.

Ook WEINTRAUD en LAVES hebben zich, reeds in 1894, met de respi-

ratoire stofwisseling bij diabetici bezig gehouden en zij vermelden, dat het R.Q. lager kan liggen dan bij gezonden.

SIEGENBEEK VAN HEUKELOM deelt mede, dat het R.Q., de verhouding tusschen de hoeveelheid uitgescheiden CO_2 en de ingeademde O_2 , de verhouding weergeeft, waarin vet en koolhydraat worden verbrand, mits de eiwitstofwisseling eerst in rekening is gebracht. Een laag R.Q. wijst op een geringe verbranding van koolhydraten. Door onvolledige verbranding van een der voedingsstoffen, eiwit, vet of koolhydraat, kan het R.Q. gewijzigd worden.

Het R.Q. bij het verbranden van koolhydraten is 1, daar evenveel zuurstof wordt opgenomen als koolzuur wordt uitgescheiden; dat van eiwit bedraagt 0.82, dat van vet 0.71. Bij gezonde menschen worden in werkelijkheid zoowel eiwitten als vetten als koolhydraten geoxydeerd en blijkt onder normale omstandigheden het R.Q. ongeveer 0.9 te bedragen. Nu is door de verminderde verbranding van koolhydraten in verhouding tot de oxydatie van vetten en eiwitten, het R.Q. van diabetici op zichzelf reeds lager dan bij normale personen. Door onvolledige verbranding, die blijkt uit uitscheiding van suiker, ontstaan uit eiwit en uit uitscheiding van ketonlichamen, afkomstig van eiwit en vetten, kan het R.Q. nog verder dalen. Volgens sommigen zou het R.Q. derhalve eenigszins een maat zijn voor den ernst der suikerziekte. HIJMANS VAN DEN BERGH brengt in herinnering, dat een R.Q. van 0.7 een zoo goed als geheel ontbreken van koolhydraat-oxydatie bewijst. Een stijging van het R.Q. gedurende het ziekteverloop zou op een verbetering kunnen wijzen. Toch waarschuwt hij tegen al te groote waarde hechten aan het R.Q. bij diabetici, daar de methode van bepalen moeilijker is dan veelal gedacht wordt en er vele bronnen van fouten zijn (Dissertatie SIEGENBEEK VAN HEUKELOM).

WEINTRAUD en LAVES hebben reeds gezien, dat het R.Q. bij diabetici na het gebruik van koolhydraat minder steeg dan wanneer dit toegevend werd aan gezonden. Ook hebben zij het R.Q. bij een hond nagegaan, bij welke het pancreas volgens de methode van MINKOWSKI verwijderd was. Bij dit dier daalde het R.Q. niet noemenswaardig. Dextrose-toediening gaf geen stijging van het R.Q.; na laevulose trad echter prompt stijging op. Zij meenen, dat de relatieve vermeerdering der CO_2 uitscheiding kan ontstaan zijn door directe oxydatie der laevulose in de weefsels of door verbranding van het, uit de laevulose gevormde, glykogeën. Wij komen hier nog op terug.

Ook wij zagen, zooals wij later zullen vermelden, het R.Q. na laevulose-toediening bij diabetici steeds stijgen.

MARK heeft voor REINWEIN met het toestel van KROGH het R.Q. bij patienten na het gebruik van sionon bepaald. Hij zag zoowel bij een middelzwaren diabeteslijder als bij een patient, lijdende aan een lichten

vorm een stijging van het R.Q. optreden. De eerste patient vertoonde een stijging van 0.85 tot 0.99 na 1 en 2 uur om daarna weer te gaan dalen. Het R.Q. van den tweeden patient steeg van 0.88 tot 1.01 na 1 uur en daalde daarna langzaam.

RAYBAUD en ROCHE hebben bij 2 normale personen het R.Q. nuchter en na sionontoediening bepaald en zagen geen stijging. Zij geven de volgende getallen voor de nuchtere waarde: 0.72 en 0.72. Het R.Q. 2 tot 4 uur na de sorbiet-toediening bedroeg resp. 0.71 en 0.73. Daarna hebben zij 3 diabetici, die niet acidotisch waren, sionon toegediend. Het R.Q. van den eersten patient steeg van 0.55 tot 0.59; dat van den tweeden van 0.69 tot 0.80, terwijl het R.Q. van den 3den patient evenals dat van den eersten vrijwel hetzelfde bleef en bedroeg resp. voor en na sorbiet-opname 0.70 en 0.68. Wij zien hier dus een verschil met de uitkomsten van den vorigen onderzoeker.

Onze eigen resultaten zullen wij tegelijk met de bloedsuikercurves vermelden. Een stijging van het R.Q. werd door ons wel waargenomen, zooals uit de curves blijkt.

Het sionon verdwijnt in het organisme. Om dit te bewijzen heeft men de urine en faeces onderzocht en er is gebleken, dat geen of slechts sporen sionon teruggevonden werden.

Het is wel het meest waarschijnlijk, dat sionon, indien het vermeerderde suikeruitscheiding geeft, dit in den vorm van glycosurie doet. Met het oog op het mogelijk bestaan van laevulosurie, hebben wij herhaaldelijk de suikerwaarden titrimetrisch en polarimetrisch bepaald en vonden steeds vrijwel overeenkomende waarden. De reactie van SELIWANOFF was negatief. Ook REINWEIN vond steeds een negatieve reactie van SELIWANOFF.

THANNHAUSER en MEYER hebben nagegaan of sionon in de urine werd uitgescheiden, en gebruikten, zooals wij reeds eerder mededeelden, de methode van SCHOTTEN-BAUMANN. Uit hun onderzoekingen bleek, dat 98 % van het opgenomen sorbiet door het organisme verbruikt werd.

Ook REINWEIN heeft de urine op sionon-bestanddeelen onderzocht. Met de door hem toegepaste methode (met m-nitrobenzaldehyde als condensatie-middel) werd 87 % der theoretisch te verwachten hoeveelheid in de urine aangetoond en 82 % in de faeces. In geen der onderzochte monsters faeces werd sionon aangetoond, doch het is niet uitgesloten, dat het sionon door rottingsprocessen of door andere inwerking van micro-organismen omgezet wordt. Om dit uit te maken, heeft REINWEIN 10 gr. sorbiet aan ontlasting toegevoegd en dit mengsel gedurende 1½ dag bij 37° in de broedstoof gezet. Er werd hierna slechts weinig sorbiet teruggevonden; het schijnt dus niet uitgesloten, dat een deel van het sionon niet benut wordt, doch zich door uiteenvallen aan het aantoonen onttrekt.

De urine van patienten, die sionon bij hun dieet kregen, heeft REINWEIN onderzocht. Bij 3 patienten werd geen sionon teruggevonden, terwijl bij een ander 3-tal geringe hoeveelheden sorbiet in de urine werden gevonden.

Wij hebben, zooals reeds vroeger vermeld is, eveneens slechts nu en dan sporen sionon in de urine kunnen aantoonen, zoodat wij meenen, dat het grootste gedeelte na de voeding verdwijnt.

FREISE en WALENTA, wien aanvankelijk de methode van SCHOTTEN-BAUMANN onbekend was, hebben getracht het sorbiet kwalitatief aan te toonen. Zij hebben waargenomen, dat uit sorbiet, dat een alkalische koperoplossing niet reduceert, na op een waterbad met jood- of chloorwater behandeld te zijn, een stof gevormd is (glycose?), die de oplossing van FEHLING en NIJLANDER wel reduceert. Met deze methode hebben zij noch in de urine noch in de ontlasting sionon kunnen aantoonen.

Wanneer het sorbiet, zooals wij gezien hebben, tijdens de afbraakprocessen in het lichaam in laevulose omgezet wordt en niet zooals de laevulose de koolhydraat-tolerantie duidelijk vermindert, zou men verwachten, dat het eveneens antiketogene werking zou hebben. Inderdaad hebben wij, reeds bij ons eigen onderzoek bij het toedienen van sionon aan de voeding, een licht antiketogene werking kunnen aantoonen, doch in sommige gevallen blijft de acidose bestaan en een sterke acetonurie wordt niet duidelijk beïnvloed.

THANNHAUSER en MEYER deelen mede, dat het sorbiet een gunstige uitwerking heeft op de uitscheiding der ketonlichamen, doch ook zij zijn van meening, dat bij wat sterkere acetonurie deze door sionon-toediening niet geheel verdwijnt.

FREISE en WALENTA, die alleen kwalitatief aceton aangetoond hebben in de urine, daar volgens hen de totale uitscheiding der ketonlichamen door uitademingslucht en urine te moeilijk te bepalen was, hebben kinderen, die reeds langen tijd een lichte acetonurie hadden, 30—60 gr. sionon daags gegeven. Zij zagen na korten tijd de aceton uit de urine verdwijnen. Werd het sionon daarna weggelaten, dan werd de aceton-reactie in de urine weer positief; zoodat zij een zekere antiketogene werking aan het sorbiet toeschrijven.

Zij hebben ook nog enkele kinderen, die wegens een geheel andere reden (epilepsie) een ketogeen-dieet kregen, 60 gr. sionon per dag gegeven, doch daar deze kinderen diarrhee kregen, konden zij hieruit geen conclusies trekken.

KURCZ schrijft aan het sionon een antiketogene werking toe. Tot staving van deze meening vermeldt hij een geval van een patient, lijdende aan een middelzware diabetes en long-tuberculose, die steeds acetonurie had. Door 9 dagen 50 gr. sionon daags te geven, verdween

de acetonurie geheel en kwam na weglaten niet meer terug. (De glycosurie verminderde en ook de bloedsuiker daalde geleidelijk).

PAYNE, LAWRENCE en MC. CANCE schrijven eveneens aan het sionon een antiketogene werking toe.

Ook REINWEIN heeft zich met dit vraagstuk beziggehouden. Volgens hem werd door sionon geen noemenswaardige verbetering der acidose gezien, in strijd met hetgeen hij verwachtte.

De totale acetonuitscheiding werd volgens de methode van v. SLYKE bepaald en de waarden bleven vrijwel dezelfde vóór, tijdens en na sorbiet-toediening.

Uit al deze onderzoeken mag, naar wij meenen, worden besloten, dat sionon waarschijnlijk een nuttige rol in de diabetes-huishouding speelt en voor een groot deel geassimileerd wordt. De resorptie echter gaat langzamer dan die van glucose en laevulose.

Een voor de practijk van minder belang, maar toch interessante vraag is, of sionon invloed heeft op de hypoglycaemische reactie. Wanneer de resorptie langzamer gaat, is te verwachten, dat het resultaat van de sionon-toediening: verdwijnen van de convulsies, zweeten en andere hypoglycaemische verschijnselen ook langer duren zal.

KAUFMANN wijst hier eveneens op en zegt, dat kort na de injectie op zijn vroegst (bij dieren) of 1 uur na orale toediening werking kan intreden. Intraveneus werd het sorbiet nog nooit aan menschen toegediend.

FREISE en WALENTA vermelden twee duidelijke gevallen van hypoglycaemie bij kinderen (die reeds bewusteloos waren), waarbij na 50 gr. sionon juist als na glucose, de hypoglycaemische verschijnselen prompt verdwenen. Dergelijke gunstige resultaten zijn echter door andere onderzoekers niet waargenomen.

REINWEIN vermeldt dan ook een waarneming, welke overeenkomt met de door ons waargenomen gevallen van hypoglycaemie, waarbij de patient sterk zweette en een bloedsuiker van 0.45 % had. Hij kreeg 20 gr. sorbiet in de thee toegediend. Na een kwartier bedroeg de bloedsuiker 0.40 %, na een half uur 0.45 %. Daar de bezwaren voortduurden, kreeg de patient 2 gr. glucose intraveneus, waarna de symptomen dadelijk verdwenen. Na 1 uur bedroeg de bloedsuiker 1.20 %₁₀₀. Daar na glucose per os de hypoglycaemische verschijnselen ook niet altijd snel verdwijnen, zou het van belang zijn sionon eveneens intraveneus toe te dienen, doch REINWEIN durfde dit niet te doen en heeft voor dit doel dierexperimenten uitgevoerd. Een konijn kreeg, nadat het met 100 E. insuline hypoglycaemisch was gemaakt, 10 gr. sorbiet intraperitoneaal. De bloedsuiker steeg en de krampen verdwenen, doch na 2 uur traden deze weer op; het dier kreeg vervolgens 10 gr. sorbiet intraveneus, na

een kwartier verdwenen de krampen en deden zich dien dag niet meer voor, doch het dier stierf 's nachts.

Een kleine hond kreeg 50 E. insuline; na 2 uur traden krampen op, 20 gr. sorbiet werd intraveneus ingespoten en na 7 minuten, — niet direct zooals na glyose — verdwenen de krampen en kwamen niet meer terug.

REINWEIN heeft nog 2 gevallen kunnen observeeren, waar, hoewel de hypoglycaemische verschijnselen verdwenen, veel langzamer dan na glyose, na eenige uren toch weer krampen optraden.

NOBLE en MACLEOD vermelden gelijksoortige waarnemingen: na toedienen van laevulose, galactose en maltose zagen zij aanvankelijk wel verbetering der hypoglycaemische verschijnselen, doch later traden deze weer op.

Sionon wordt waarschijnlijk in het lichaam omgezet in laevulose, doch het is volgens hen niet in staat de hypoglycaemie blijvend te overwinnen.

PAYNE, LAWRENCE en Mc. CANCE zagen ook geen duidelijken invloed op de hypoglycaemie.

RAYBAUD en ROCHE, die bij een cavia, waarbij 10 E. insuline ingespoten waren, 5 gr. sorbiet intraperitoneaal injecteerden, zagen de krampen niet verdwijnen en zelfs het intreden van den dood werd niet verhinderd; geheel in tegenstelling hiermee deed 5 gr. glyose intraperitoneaal toegediend, binnen 4 minuten de krampen ophouden.

Wij hebben in eenige, door ons waargenomen gevallen van hypoglycaemie geen gunstigen invloed van het sorbiet gezien. Het bloedsuikergehalte steeg slechts weinig en de verschijnselen werden niet overwonnen. Het lijkt ons waarschijnlijk, dat dit te verklaren is uit de langzamere resorptie.

Wij hebben, evenals REINWEIN, gemeend sorbiet niet intraveneus te mogen toedienen.

Tenslotte willen wij nog een oogenblik blijven stilstaan bij de bloedsuikercurves.

LIEFMANN en STERN zijn de eersten geweest, die de bloedsuiker bij normale menschen bepaalden. Daarna hebben vele onderzoekers zich hiermede bezig gehouden.

JACOBSEN heeft den invloed van verschillende voedingsstoffen nagegaan bij gezonden en diabetici. Hij zag noch na eiwit noch na vet een hyperglycaemie optreden; bij diabetici zag hij bij één patient wel, bij een anderen geen hyperglycaemie. Na koolhydraten zag JACOBSEN, zooals ons nu reeds lang bekend is, een veel sterkere stijging der bloedsuikerwaarden bij diabetici dan bij gezonden.

MAX ROSENBERG wijst erop, dat de snelheid van de bloedsuikerstijging afhankelijk is van de snelheid der resorptie. Bij gezonden zag hij na 100 gr. dextrose als hoogst waargenomen waarde een bloedsuiker

van 2.6 ‰, de grootste stijging was na $\frac{1}{2}$ tot 1 uur bereikt, terwijl deze bij lijders aan suikerziekte na anderhalf tot 2 uur optrad.

Op te merken valt nog, dat er rekening moet worden gehouden met den invloed van den prikkel van voedseltoevoer op de bloedsuikerstijging afgezien van sionon of van een koolhydraat.

JAHR heeft er n.l. op gewezen — en dit hebben FREISE en WALENTA bevestigd —, dat voedseltoevoer een prikkel kan zijn op de „suikeruitschudding” uit de lever, en dientengevolge de bloedsuikerspiegel verhoogd is, voordat een noemenswaardig deel van het voedsel gesorbeerd kan zijn.

K. H. VON NOORDEN laat één curve zien van een patient met een zeer lichte diabetes. De bloedsuikerwaarde werd nuchter bepaald en daarna nog driemaal met een tijdsinterval van 40 minuten, na een bepaald ontbijt. Hetzelfde geschiedde, wanneer aan dit ontbijt 30 gr. sionon was toegevoegd. VON NOORDEN ziet dan een geringere en veel langzamere stijging der bloedsuiker dan na het ontbijt zonder sionon.

FREISE en WALENTA hebben het gedrag van de bloedsuiker na sionon-belasting (50 gr.) zoowel bij gezonde als diabetische kinderen nagegaan. Er was een duidelijk verschil tusschen beide, evenals na koolhydraat-toevoer, doch een pathologische stijging van de bloedsuiker werd bij de diabetische kinderen na sionon-toediening niet waargenomen.

Evenmin zag REINWEIN een pathologische stijging van de bloedsuiker. Hij beschrijft 3 patienten, die resp. 60, 50 en 80 gr. sionon ineens toegediend kregen. Een duidelijk vermeerderde hyperglycaemie werd niet waargenomen.

KURCZ ziet zoowel bij gezonden als bij diabetici een uiterst geringe stijging na sorbiettoediening, die verre achterblijft bij die na glycose-belasting.

Ook PAYNE, LAWRENCE en MC. CANCE zien een veel geringere hyperglycaemie dan na glycose.

Evenmin werd door RAYBAUD en ROCHE een pathologische hyperglycaemie waargenomen.

LABBÉ, die zich in zijn publicatie met BERTRAND en RADAIS pessimistisch over het sorbiet uitdrukt, ziet wel geen pathologische stijging na 50 gr. sorbiet (hij publiceert tegelijkertijd de belastingcurves met glycose), maar zegt, dat sionon slechts een schijnbaar voordeel heeft boven glycose, daar de snelheid, waarmede de stoffen in de bloedbaan opgenomen worden, verschillend is. Immers, eerst moeten sorbiet (en ook laevulose) in glykogeen omgezet worden en dan pas kunnen zij in het bloed overgaan. LABBÉ ziet dus wel geringere hyperglycaemie, doch een langer durende en meent daarom niets ten voordeele van het sorbiet te mogen besluiten.

HOWAR gaf 50 gr. sionon aan gezonden en diabetici; bij de eersten zag hij geen stijging der bloedsuikerwaarden, bij lijders aan suikerziekte werd wel een vermeerderde hyperglycaemie gezien, doch geringer dan na glycose.

DONHOFFER en MITTAG zagen zoowel bij gezonden als bij diabetici, een, bij de laatsten belangrijke, hyperglycaemie na 50 gr. sionon optreden.

KAUFMANN zag bij dieren na 30 gr. sorbiet ongeveer dezelfde stijging der bloedsuiker als na 5 gr. druivensuiker.

De koolhydraatstofwisseling bij diabetes mellitus staat onder den invloed van zóó talrijke, ten deele niet beïnvloedbare factoren, dat het wenschelijk is een groot aantal bloedsuikercurves te verrichten, om een juist oordeel te krijgen over de waarde dezer waarnemingen.

Wij hebben daarom bij een vijftigtal patienten het bloedsuikergehalte op de gebruikelijke wijze na het toedienen van 50 gr. glycose, laevulose, of sorbiet op vastgestelde tijden bepaald. Bovendien bepaalden wij een anderen dag op dezelfde tijden het bloedsuikergehalte, terwijl de patient nuchter bleef („nuchtere curve”).

Het bloedsuikergehalte werd bepaald volgens de methode van FOLIN en WU. Wij beperkten ons tot het totale bloedsuikergehalte, daar dit slechts voor ons van belang was met het oog op de vraag, of laevulose en sionon geen pathologische stijging van het bloedsuikergehalte veroorzaken, zooals wel het geval is met glycose.

Het R.Q. werd met het gasanalyse-toestel van HALDANE bepaald, waaraan in onze kliniek door REVERS een wijziging is aangebracht, die door KROGH was aangegeven bij zijn groot, zeer nauwkeurig gasanalyse-toestel.

Nadat de nuchtere waarde verkregen was, nuttigden de patienten 50 gr. glycose, sorbiet, of fructose en werd ieder half uur het R.Q. bepaald.

Bij de eerste 13 patienten werd een bloedsuikercurve gemaakt na het nuttigen van 50 gr. glycose (als vergelijking) en een tweede na 50 gr. sionon.

Tevens bepaalden wij bij dezelfde patienten het R.Q.

Veel toelichting is hier niet noodzakelijk, daar men de resultaten het duidelijkst op de curves zelf ziet.

In het meerendeel der gevallen wordt geen pathologische stijging van de bloedsuikerwaarden na sorbiet-belasting gezien, en neemt men een duidelijk verschil ten gunste van het sionon waar.

Curve 7 (pat. V.) toont niet een typisch verloop na glycose-belasting en laat een geringe lang aanhoudende stijging zien; vrijwel evenwijdig hiermee verloopt de sorbietcurve op een lager niveau.

Curve 11 (pat. v. R.) laat een langzame geleidelijke stijging na sorbiet zien, en het is niet met zekerheid te zeggen, of hier na $3\frac{1}{2}$ uur het

maximum bereikt is; dit verloop zou op een langzamere resorptie kunnen wijzen van sorbiet dan van glyucose.

Verrassend was het verloop van curve 13 (pat. B. M.), welke nagenoeg hetzelfde is voor druivensuiker en sorbiet. Wij hebben zoowel de glyucose- als de siononcurve herhaald en kregen dezelfde uitkomsten.

Het R.Q. stijgt in dit geval sterk na sorbiet. De andere patienten vertoonen over het algemeen ook een, hoewel niet sterke, vermeerdering van het R.Q.; enkele laten een geringe stijging zien, terwijl bij pat. V. (curve 7) het R.Q. zoowel na glyucose als na sorbiet vrijwel constant blijft.

De glycosurie, optredend na het toedienen van beide stoffen, laat een verschil zien, ook weer ten gunste van het sionon.

Curve 4 (pat. DE H.) is eigenlijk niet te beschouwen als afkomstig van een echte diabeticus, het R.Q. stijgt hier zoowel na dextrose als na sorbiet zeer sterk.

Het is dus wel waarschijnlijk, dat sionon een nuttige rol in de verbrandingsprocessen van het organisme speelt.

Bij de volgende 11 patienten bepaalden wij alleen het bloedsuikergehalte na belasting met 50 gr. glyucose of sionon en niet het R.Q.; ook hier ziet men bij 8 gevallen geen pathologische stijging der bloedsuikervaarde, en een veel vlakker verloop dan na glyucosebelasting.

Curve 19 (pat. T.) laat echter een geringe stijging zien, curve 21 (pat. v. D.) toont een sorbietcurve, ongeveer overeenkomend met die van dextrose. Het maximum wordt hier later bereikt, hetgeen ook weer op een langzamere resorptie zou wijzen. Hetzelfde ongeveer laat curve 24 (pat. C. D. J.) zien, wanneer men het verschil in nuchtere waarde in aanmerking neemt.

Daarna volgen 8 patienten, bij wie tevens een laevulosebelasting werd verricht en een starvationcurve of nuchtere curve.

De curves laten zien, dat de nuchtere en sorbietcurve vrijwel hetzelfde verloop hebben, soms ook de fructosecurve; doch deze laatste ligt er meestal iets boven.

Curve 26 (pat. H.) toont de eerste $1\frac{1}{2}$ uur een gelijk verloop van dextrose en laevulose, de laatste daalt daarna sneller.

Het R.Q. ziet men na laevulose meestal het snelst en sterkst van de 3 stoffen stijgen, alleen curve 30 (pat. Sr.) laat een overheerschen van het sorbiet t.o.z. van fructose zien. Daarentegen vertoont curve 29 (pat. B.) een daling van het R.Q. na sorbiettoediening, een geringe stijging na glyucose en een duidelijke, ook weer snel teruggaande vermeerdering na laevulose.

Zoodat ook wij bevestigd zien, hetgeen vele onderzoekers reeds hadden opgemerkt, dat na laevulose toediening het R.Q. snel en sterk stijgt.

De volgende 16 curves toonen weer, dat meestal de nuchtere en siononcurve ongeveer hetzelfde verloop hebben, zoo nu en dan laat fructose eveneens een overeenkomend verloop zien, doch meestal een er iets boven liggend.

Curve 44 (pat. VL., een 6-jarige jongen) laat na fructosetoediening een duidelijke pathologische stijging van het bloedsuikergehalte zien, het maximum wordt later bereikt, doch ligt ongeveer even hoog als na dextrose; ook na sorbiet wordt een, hoewel geringere, pathologische stijging waargenomen.

Curve 33 (pat. HELD., eveneens een 6-jarige jongen) laat zien, dat de laevulosecurve ongeveer gelijk is aan die na glycoselasting, doch iets lager liggend; weer iets geringere stijging laat sionon zien, doch ook deze gaat duidelijk boven de nuchtere curve uit.

Curve 34 (pat. BAK.) toont eveneens een ziekelijke vermeerdering van het bloedsuikergehalte na sorbiet-belasting, terwijl dextrose en fructose vrijwel hetzelfde effect hebben. Een analoog geval is pat. DR., curve 46.

Curve 47 (pat. v. D.) laat daarentegen weer een gunstigen invloed van sorbiet zien, en een wat minder gunstigen van fructose.

De laatste 5 genoemde patienten mogen allen beschouwd worden als ernstige diabetici, terwijl pat. BAK. aan een totale diabetes lijdt (curve 34).

Samenvattend meenen wij te moeten besluiten, dat sorbiet in de meeste gevallen geen pathologische stijging der bloedsuikerwaarde veroorzaakt, doch dat enkele patienten — in het bijzonder sommige lijders aan een zwaren vorm van suikerziekte — een onmiskenbare ziekelijke vermeerdering van het bloedsuikergehalte vertoonen.

Het R.Q. toont na het gebruik van sorbiet meestal een lichte stijging, ongeveer overeenkomend met die na dextrose-toediening; na het nuttigen van fructose ziet men een sterke, vroeg optredende vermeerdering van het R.Q.

Tenslotte willen wij nog een opmerking maken over den ongunstigen invloed op het darmkanaal, die soms waargenomen wordt na het gebruik van sionon. Ook wij zagen enkele malen na het toedienen van 50 gr. sorbiet ineens — voor het maken van een belastingcurve — buikpijn en diarree optreden. Zooals wij reeds meedeelden, meenden KURCZ, THANNHAUSER en MEYER, dat dit niet door het sionon wordt teweeggebracht, maar dat dit ook een eigenschap der koolhydraten in het algemeen is, en het verschijnsel alleen te wijten is aan de groote hoeveelheid, die ineens toegediend wordt. Wij hebben echter nooit na glycoselasting diarree en tenesmi waargenomen, zoodat wij bij de door ons gebruikte hoeveelheid dit toch wel aan het sionon meenen te moeten toeschrijven. Wanneer wij het sorbiet echter gefractioneerd toedienden, zagen wij,

ook op den langen duur, geen tenesmi of diarrhee optreden, behalve bij één patiente, die blijkbaar een gevoelig darmstelsel had. Wij gaven haar enkele dagen een kleine dosis opium, waarmee de symptomen verdwenen. Na korten tijd was deze therapie niet meer noodig en verdroeg de patiente sionon zonder eenig bezwaar.

e. Litteratuur over voeding met sorbiet

Zooals wij reeds eerder mededeelden, hebben THANNHAUSER en MEYER de aandacht gevestigd op het sorbiet in het dieet der suikerzieken. Wij zullen de resultaten en conclusies van verschillende onderzoekers vermelden, die sionon toedienden aan diabetici. Over het algemeen vonden alle patienten den smaak aangenaam zoet (geen nasmaak) en ook onze patienten gebruikten het op den langen duur gaarne.

THANNHAUSER en MEYER beschrijven 4 patienten, van wie twee aan een lichten vorm leden, 1 aan een middelzwaren vorm, terwijl de vierde patient een zwaren vorm van suikerziekte had. De eerste patient, die suikervrij was, kreeg gedurende 6 dagen 60 gr. sionon aan zijn diët toegevoegd. Hij scheidde hiermede geen suiker uit en de urine bleef erna ook suikervrij. De tweede patient kreeg den dag, nadat hij opgenomen was en nog vrij veel suiker uitscheidde, gedurende 4 dagen 50 gr. sionon aan zijn diët toegevoegd. De urine was na enkele dagen suikervrij, de daaropvolgende 2 dagen kreeg hij in plaats van 50 gr. sionon 50 gr. rietsuiker; ook dit werd zonder suikeruitscheiding verdragen; de volgende 3 dagen kreeg patient 100 gr. rietsuiker en scheidde hierna resp. 3.3, 12.7 en 16 gr. suiker uit. Toen de daaropvolgende 3 dagen de rietsuiker weer door sionon vervangen werd, verdween de glycosurie. Zelfs werd 150 gr. sionon gedurende de volgende 2 dagen zonder suikeruitscheiding verdragen (zie ons geval VI.). De man kreeg met deze groote hoeveelheid sorbiet geen diarrhee, doch een dergelijke dosis verdragen slechts zeer weinig patienten. De nuchtere bloedsuiker daalde gedurende deze periode van 2.4 ‰ tot 1.14 ‰. De derde patient kreeg eveneens den derden dag na zijn opname in praecomateuzen toestand, sionon aan zijn diët toegevoegd: den eersten dag 70 gr., 3 daaropvolgende dagen 60 gr., den 5den dag 80 gr., den 6den dag weer 60 gr. en den 7den dag 40 gr. De glycosurie verdween, en de acetonurie verminderde sterk, doch verdween niet geheel.

Tenslotte beschrijven zij een 14-jarigen jongen met een zwaren diabetes, die met 2×20 E. insuline 10—20 gr. suiker per dag uitscheidde. Gedurende 4 dagen kreeg hij 60 gr. sionon aan zijn diët toegevoegd; de suikeruitscheiding vermeerderde niet. THANNHAUSER en MEYER vermelden verder, dat zij een groot aantal patienten, die met insuline behandeld werden, sionon bij hun diët gaven. Ook deze patienten reageerden niet met een vermeerderde glycosurie. Meer insuline werd niet

gegeven, zelfs kon zoo nu en dan de insuline-hoeveelheid verminderd worden. Bezwaren van den kant van het darmkanaal werden niet waargenomen, behalve wanneer een groote dosis ineens werd toegediend. THANNHAUSER en MEYER schrijven dit echter niet toe aan het sionon, daar dit volgens hen een eigenschap van koolhydraten in het algemeen zou zijn. Hun slotzin luidt: „Das Sionon wird als Kohlenhydratersatz und als Süßmittel in der Diabetes-Diätetik sicherlich seinen Platz erringen”.

K. H. VON NOORDEN beschrijft 1 patient, die met een sterke glycosurie werd opgenomen. Hij krijgt een diëet voorgeschreven en hieraan wordt gedurende 7 dagen 60—80 gr. sionon toegevoegd. Zoowel het bloedsuikergehalte als het suikergehalte der urine dalen en VON NOORDEN zegt, dat, hoewel belangrijke hoeveelheden sionon worden toegediend, de zuiver diëtetische therapie zijn doel, den patient in een goede suikerstofwisseling te brengen, bereikt. Nog 9 andere patienten werden op dezelfde wijze behandeld met hetzelfde resultaat. VON NOORDEN liet zijn patienten zoo nu en dan *verscheidene weken* sionon gebruiken zonder nadeelige gevolgen. Over zware gevallen van suikerziekte heeft hij geen meening, omdat bij deze reeds bij een gelijkmatig dieet te groote schommelingen werden waargenomen. Diarrhee of buikpijn werd door VON NOORDEN niet gezien.

KAUFMANN heeft 8 patienten onderzocht; het waren lichte en middelzware gevallen. Volgens hem werd 30—40 gr. sorbiet goed verdragen, doch zoo nu en dan werd na 40—50 gr. een vermeerderde glycosurie waargenomen, hoewel slechts weinig meer dan wanneer dit niet toegediend werd. Deze patienten hadden een geringe tolerantie. Lang dient KAUFMANN het sionon niet toe, sommige patienten kregen het slechts één à twee dagen. Onaangename bijwerkingen zag ook hij niet.

Aangemoedigd door de gunstige resultaten van sionon-toediening bij volwassenen, hebben FREISE en WALENTA de reactie van kinderen ten opzichte van deze stof nagegaan. Ook zij zagen geen nadeeligen invloed van het sionon op de glycosurie. Zij hebben diabetische kinderen, die geen acetonurie hadden en van wie de urine juist suikervrij was (zij bevonden zich dus op de grens hunner tolerantie) 50—100 gr. sionon in porties gegeven, in enkele gevallen ook ineens. Geen der kinderen scheidde na de sorbiettoediening suiker uit, terwijl de ervaring FREISE en WALENTA geleerd had, dat een veel kleinere dosis koolhydraten bij deze kinderen suikeruitscheiding veroorzaakte. De verschijnselen van het darmkanaal waren ook bij deze patienten gering en gefractioneerd toedienen liet ook bij voor sionon gevoelige kinderen geen schadelijke bijwerking zien.

HELMUTH REINWEIN vermeldt, dat, niettegenstaande betrekkelijk groote hoeveelheden sionon langen tijd werden toegediend, de koolhydraatstofwisseling niet slechter werd, wat betreft glycosurie en glycaemie. Er worden 6 gevallen beschreven; den langsten tijd, dat het sorbiet toegediend werd, bedraagt hier 13 dagen. De proef met den eersten patient werd wegens diarrhee gestaakt. Hij kreeg gedurende 3 dagen 30 gr. sionon per dag; de glycosurie bleef wel het zelfde, doch de genoemde schadelijke bijwerking laat hier geen conclusies toe. De tweede patient kreeg 3 dagen 60 gr. sorbiet per dag; de glycosurie was hier vóór, tijdens en na de toediening dezelfde. De derde patient, die geen suiker uitscheidde, deed dit ook niet, nadat hij 5 dagen achtereen 50 gr. sionon aan zijn dieet toegevoegd kreeg. De bloedsuiker bleef constant. De vierde patient, die weer als beide eerste diabetici gemiddeld 6 gr. suiker per dag uitscheidde, kreeg gedurende 6 dagen 70 gr. sionon per dag. Ook hier trad geen vermeerderde glycosurie op. Na 6 dagen kreeg hij echter dyspeptische bezwaren, zoodat de proef gestaakt werd. De vijfde patient betreft een lijder aan een zwaren vorm van suikerziekte. Hij kreeg gedurende 13 dagen zonder eenige bezwaren 40 gr. sorbiet per dag. Er trad geen glycosurie op, de bloedsuikerwaarde bleef constant en dit bleef zoo, toen de patient 3 daaropvolgende dagen 50 gr. en vervolgens 2 dagen 80 gr. sionon toegediend kreeg. Thans traden echter weer darmverschijnselen op. De zesde patient, die ongeveer 35 gr. suiker per dag uitscheidde, kreeg gedurende 3 dagen 90 gr. sorbiet daags; de glycosurie bleef onveranderd. Verdere onderzoekingen werden niet gepubliceerd, doch REINWEIN vermeldt, dat deze steeds hetzelfde resultaat opleverden.

Ook KURCZ geeft zijn waardeering over het sionon te kennen. Hij beschouwt het niet alleen als zoetstof, doch ook als een bron voor calorieëntoevoer. KURCZ beschrijft 5 patienten, die verschillende graden van suikerziekte hadden. De eerste patient, met een middelzware diabetes, kreeg gedurende 7 dagen 50 gr. sionon per dag aan zijn dieet toegevoegd. De glycosurie blijft gelijk aan die voor en na de toediening. Een tweede patient met een lichten vorm kreeg 50 gr. daags gedurende 8 dagen. Hij vertoonde niet alleen geen vermeerderde glycosurie, doch de suikeruitscheiding nam zelfs af. Hetzelfde resultaat werd bij den derden patient gezien, die gedurende 5 dagen 50 gr. sionon toegediend kreeg. De vierde persoon, die aan een middelzwaren vorm van diabetes leed, gedroeg zich als de eerst beschrevene: de glycosurie werd door 8 dagen sionon-toediening niet beïnvloed. De 5e patient, dien KURCZ beschrijft, werd met een coma diabeticum opgenomen en kreeg na 5 dagen gedurende 8 dagen 50 gr. sionon daags. De acetonurie nam geleidelijk af en verdween tenslotte geheel; de glycosurie bleef constant. Een zekere conclusie, is hier, naar wij meenen, niet uit te trekken, daar bij een „gedecompenseerde”

diabetes onder invloed van insuline en dieet de acetonurie ook zonder sionon wel verdwijnt. Bezwaren van de kant van het darmkanaal zag hij weinig en evenals THANNHAUSER en MEYER noemt KURCZ het veroorzaken van diarrhee een eigenschap van koolhydraten in het algemeen, wanneer zij ineens in een groote dosis worden toegediend.

PAYNE, LAWRENCE en MC. CANCE meenen, dat sionon veilig in het diabetesdieet kan worden toegepast.

Na deze aanmoedigende publicaties, die aanspoorden het sorbiet aan de voeding van een lijder aan suikerziekte toe te voegen, verscheen er van de hand van RAYBAUD en ROCHE een minder enthousiaste mededeeling. Zij meenen, dat sorbiet door het diabetisch organisme niet benut wordt. Ook LABBÉ is van deze meening. Toch zagen zij geen vermeerderde glycosurie na sionon-toediening. LABBÉ beschrijft 3 patienten, die ieder 50 gr. sorbiet aan hun dieet toegevoegd kregen. Hij ziet wel geen duidelijke (of zeer lichte) vermeerdering der glycosurie, maar meent dat de uitscheiding langer duurt, en dus de suiker nog niet uitgescheiden is. Hetzelfde zien wij bij de interpretatie van zijn bloedsuikercurves: de bloedsuikerwaarde stijgt wel minder dan na belasting met een gelijke hoeveelheid glycose, doch houdt langer aan. Er werd een contrôleproef met 50 gr. glycose gedaan: in 5 dagen werd er gemiddeld 17 gr. glycose meer uitgescheiden. Tenslotte geeft LABBÉ een vergelijking tusschen sorbiettoediening en die van een aequivalente hoeveelheid aardappelen en ziet geen resultaat ten gunste van het sionon. De glycosurie is na beide vrijwel dezelfde. LABBÉ vermeldt nog de onderzoeken van LAPP, die na 60 gr. sionon geen vermeerderde glycosurie waarnam; HOWAI daarentegen meent, dat meer dan 20 gr. sionon door den diabeticus niet zonder glycosurie verdragen wordt.

SZEMZÖ zag na 30 gr. sionon een geringere glycosurie optreden dan na 25 gr. wit brood. Deze gegevens zijn echter niet zeer betrouwbaar, daar deze waarneming niet onder klinische observatie gedaan is.

f. Eigen onderzoek over voeding met sorbiet

Thans willen wij de resultaten van ons eigen onderzoek laten volgen, welke in de bijgaande grafieken zijn weergegeven.

Den patienten werd sorbiet, fructose of glycose in verschillende porties over den dag verdeeld aan hun dieet toegevoegd. De suikeruitscheiding werd polarimetrisch bepaald, welke uitkomsten wij herhaaldelijk vergeleken met die, verkregen langs titrimetrischen weg.

De acetonreactie bepaalden wij in enkele gevallen quantitatief, meestal echter kwalitatief.

De bloedsuikerwaarden werden steeds nuchter bepaald. Bij de meeste patienten regelden wij het dieet eerst zóó, dat zij een zekere hoeveelheid suiker uitscheidde, om een eventuele invloed der toe te dienen stoffen beter te kunnen waarnemen.

Nr. 1, v. H.: Curve 20.

Een 39-jarige man, bij wien sedert 14 dagen suiker in de urine wordt aangetoond, krijgt in de kliniek het gebruikelijke proefdieet, bevattende 40 gr. Eiwit, 90 gr. Vet, 60 gr. Koolhydraten, tezamen ongeveer 1250 calorieën. De suikeruitscheiding verdwijnt snel, doch er blijft acetonurie bestaan. Er wordt nu 50 gr. sionon aan zijn dieet toegevoegd; de acetonurie vermindert reeds den eersten dag, doch verdwijnt pas na 3 dagen. Wordt de sorbiettoediening gestaakt, dan ziet men de acetonreactie weer positief worden, sorbiet doet deze weer verdwijnen; wij herhaalden dit ten derden male, thans trad na staken der sionontoediening geen acetonurie meer op. Suikeruitscheiding werd niet waargenomen.

Beide volgende gevallen dienen eveneens om de antiketogene werking van het sionon aan te toonen.

Nr. 2, H. C.: Curve 6.

Een 64-jarige vrouw, lijdende aan een lichte diabetes, scheidde bij haar opname in het ziekenhuis ongeveer 15 gr. suiker per dag uit, ook bestond er een lichte acetonurie. Zij kreeg het proefdieet, waaraan wij 50 gr. sorbiet per dag toevoegden. Duidelijk is ook hier de antiketogene werking te zien; een nadeelige invloed op de glycosurie werd niet waargenomen; een licht „gedecompenseerde” diabetes verbetert echter meestal snel met proefdieet, zoodat men hieruit niet te veel mag besluiten, wel werd 22-4 een vermeerderde glycosurie waargenomen, toen het dieet met ongeveer 35 gr. KH. werd uitgebreid.

Nr. 3, v. O. v. A.: Curve 17.

Een 40-jarige vrouw, lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte, werd in gedecompenseerden toestand in de kliniek opgenomen. Daar zij thuis het haar voorgeschreven dieet niet voldoende nauwkeurig gehouden had, gaven wij haar ditzelfde dieet met dezelfde hoeveelheid insuline. Na eenige dagen voegden wij hier 80 gr. sorbiet aan toe. De acetonurie verminderde wel, doch verdween pas na 5 dagen; keerde weer terug, nadat de sorbiettoediening gestaakt was. Wij herhaalden dit experiment eenige malen. De ammoniakuitscheiding verminderde eveneens langzamerhand.

Bestaat er dus een wat sterkere acidose, dan is de antiketogene werking niet in staat de acetonurie direct te overwinnen, doch pas na enkele dagen.

De glycosurie verminderde, toch is hier wel een eenigszins schadelijke

werking van het sorbiet op de suikeruitscheiding waar te nemen, daar deze 13 en 16 Mei na sorbiettoediening vermeerderd, ver achterblijvend echter bij die, veroorzaakt door een evengroote hoeveelheid glycose.

Nr. 4, DE W. W.: Curve 27.

Een 61-jarige vrouw, lijdende aan een lichte diabetes, scheidde de eerste dag van haar opname 55 gr. suiker uit. Zij kreeg proefdieet, de suikeruitscheiding verminderde snel, doch tijdens het proefdieet werd de acetonreactie in de urine positief.

Zij kreeg nu gedurende 3 dagen 50 gr. sionon daags; reeds den eersten dag verminderde de acetonurie, om daarna geheel te verdwijnen. Na staken der toediening kwam deze niet meer terug. De suikeruitscheiding werd niet beïnvloed.

Het dieet werd uitgebreid met ongeveer 10 gr. E., en 50 gr. KH. Nadat de suikeruitscheiding vrij constant was geworden, werd hier eerst 80 gr. glycose aan het dieet toegevoegd. De suikeruitscheiding vermeerderde en hield nog dagen lang aan na het staken van het gebruik der glycose, zoodat hier de tolerantie vrij ernstig geschaad was door de glycose.

Na eenigen tijd werd toch begonnen met het toedienen van sorbiet, en het merkwaardige feit werd gezien, dat de glycosurie vrij snel verminderde. Een analoog geval dus als dat, wat werd waargenomen door KURCZ. Hierdoor zou men dus geneigd zijn tot het aannemen van een gunstigen invloed van het sorbiet.

De bloedsuiker bleef gedurende deze periode constant.

Nr. 5, v. D. H. R.

Een 52-jarige vrouw werd met een lichte diabetes in de kliniek opgenomen; zij kreeg het proefdieet, waarmee de glycosurie verminderde. Deze werd door sionon niet ongunstig beïnvloed. De acetonurie verminderde reeds den eersten dag der sorbiettoediening en verdween na 3 dagen geheel. (Bij de beoordeeling dezer bevinding moet men bedenken, dat met uitsluitend proefdieet de acetonurie ook dikwijls verdwijnt.)

50 gr. glycose deed de suikeruitscheiding weinig toenemen; laevulose nog minder en den 4en en 5en dag der fructosetoediening nam de glycosurie geleidelijk af.

Nr. 6, DE J. N.

Dit experiment wordt in het hoofdstuk „Laevulose” vermeld.

Nr. 7, DI. L.

Een meisje van 14 jaar, dat reeds geruimen tijd aan een zwaren vorm van diabetes lijdt, werd met een dreigend coma diabeticum opgenomen.

Na eenige dagen werd gedurende 14 dagen 50 gr. sorbiet aan haar dieet toegevoegd. De acetonurie verdween na enkele dagen. Een nadee-

ligen invloed op de glycosurie werd niet gezien, langzamerhand verminderde deze; een gelijke dosis fructose, gedurende 10 dagen toegediend, vermeerderde, hoewel in geringe mate, de glycosurie.

De bloedsuikerwaarden vertoonen groote sprongen, zooals dit bij ernstige jonge diabetici zoo dikwijls wordt waargenomen.

Wij vermelden hier nog bij, dat het kind 10 Aug. jarig was en dezen dag citroenvla en een taartje kreeg, waarin sionon als zoetstof werd gebruikt. Het dieet werd iets gewijzigd, om het aantal gr. E., V. en KH. hetzelfde te laten blijven.

Totaal kreeg zij dien dag 53 gr. sorbiet; de suikeruitscheiding bedroeg 3.8 gr.

Nr. 8, DR.: Curve 46.

Een 23-jarig meisje, lijdend aan een ernstige diabetes werd in een eenigszins gedecompenseerden toestand opgenomen, daar zij haar dieet de laatste dagen niet had gehouden. Zij herstelde zich spoedig en hield haar oude dieet, bevattend 66 gr. E., 133 gr. V. en 133 gr. KH., ongeveer 2060 calorieën.

Ook aan haar dieet werd sionon toegevoegd, een nadeelige invloed werd niet waargenomen; tijdens de sorbiettoediening werd de insulinehoeveelheid verminderd (zij kwam steeds in betere conditie, waarschijnlijk zou dit ook wel zonder sionongave het geval zijn geweest); enkele dagen vermeerderde hierna de glycosurie, doch deze nam weer snel af. 50 gr. dextrose deed de suikeruitscheiding sterk toenemen, welke vermeerdering ook nog aanhield na het staken der toediening.

Nr. 9, TE.: Curve 35.

Een 63-jarige man met een middelzware diabetes, die met een dieet van 2300 calorieën (70 gr. E., 156 gr. V. en 160 gr. KH.) en 2 maal 22 E. insuline weinig suiker uitscheidde. 80 gr. sorbiet daags beïnvloedde de suikeruitscheiding niet, doch ook 50 gr. en daarna 80 gr. dextrose deed de glycosurie niet sterk toenemen.

De bloedsuiker wordt ook in dit geval niet duidelijk beïnvloed.

Nr. 10, DE J. P.: Curve 2.

Een 51-jarige vrouw werd met een lichte diabetes in het ziekenhuis opgenomen en was met een dieet van ongeveer 1800 calorieën vrij goed in evenwicht. Sorbiettoediening gedurende 15 dagen laat geen nadeeligen invloed zien, ook hier veroorzaakt glycose echter slechts een geringe vermeerdering der glycosurie. Na staken van glycose en vervanging door sorbiet verminderde deze prompt weer.

De bloedsuiker werd niet nadeelig beïnvloed.

Nr. 11, DE.: Curve 36.

Een 30-jarige vrouw werd in gedecompenseerden toestand opgenomen. Met een dieet van ongeveer 2400 calorieën, waarbij insuline werd toegediend verbeterde de tolerantie geleidelijk gedurende haar verblijf in de kliniek. Gedurende 3 weken werd 50 gr. sorbiet aan haar dieet toegevoegd, de glycosurie vermeerde niet, na dextrose werd ook hier slechts weinig meer suiker uitgescheiden, waarschijnlijk als gevolg van de steeds beter wordende tolerantie.

Nr. 12, KR.: Curve 18.

Een 74-jarige vrouw, die reeds geruimen tijd aan een middelzwaren vorm van suikerziekte lijdt en sedert 13 jaar met insuline behandeld wordt, werd met een ulcus aan de hiel opgenomen. Zij scheidde met een dieet van 83 gr. E., 106 gr. V. en 143 gr. KH., tezamen ongeveer 1860 calorieën, weinig suiker uit. Toevallig scheidde zij voor de sorbiettoediening wat meer suiker uit. De glycosurie bleef gedurende de 3 weken, dat zij 50 gr. sionon aan haar dieet toegevoegd kreeg, constant en zeer gering. 50 gr. dextrose daarentegen veroorzaakte een vermeerdering der glycosurie, die enkele dagen na het staken der glycosie verdween. Na eenigen tijd gaven wij haar 80 gr. sionon; zij kreeg hiervan lichte diarree, die echter den 3en dag verdwenen was.

De bloedsuikerwaarde is tijdens de sorbiettoediening iets gestegen, doch is den 19en dag weer 2.24 $\frac{0}{100}$. Tijdens het gebruik van dextrose is een wat duidelijker stijging waar te nemen.

Bij de volgende patienten werd ook laevulose aan het dieet toegevoegd. Wij komen op de resultaten van de volgende experimenten, wat betreft de laevulose, onder het desbetreffende hoofdstuk terug.

Nr. 13, S. v. R.: Curve 28.

Deze 54-jarige vrouw, met een lichte diabetes, kon zonder insuline uit het ziekenhuis ontslagen worden, daar tijdens haar verblijf de tolerantie dermate gestegen was, dat deze therapie gestaakt kon worden. Gedurende 24 dagen werd sorbiet aan haar dieet toegevoegd; de suikeruitscheiding vermeerde wellicht iets. Glycosie veroorzaakte een duidelijke, hoewel niet sterke, vermeerdering. Nadat deze gestaakt was, verdween de suiker geheel uit de urine. Thans werd 80 gr. fructose gegeven gedurende 14 dagen. Een nadeelige invloed dezer stof werd niet waargenomen.

Nr. 14, v. D. W.: Curve 25.

Een 62-jarige vrouw, die reeds jaren aan een zware diabetes leed, werd in de kliniek opgenomen met een coronairthrombose. Nadat zij

in een goede conditie gekomen was, werd aan haar dieet gedurende 23 dagen sorbiet toegevoegd, eerst 50 gr., daarna 70 gr. De glycosurie, die aanvankelijk niet beïnvloed werd, vertoonde de laatste dagen lichte neiging tot stijgen, bleef echter ver achter bij die, veroorzaakt door een even groote hoeveelheid dextrose.

Ook bij deze patient ontwikkelde fructose, die gedurende 3 weken werd toegediend, geen schadelijke werkingen, behalve misschien enkele dagen.

Nr. 15, FL.: Curve 32.

Een 59-jarige kleermaker met een middelzware diabetes, werd met klachten over moeilijk loopen opgenomen. Hij was met een dieet van ongeveer 1950 calorieën vrij goed in evenwicht. 80 gr. sorbiet daags deed de glycosurie iets toenemen, vervolgens bleek fructose nog schadelijker, terwijl dextrose de sterkste, geleidelijk toenemende suikeruitscheiding veroorzaakte.

Nr. 16, v. M. B.: Curve 31.

Dit betreft een 59-jarige vrouw met een zware diabetes. Met een dieet van ongeveer 2100 calorieën bevond zij zich in een redelijke koolhydraatstofwisseling. Bij haar werd geen schadelijke werking van sorbiet waargenomen, misschien enkele dagen, doch bij een constant blijvend dieet werden eveneens schommelingen gezien. Laevulose toont in dit geval een zeer geringen schadelijken invloed: de gemiddelde suikeruitscheiding is iets hooger dan zonder toevoegen van deze stof. Glycose veroorzaakt een duidelijke, hoewel niet sterke vermeerdering der suikeruitscheiding.

Nr. 17, ST.: Curve 28.

Deze 19-jarige jongen, lijdende aan een lichten vorm van suikerziekte, hebben wij geruimen tijd in de kliniek kunnen observeeren. Met een dieet van 2690 calorieën was hij vrij goed in evenwicht, alleen bevatte de urine aceton. Toen sorbiet aan zijn dieet werd toegevoegd, verdween de acetonurie geheel.

Zooals uit de grafiek blijkt, heeft sorbiet geen schadelijken invloed. Na dextrosetoediening reageert hij prompt met vermeerdering der glycosurie. Laevulose, welke hij langen tijd achtereen gebruikt heeft (4 weken), veroorzaakte een matige glycosurie; bij langer toedienen werd deze niet sterker, doch bleef constant, en bleef ook ver achter bij die, veroorzaakt door dextrose.

Nr. 18, H.: Curve 26.

Dit geval en het volgende laten een sterk nadeelige werking van fructose zien. Pat. H. is een 44-jarige vrouw, lijdende aan een middelzware

diabetes bij wie eigenlijk insulinetherapie ingesteld zou moeten worden, doch daar zij dit voorloopig weigert, zijn wij hier nog niet toe overgegaan. Tijdens de sorbiettoediening vermeerderde de glycosurie langzaam en geleidelijk, ook de bloedsuiker steeg; werd dextrose toegediend, dan reageerde zij met een zeer sterke glycosurie; daarna werd fructose aan haar dieet toegevoegd; de suikeruitscheiding schommelt, stijgt telkens enkele dagen hooger, om na 14 dagen zelfs een hooger maximum dan dextrose te bereiken. Na het staken verminderde de glycosurie wel, doch hield nog eenigen tijd aan in sterker mate dan vóór het experiment.

Nr. 19, v. G.: Curve 41.

Dit experiment wordt in het hoofdstuk „Laevulose” vermeld.

Nr. 20, B.: Curve 29.

Een 13-jarige jongen, die lijdende is aan een zwaren vorm van suikerziekte, werd in een coma diabeticum in de kliniek opgenomen. Nadat hij met een dieet van 50 gr. E., 71 gr. V. en 160 gr. KH., tezamen ongeveer 1480 calorieën, een matige hoeveelheid suiker uitscheidde, werd 50 gr. sorbiet aan zijn dieet toegevoegd. De glycosurie verminderde, daarna werd de hoeveelheid vermeerderd tot 80 gr. Deze hoeveelheid werd echter niet verdragen en de glycosurie nam toe, waarom weer de eerste hoeveelheid gegeven werd. Na eenigen tijd staken kreeg de jongen gedurende 3 weken 50 gr. sionon aan zijn dieet toegevoegd, zonder dat een duidelijk schadelijke werking werd waargenomen. Gebruik van 50 gr. dextrose echter vermeerderde de glycosurie slechts weinig, terwijl fructose deze sterker beïnvloedde: na 9 dagen is de suikeruitscheiding zelfs sterker dan na glycosetoevoer.

Hier werd dus een schadelijke invloed van het sionon gezien, wanneer dit in te groote dosis werd gegeven.

De nuchtere bloedsuiker schommelde hier weer sterk, toch kan men een stijging waarnemen, tijdens de periode, waarin fructose gegeven werd.

Nr. 21, HELD.: Curve 33.

Deze 5-jarige jongen met een zwaren vorm van suikerziekte neigt steeds tot acidose. Deze werd niet overwonnen door sionon, fructose, of dextrose.

Daar de suikeruitscheiding bij dit kind reeds bij een constant blijvend dieet zeer sterke schommelingen vertoonde, is het moeilijk een oordeel over de werking der verschillende stoffen te verkrijgen. Toch is het wel waarschijnlijk, dat zoowel 50 gr. sorbiet als 50 gr. laevulose — de laatste sterker, — een schadelijken invloed hebben. Na dextrose trad een zeer sterke glycosurie op. 30 gr. sionon en 30 gr. laevulose vertoonen een veel minder schadelijken invloed. Jammer genoeg konden wij het patientje niet langer observeren, daar hij naar huis vertrok.

Nr. 22, VL.: Curve 44.

Dit 6-jarig patientje, lijdende aan een zware diabetes, scheidde met een dieet van ongeveer 1450 calorieën 16—25 gr. suiker per dag uit. Sionon werd aan zijn dieet toegevoegd, de glycosurie was over het algemeen iets sterker dan ervoor; merkwaardigerwijs nam, toen glucose werd toegediend, de glycosurie steeds af. De reden voor deze verbetering der tolerantie is ons niet duidelijk. Enkele dagen gaven wij nu 100 gr. dextrose, hetgeen een sterke stijging der suikeruitscheiding ten gevolge had. 100 gr. sorbiet veroorzaakte eveneens een duidelijk vermeerderde glycosurie, doch thans trad diarrhee op.

Ook dezen patient hebben wij door zijn vertrek uit de kliniek niet langer kunnen volgen.

Wij hebben gemeend deze grafieken niet uitvoerig te moeten toelichten, en hen eenigszins onvolledig besproken, daar zij op overzichtelijke wijze den invloed der toegediende stoffen op de koolhydraatstofwisseling laten zien, zoodat het gemakkelijk is er conclusies uit te trekken.

Tenslotte beschrijven wij nog 3 waarnemingen, waarvan wij de resultaten niet in grafieken hebben vastgelegd.

Nr. 23. Als eerste noemen wij pat. v. D.: Curve 47.

Deze 38-jarige man is reeds jaren lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte. Sorbiet, gedurende 24 dagen aan zijn dieet toegevoegd, veroorzaakte geen vermeerderde suikeruitscheiding. Ook de bloedsuikerwaarde werd niet ongunstig beïnvloed.

Nr. 24. De tweede patient is een 45 jaar oude rijwielbewaarder van Z., Curve I., die opgenomen werd, daar hij geen dieet hield en steeds meer suiker ging uitscheiden. Het verblijf in het ziekenhuis, met als gevolg streng dieet houden, heeft zijn tolerantie dermate verbeterd, dat hij, reeds sedert April 1936, bij regelmatige contrôle op de polikliniek, geen glycosurie heeft. Insulinetherapie is nimmer ingesteld geweest. Met een dieet van ongeveer 2800 calorieën was de urine vrij van suiker. Gedurende 17 dagen werd hem 80 gr. sorbiet daags gegeven. De urine bleef suikervrij; 80 gr. glucose veroorzaakte zoo nu en dan slechts een spoor suiker in de urine. De bloedsuikerwaarde werd niet beïnvloed.

Nr. 25. De derde patient is een 16-jarige jongen van wien bekend was, dat hij zoo nu en dan een lepeltje suiker nam en een koekje snoopte. Hij lijdt aan een zware suikerziekte, heeft een dieet, dat 99 gr. E., 119 gr. V. en 148 gr. KH. bevat, tezamen 2130 calorieën. Hierbij worden 24-15-8 E. insuline ingespoten.

Wij gaven hem eerst gedurende 8 dagen 50 gr. sionon daags en controleerden poliklinisch de suikeruitscheiding. Deze vermeerderde niet. Daarna werd het hem een maand gegeven, ook zonder dat een schadelijke invloed werd waargenomen. De jongen nam het graag en had minder behoefte aan snoepen. Zeer betrouwbaar is dit experiment natuurlijk niet, daar geen klinische contrôle plaats vond.

Bij de kinderen hebben wij dus niet, zooals FREISE en WALENTE, totaal geen schadelijke werking van sorbiet gezien, wij namen wel degelijk nu en dan een vermeerdering der glycosurie waar.

Ook bij de andere patienten werd in sommige gevallen een minder gunstige werking gezien.

Vervolgens hebben wij eenigen patienten zoeternijen gegeven, bereid met sionon.

Tabel I.

8 patienten kregen 's middags sionon-chocolade extra, 15 gr. sionon bevattende (1 reep Ringers' sionon-chocolade bevat ongeveer 12 gr. sionon.). Als vergelijking kregen zij een volgenden dag op *denzelfden* tijd 15 gr. glycose.

De bloedsuikerwaarde werd om 15.— uur bepaald, direct daarna nuttigde de patient het sionon of de glycose; vervolgens werd gedurende 1½ uur ieder half uur de bloedsuiker bepaald. Als contrôle werden deze waarden eveneens op een willekeurigen dag vastgesteld, waarop geen sionon of glycose gebruikt was. Het schema, dat wij meest volgden, was: de eerste dag sionon, de tweede contrôle, daarna glycose.

De suikeruitscheiding in de urine in 24 uur wordt gedurende de achtereenvolgende dagen vermeld.

Bij de genoemde 8 patienten werd de suikeruitscheiding in de urine door sionon niet duidelijk beïnvloed, evenmin door glycose, behalve misschien in geval 2: De., waar na dextrose de glycosurie wat toegenomen was, doch er werden bij dezen patient bij een gelijkmatig dieet ook schommelingen waargenomen.

De bloedsuiker stijgt in alle gevallen iets na dextrose, terwijl het sionon, vergeleken met de waarden, verkregen op den contrôledag, meestal geen duidelijken invloed op de bloedsuiker heeft, behalve in geval 6: B., waar de bloedsuiker, zoowel na sionon als na dextrose sterker stijgt dan die op den contrôledag.

Men mag dus concludeeren, dat voor de meeste diabetici het gebruik van een enkele reep sorbiethoudende chocolade, of een paar sionon-bonbons onschadelijk zal zijn.

Tabel II.

Hetzelfde hebben wij waargenomen bij een 5-tal patienten, die de zoeternijen 's ochtends nuttigden, waarvan de resultaten in tabel II zijn weergegeven.

Tabel III.

In tabel III vermelden wij het gedrag van een 4-tal patienten, wien citroenvla als dessert van hun middagmaal gegeven werd. Deze vla was bereid met 60 gr. sorbiet. (De eieren, gebruikt voor de vla, waren in rekening gebracht, en o.a. het vleesch dien middag iets verminderd). Als vergelijking kregen deze patienten op een anderen dag citroenvla, bereid met 60 gr. rietsuiker. De smaak der sionon-citroenvla was aangenaam.

Door deze siononvla werd de suikeruitscheiding niet nadeelig beïnvloed, wel daarentegen door rietsuiker-citroenvla.

De bloedsuiker, die in geval 1: Ru., een zware diabetes, vrij sterk stijgt, blijkt op den contrôle-dag, na zijn gewonen maaltijd, eveneens sterk te stijgen, zelfs zou men geneigd zijn hier een gunstigen invloed van het sorbiet aan te nemen. Na den maaltijd met het rietsuiker-citroenvla-dessert is de stijging het sterkst.

Een analoge werking toont geval 2: KA., een middelzware diabetes; hier verloopt de „siononcurve” zelfs veel vlakker dan de „contrôle-curve”.

Geval 3: v. D., een man lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte, bleek zeer lage bloedsuikerwaarden 's middags te hebben, toch had hij niet de minste hypoglycaemische verschijnselen. Invloed had ook hier het sorbiet niet; een sterke stijging na rietsuiker werd, zooals men verwachten zou, wanneer men zijn belastingcurve (C. 47) ziet, echter ook niet waargenomen; wel werd de suikeruitscheiding sterk beïnvloed.

Van sorbiet is hier dus ook geen schadelijke werking waargenomen, zoodat men tot dezelfde conclusie komt, die reeds eerder genoemd werd.

Tabel IV.

Tenslotte gaven wij 3 patienten een hazelnoottaart als dessert, waarin 20 gr. sorbiet verwerkt was (ook hier was het dieet iets omgerekend).

Noch de suikeruitscheiding, noch de bloedsuiker werd hier nadeelig beïnvloed. Een contrôleproef hebben wij hier niet uitgevoerd.

Samenvatting

Samenvattend besluiten wij, dat sionon in vele gevallen door den diabeteslijder goed verdragen wordt. Wij hebben een vrij groot aantal patienten sorbiet ook langeren tijd laten nuttigen (waaronder wij ver-

staan minstens 14 dagen achtereen tot ongeveer 4 weken) en hebben waargenomen, dat de meeste patienten geen vermeerdering der glycosurie kregen, zelfs zagen wij, evenals KURCZ, bij één patient de suikeruitscheiding afnemen. De nuchtere bloedsuiker ondervond geen nadeligen invloed.

Doch enkele patienten vertoonen na eenigen tijd (o.a. één patiente na 14 dagen) een neiging tot licht vermeerderde glycosurie. In een ander geval werd een langzaam en geleidelijk toenemende glycosurie geconstateerd, ook de nuchtere bloedsuikerwaarde steeg iets. Tenslotte bleek er, vooral (door ons waargenomen) bij kinderen, een grens der tolerantie voor sorbiet te bestaan: een bepaalde dosis werd nog verdragen; werd deze overschreden, dan reageerde de patient met een vermeerderde suikeruitscheiding.

Werd echter sorbiet een enkele maal gegeven, dan bleek het ook in deze gevallen uitstekend verdragen te worden, zelfs zou men geneigd zijn zoo nu en dan een gunstigen invloed ervan aan te nemen.

Zelfs een vrij groote dosis (60 gr.) werd getolereerd. Dit hadden wij ook reeds bij onze belastingcurves met sorbiet waargenomen.

TABEL IV

		Nr. 1. v. G.		Nr. 2. SN.		Nr. 3. STR.	
	Dagen	Hoeveelheid suiker in 24 uur	Bloed-Tijd suiker in ‰	Hoeveelheid suiker in 24 uur	Bloed-Tijd suiker in ‰	Hoeveelheid suiker in 24 uur	Bloed-Tijd suiker in ‰
	1	15,6		0		0,1	
Hazelnoottaart	2	16,2	12.— 2,60 12.30 2,58 13.— 2,86 13.30 2,73 14.30 2,96	sp.	12.— 1,49 12.30 1,61 13.— 1,75 13.30 1,56 14.30 1,40	3,2	12.— 0,96 12.30 1,19 13.— 1,11 13.30 1,09 14.30 1,12
	3	14,9	12.— 1,80 12.30 1,88 13.— 2,16 13.30 1,96 14.30 2,16	sp.	12.— 1,45 12.30 1,49 13.— 1,48 13.30 1,45 14.30 1,30	6,0	12.— 0,97 12.30 1,06 13.— 0,96 13.30 1,07 14.30
Contrôle	4	16,3		0		3,1	

Nr. 5. HAN.		Nr. 6. B.				Nr. 7. v. G.				Nr. 8. HJ.			
Dagen	Hoeveel- heid suiker in 24 uur in gr.	Tijd	Bloed- suiker in ‰	Hoeveel- heid suiker in 24 uur in gr.	Tijd	Bloed- suiker in ‰	Hoeveel- heid suiker in 24 uur in gr.	Tijd	Bloed- suiker in ‰	Hoeveel- heid suiker in 24 uur in gr.	Tijd	Bloed- suiker in ‰	
1	2,0			7,4			0			13,0			
2	2,1	15.—	2,34	7,6	15.—	1,96	0	15.—	0,82	3,9	15.—	2,40	
		15.30	2,40		15.30	2,50		15.30	0,95		15.30	3,18	
		16.—	2,22		16.—	2,78		16.—	0,96		16.—	3,00	
		16.30	2,37		16.30	2,58		16.30	0,86		16.30	2,92	
3	sp.	15.—	1,90	8,3	15.—	0,95	0	15.—	0,85	7,2	15.—	2,32	
		15.30	1,84		15.30	1,16		15.30	1,19		15.30	2,68	
		16.—	1,86		16.—	1,11		16.—	1,18		16.—	2,64	
		16.30	1,78		16.30	1,07		16.30	1,49		16.30	2,40	
4	0,8	15.—	1,72	1,6	15.—	0,56	0	15.—	0,63	5,6	15.—	2,08	
		15.30	2,34		15.30	1,56		15.30	1,47		15.30	3,24	
		16.—	1,92		16.—	1,50		16.—	1,48		16.—	3,24	
		16.30	1,89		16.30	1,48		16.30	1,35		16.30	2,38	
5	0			18,1			0			18,0			

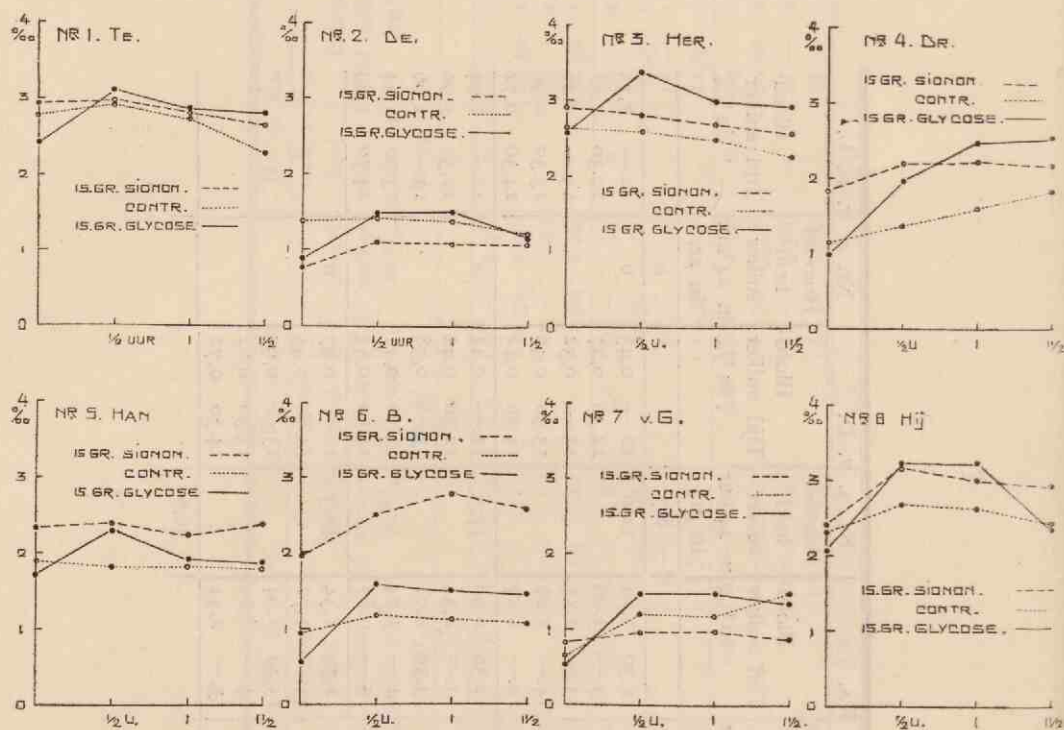
TABEL II

Nr. 1. Wa.		Nr. 2. v. G.				Nr. 3. d. W.				Nr. 4. Te.				Nr. 5. Ke.			
Dagen	Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed suiker		Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed suiker		Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed suiker		Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed suiker		Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed suiker		Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed suiker in 24 uur in gr.
		Tijd	in %		Tijd	in %		Tijd	in %		Tijd	in %		Tijd	in %		
1	0			0			2,3			2,1			0				
sionon	0	10.—	1,86	0	10.—	1,39	2,3	10.—	1,44	4,3	10.—	2,48	0	10.—	1,55		
		10.30	1,55		10.30	—		10.30	1,13		10.30	2,38		10.30	1,56		
		11.—	1,34		11.—	1,37		11.—	1,27		11.—	2,20		11.—	1,52		
		11.30	1,03		11.30	1,30		11.30	1,21		11.30	2,26		11.30	1,33		
contrôle	0	10.—	2,06	0	10.—	1,40	3,7	10.—	1,27	4,6	10.—	2,56	0	10.—	2,22		
		10.30	1,67		10.30	1,41		10.30	1,44		10.30	2,22		10.30	1,96		
		11.—	1,55		11.—	1,32		11.—	—		11.—	2,00		11.—	1,8		
		11.30	1,21		11.30	1,36		11.30	1,18		11.30	1,98		11.30	1,56		
glycose	sp.	10.—	2,10	sp.	10.—	1,17	1,6	10.—	1,56	9,6	10.—	2,54	0	10.—	1,51		
		10.30	2,44		10.30	1,48		10.30	1,65		10.30	3,36		10.30	2,08		
		11.—	1,88		11.—	1,63		11.—	1,59		11.—	3,36		11.—	2,36		
		11.30	1,35		11.30	1,63		11.30	1,30		11.30	2,64		11.30	1,76		
5	0			sp.			2,8			4,2			0				

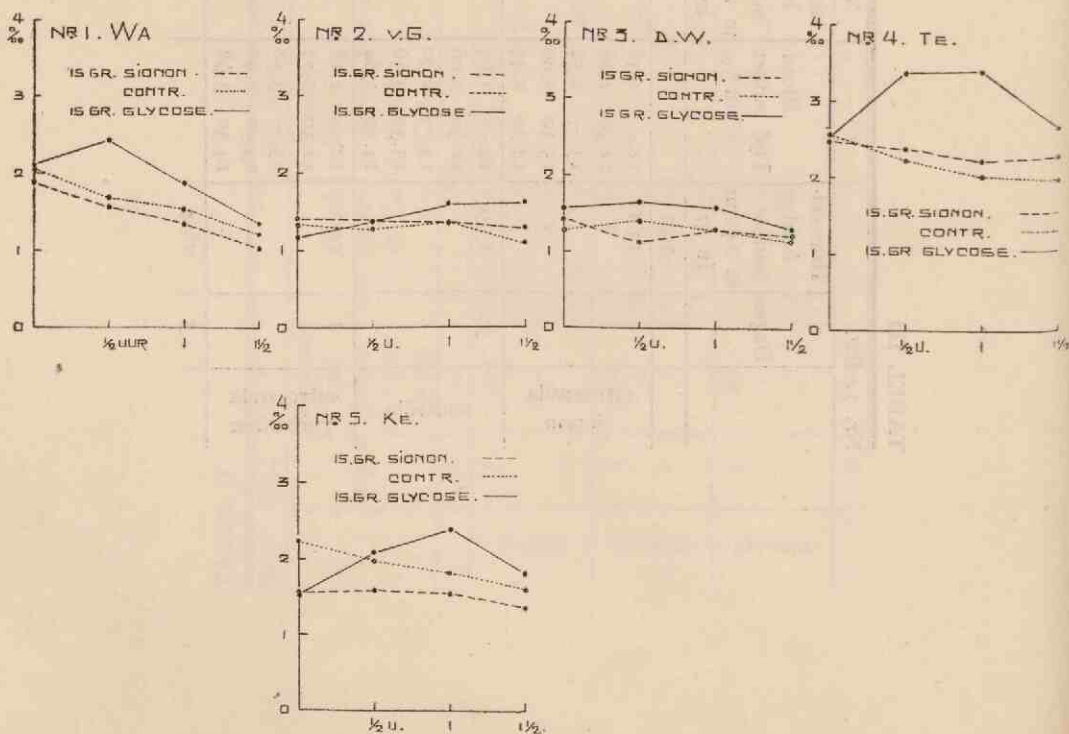
TABEL III

Nr. 1. Ru.		Nr. 2. Ka.				Nr. 3. v. D.				Nr. 4. v. D. L.			
Dagen	Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed-suiker in ‰	Tijd	Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed-suiker in ‰	Tijd	Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed-suiker in ‰	Tijd	Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.	Bloed-suiker in ‰	Tijd	Hoeveelheid suiker in 24 uur in gr.
citroenvla sionon	1	19,1	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0	12.30 13.— 13.30 14.— 15.—	1,24 1,29 1,15 1,27 1,27	8,3	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0,43 0,27 0,32 0,49 0,42	0	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	1,15 1,51 1,29 0,96 0,72	
	2	13,1	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0	12.30 13.— 13.30 14.— 15.—	1,24 1,29 1,15 1,27 1,27	11,0	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0,43 0,27 0,32 0,49 0,42	0	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	1,15 1,51 1,29 0,96 0,72	
	3	15,9	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0	12.30 13.— 13.30 14.— 15.—	0,90 1,34 2,01 1,74 0,87	17,3	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0,41 0,40 0,38 0,41 0,44	0	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	1,94 1,90 1,96 1,34 1,79	
	4	21,8	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0	12.30 13.— 13.30 14.— 15.—	1,34 1,72 2,04 2,25 2,44	25,3	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	0,57 0,45 0,67 0,92 0,72	0	12.— 12.30 13.— 13.30 14.30	1,94 1,90 1,96 1,34 1,79	
	5	26,4		0			39,6						

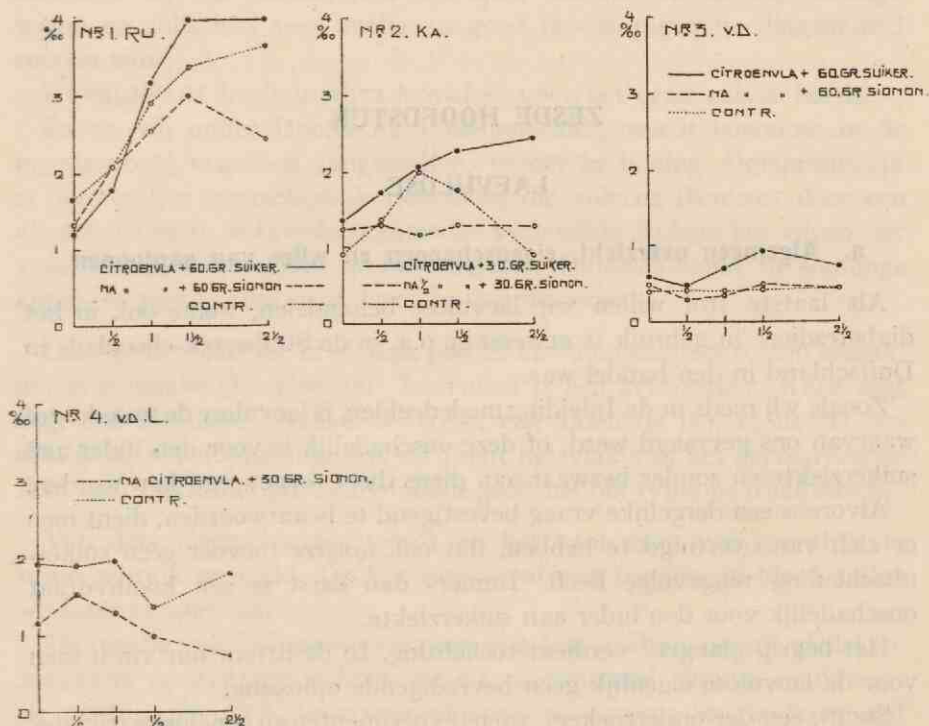
TABEL I



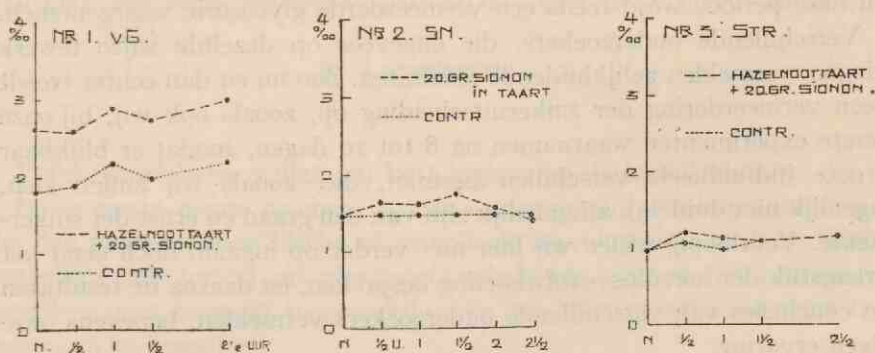
TABEL II



TABEL III



TABEL IV



ZESDE HOOFDSTUK

LAEVULOSE

a. Algemeen overzicht, eigenschappen en wijze van aantonen

Als laatste stof willen wij laevulose behandelen, welke ook in het diabetesdieet in gebruik is geweest en o.a. in de Stollwerck-chocolade in Duitschland in den handel was.

Zooals wij reeds in de Inleiding mededeelden, is laevulose de tweede stof waarvan ons gevraagd werd, of deze onschadelijk is voor den lijder aan suikerziekte en zonder bezwaar aan diens dieet toegevoegd kan worden.

Alvorens een dergelijke vraag bevestigend te beantwoorden, dient men er zich van overtuigd te hebben, dat ook *langere* toevoer géén suikeruitscheiding tengevolge heeft. Immers dan eerst is een koolhydraat onschadelijk voor den lijder aan suikerziekte.

Het begrip „langer” verdient toelichting. In de litteratuur vindt men voor de laevulose eigenlijk geen bevredigende oplossing.

SOCIN, een der onderzoekers, wiens experimenten en conclusies wij later zullen vermelden, is één der veelvuldigst gerefereerde onderzoekers, volgens wien langer toedienen van laevulose schadelijk is. Den langsten tijd echter, welken hij zijn patienten laevulose liet nuttigen, bedraagt tien dagen. In deze periode werd reeds een vermeerderde glycosurie waargenomen.

Verschillende onderzoekers, die ongeveer op dezelfde wijze tewerk gingen, vermelden gelijklopende resultaten. Zoo nu en dan echter treedt geen vermeerdering der suikeruitscheiding op, zooals ook wij, bij onze eerste experimenten waarnamen na 8 tot 10 dagen, zoodat er blijkbaar groote individuele verschillen bestaan, die, zooals wij zullen zien, eigenlijk niet duidelijk afhankelijk zijn van den graad en ernst der suikerziekte. Voorloopig willen wij hier niet verder op ingaan, doch eerst het vraagstuk der laevulose-stofwisseling bespreken, en daarna de resultaten en conclusies van verschillende onderzoekers vermelden, benevens onze eigen ervaring.

Laevulose heeft reeds sedert het midden der vorige eeuw de aandacht getrokken en er is een buitengewoon omvangrijke litteratuur over ontstaan. Sedert 1832 is fructose als product van het plantenrijk bekend.

BOUCHARDAT heeft er in 1851 opmerkzaam op gemaakt, dat laevulose zoo buitengewoon gemakkelijk verbrand werd. Sedert de onderzoekingen

van KÜLZ in 1874 is dit meer en meer bekend geworden, en was men de meening toegedaan, dat de linksdraaiende koolhydraten, hoofdzakelijk laevulose en ook inuline, voor den lijder aan suikerziekte onschadelijk waren en zelfs een zeer nuttig en goed te verdragen voedingsmiddel zouden zijn.

DUBRUNFAUT heeft in 1872 laevulose voor het eerst zuiver bereid.

Zooals wij onder Hoofdstuk I mededeelden, wordt laevulose in de meeste zoete vruchten aangetroffen, verder in honing. Oorspronkelijk is deze suiker waarschijnlijk rietsuiker, die volgens BUIGNET door een als een ferment werkende organische verbinding tijdens het rijpen der vruchten in invertsuiker wordt omgezet. BUIGNET vond in sommige appel- en peersoorten meer fructose dan dextrose.

Laevulose is een wit kristallijn poeder met aangename zoeten smaak, het is gemakkelijk oplosbaar. Laevulose is een keto-suiker (KÜLZ zegt nog, dat laevulose, evenals dextrose, een aldehyde is.), reduceert een alkalische koperoplossing, gist en draait het vlak van het gepolariseerde licht naar links. Met phenylhydrazine geeft het het typische fructosazon.

Van deze eigenschappen wordt bij het aantoonen van laevulose in urine gebruik gemaakt. Op het aantoonen van fructose in bloed zullen wij later terugkomen.

De reactie van SELIWANOFF is geen zeer betrouwbare reactie gebleken. NEUBERG en STRAUSS hebben dit o.a. aangetoond; OFNER raadt voor de reactie een 12 % zoutzuuroplossing te nemen; SELIWANOFF zelf neemt sterk zoutzuur; ADLER meent, dat met ijsazijn en 1 tot 2 druppels zoutzuur de resorcine voor fructose (en andere ketosen) specifiek is. BARRENSCHEEN heeft de reactie v. SELIWANOFF uitgevoerd in de urine van den door hem beschreven patient met essentiële laevulosurie.

b. Laevulosurie

Volledigheidshalve willen wij kort ingaan op de laevulosurieën.

In de eerste plaats noemen wij een zeldzame stofwisselingsafwijking, die den naam „idiopathische of essentiële laevulosurie” verdient. Het organisme mist hierbij, om nog geheel onbekende redenen, het vermogen laevulose, van buitenaf toegevoerd, of in het lichaam ontstaan, vast te leggen en te benutten.

Het eerst werd deze afwijking in 1884 door SEEGEN beschreven. Hij nam het waar bij een Zweedsche dame, die linksdraaiende suikers in de urine had en zegt: „Die linksdrehende Substanz war also unzweifelhaft Laevulose”. SEEGEN heeft het echter niet voldoende geïsoleerd en niet bewezen, dat het inderdaad laevulose was.

In 1890 heeft KÜLZ een tweede geval beschreven. Vervolgens verschenen er zoo nu en dan publicaties over nieuw waargenomen gevallen.

MARBLE en SMITH hebben in Januari 1936 naar wij meenen het jongst beschreven geval gepubliceerd; dit zou het 31ste in de litteratuur bekende ziektebeeld der idiopathische laevulosurie zijn. Volgens MARBLE en SMITH zijn er in de Amerikaansche litteratuur slechts 6 gevallen bekend.

Enkele onderzoekers willen wij noemen: BARRENSCHEEN (die een volledige litteratuur-opgave geeft) en SNAPPER, GRÜNBAUM en VAN CREVELD hebben patienten, lijdende aan een essentieele laevulosurie, zeer nauwkeurig bestudeerd; verder vermelden wij HEERES en VOS, NEUBAUER en ook ADLER. STEINBERG en ELBERG hebben 3 gevallen medegedeeld uit een familie in Rusland.

De gevallen werden dikwijls miskend; zoo beschrijven HEERES en VOS een patient, die reeds 3 jaar voor suikerziekte werd behandeld. Het is daarom van belang na te gaan of de urine, die een alkalische koperoplossing reduceert en gist, in dit geval met den polarimeter een linksdraaiing vertoont; met phenylhydrazine wordt het karakteristieke methylphenylfructosazon gevormd.

Kenmerkend is, dat zelfs na het nuttigen van geringe hoeveelheden laevulose een belangrijke hoeveelheid fructose met de urine uitgescheiden wordt; dit is ook het geval na laevulosehoudende voedingsstoffen, zooals vruchten, honing en ook rietsuiker (glycose + laevulose). Inuline zou eveneens een fructosurie veroorzaken, zooals na topinambour en na artisjokken. (Door HEERES en VOS werd dit niet waargenomen.)

HEERES en VOS vermelden, dat hun patient ook intolerant was voor sorbose.

NEUBAUER en ook HEERES en VOS beschrijven, dat, onafhankelijk van de opgenomen hoeveelheid fructose, steeds hetzelfde percentage fructose wordt uitgescheiden: volgens NEUBAUER 15—17 % en volgens HEERES en VOS ongeveer 14 %. Bij andere patienten was deze verhouding echter niet zoo typisch.

De vraag, hoe het bloedsuikergehalte is bij patienten, die een dergelijke groote hoeveelheid laevulose in de urine uitscheiden, is voornamelijk bestudeerd door SNAPPER, GRÜNBAUM en VAN CREVELD en ook door BARRENSCHEEN. Het geval, door dezen laatsten onderzoeker beschreven, vertoonde een nuchtere bloedsuikerwaarde, die op den grens van het normale was: 1.07 ‰ en 1.08 ‰. Na 50 gr. fructose steeg de bloedsuiker tot 2.08 ‰; pas na 6 uur was weer de beginwaarde bereikt. Belasting met zelfs groote hoeveelheden andere koolhydraten, als dextrose, galactose en ook brood, veroorzaakte geen pathologische stijging der bloedsuiker. SNAPPER en zijn medewerkers zagen slechts geringe stijging van

het bloedsuikergehalte na fructose-toediening, hoewel iets meer dan bij normale personen. De maximale stijging bedroeg slechts 0.32 ‰ ; hierbij trad toch sterke fructosurie op.

Opvallend is dus de lage drempelwaarde der nieren voor laevulose. Slechts door gescheiden bepalingen in het bloed van glycose en laevulose, kan de drempelwaarde voor deze suiker vastgesteld worden. Deze bepaling is het eerst door ISAAC uitgevoerd; later heeft VAN CREVELD een goede methode hiervoor gepubliceerd. Wij komen hier nog op terug.

Gebleken is, dat zelfs lichte laevulosaemie laevulosurie veroorzaakte. SNAPPER en VAN CREVELD beschrijven een patient, die bij een laevulosaemie van 0.5 tot 0.6 ‰ reeds $3-4 \%$ laevulose in de urine uitscheidde.

HAMBURGER heeft de lage drempelwaarde voor fructose direct aangetoond bij zijn doorstroming van kikkernieren met verschillende suikers.

Een duidelijke beschadiging der lever is bij lijders aan fructosurie niet aanwezig, doch slechts één bepaalde functie der lever is gestoord en wel de mogelijkheid laevulose als glykogeen vast te leggen en voor de laevulose speelt immers de lever de belangrijkste rol, daar noch spieren noch bloed uit fructose glycose kunnen vormen (ISAAC en ADLER).

Volgens ADLER en andere onderzoekers ziet men zoo nu en dan in de familie-anamnese voorkomen, dat andere leden lijden aan diabetes mellitus, jicht, adipositas, of andere stofwisselingsziekten.

BARRENSCHEEN nam in het door hem beschreven geval waar, dat de broer van de patiënte eveneens aan fructosurie leed; dit is het eenige tot nu toe bekende geval van familiair voorkomen.

Hoewel er dus een zekere erfelijke factor aan te geven is, bestaat er volgens Snapper en zijn medewerkers toch geen duidelijk verband tusschen diabetes mellitus en idiopathische fructosurie. De koolhydraatstofwisseling is bij patiënten, lijdende aan de laatste ziekte, normaal, terwijl lichte diabetici fructose vaak beter kunnen verbranden dan glycose. Een zekere verwantschap blijkt hieruit, dat bij den diabeticus de glykogeenvorming uit glycose gestoord is, terwijl in het andere geval uit fructose geen glykogeen gevormd wordt.

Het insuline echter, dat bij suikerziekte het vastleggen van glykogeen bevordert, heeft geen invloed op de essentiële fructosurie. Hiermede is in overeenstemming, dat een pancreasløoze hond uit laevulose glykogeën kan vormen.

SNAPPER, GRÜNBAUM en VAN CREVELD meenen dan ook diabetes mellitus en essentiële laevulosurie scherp te moeten scheiden; het eerste is volgens hen een pancreasinsufficiëntie, terwijl het laatste mogelijk een gevolg is van een geïsoleerde constitutioneele minderwaardigheid van de leverfunctie.

Volgens VON NOORDEN echter is bij deze ziekte wegens een constitutioneele minderwaardigheid van de leverfunctie de eigenschap lae-

vulose in dextrose om te zetten, in zekere mate gestoord. De enolvorm ontstaat moeilijker en terwijl normalerwijze, zooals wij later zullen zien, volgens ISAAC het evenwicht laevulose $\rightleftharpoons$ enol $\rightleftharpoons$ dextrose naar de richting van dextrose overweegt, is bij den lijder aan laevulosurie dit evenwicht naar links verschoven. Hieruit verklaart men de normale dextrose-stofwisseling en BARRENSCHEEN meent geen principieel onderscheid tusschen echte diabetes en idiopathische fructosurie te moeten aannemen.

Wat de therapie betreft, kan men bij dit, naar wij meenen, betrekkelijk onschuldig ziektebeeld, alleen volstaan met dieet-maatregelen, en wel met beperking van laevulosehoudende voedingsmiddelen (STEENSMA).

Geheel afgescheiden van bovengenoemde stofwisselingsstoornis, vindt men soms in de urine van diabetici kleinere of grotere hoeveelheden laevulose naast glycose.

STRAUSS is de eerste geweest, die opmerkzaam gemaakt heeft op het bestaan van een alimentaire laevulosurie, het aantreffen van fructose in de urine na het nuttigen van deze stof. Zooals wij later zullen zien, wordt het grootste deel der laevulose door diabetici als dextrose uitgescheiden.

Men ziet zelden gevallen, waar *steeds* naast een echte diabetische glycosurie een kleine hoeveelheid laevulose wordt uitgescheiden. LION, SCHWARZ en ook NEUBAUER hebben ieder dergelijke gevallen waargenomen en gepubliceerd.

KOENIGSFELD heeft een uitvoerige studie over laevulosurie bij diabetici gemaakt; hij onderscheidt de volgende vormen:

1e. urinogene laevulosurie: Door de, meest ten gevolge van overvloedig gebruik van alkaliën, ontstane alkalische reactie van de urine, wordt een deel van de uitgescheiden dextrose in laevulose omgezet. Bij dezen vorm bestaat natuurlijk geen verminderd assimilatievermogen van het organisme voor fructose.

2e. alimentaire laevulosurie.

3e. spontane laevulosurie; deze komt bij lichte glycosurie slechts zelden voor.

De practische gevolgen van de onder sub. 1 genoemde laevulosurie zijn, dat bij een alkalisch reageerende urine nooit de polarisatie-methode alleen voor de quantitatieve suikerbepaling gebruikt moet worden, immers de gelijktijdig aanwezige laevulose veroorzaakt een geringere draaiing van het vlak van het gepolariseerde licht dan wanneer de reductie uitsluitend door dextrose veroorzaakt zou worden.

Laat men diabetici mineraalwater gebruiken, dan is het wenschelijk suiker in de urine steeds ook titrimetrisch te bepalen en zoo mogelijk ook met de quantitatieve gistbepaling. Hieruit volgt, dat men door het

gebruik van alkalische bronwateren een schijnbare verbetering der tolerantie waar kan nemen. Dit is ook gebleken bij patienten, die een kuur in een badplaats doorgemaakt hadden en in een „veel beteren toestand” thuis kwamen. Na korten tijd trad hier echter weer sterkere glycosurie op, gelijk aan die vóór den kuur.

Tenslotte is het bekend, dat in sommige gevallen van leverbeschadiging of leverziekte, zonder dat er van diabetes sprake is, na het gebruik van laevulose, fructose in de urine wordt uitgescheiden. Over dit onderwerp bestaat eveneens een uitvoerige litteratuur.

De verklaring van de oorzaak dezer laevulosurie is vooral te danken aan het onderzoek van ISAAC. Hij toonde aan, dat laevulose in de overlevende lever in korten tijd geheel omgezet wordt in glycose, en deze omzetting is gebonden aan de intacte levercel. Dat deel fructose nu, hetwelk door den lijder aan een leverziekte niet als glykogeen wordt opgestapeld of niet wordt verbrand en dat, tengevolge van beschadiging der levercellen, niet tot dextrose wordt omgezet, gaat als laevulose over in het bloed en wordt als zoodanig uitgescheiden.

c. Bereiding van laevulose

KÜLZ heeft de laevulose, waarmede hij experimenteerde, nog zelf moeten bereiden, daar geen der chemische fabrieken bereid was het te maken. Hij geeft 3 bereidingswijzen aan: 2 methodes uit rietsuiker en een derde, de meest zuivere, uit inuline. Hij liet verdunde zuren hier langen tijd op inwerken (een geringe hoeveelheid inuline wordt in water onder verwarming opgelost, de oplossing wordt behandeld met 2—3 cc. verdund zoutzuur en dit mengsel wordt 2—3 uur op een waterbad verhit; het zuur wordt daarna geneutraliseerd met bicarbonas natricus).

LUSK bereidde voor VOIT nagenoeg chemisch zuivere laevulose. Hij voegde bij 50 gr. inuline 250 cc. $\frac{1}{2}$ % zwavelzuur, dit werd drie kwartier op een kokend waterbad verhit en daarna met bariumcarbonaat verzadigd, gefiltreerd en het filtraat langzaam op een waterbad van 50° ingedampt. De gele stroop wordt in vacuo nog verder ingedikt, waarna eenige kristallen laevulose worden toegevoegd en na eenigen tijd ziet men een kristallijne massa ontstaan. De kristalbrei wordt in 200 cc. 96 % alcohol op een waterbad opgelost en heet gefiltreerd. In het afgekoelde filtraat ziet men nu de zuivere laevulose uitkristalliseeren.

Toen de laevulose zoo in het middelpunt der belangstelling kwam te staan, werd de vraag ernaar groot en hebben de chemische industrieën het in zuiveren vorm in den handel gebracht.

Vroeger werd het uit invertsuiker bereid, doch deze bereidingswijze

leverde vele moeilijkheden op. Na eenig zoeken bleek inuline echter zeer geschikt te zijn: fructose wordt hier op gemakkelijke wijze zuiver uit verkregen.

Tegenwoordig worden in Amerika dahlia-knollen in groote hoeveelheden voor dit doel gekweekt.

d. Stofwisseling van in het lichaam opgenomen laevulose

Het is zeker, dat fructose in het dierlijk organisme in dextrose wordt omgezet. De gangbare meening is, dat fructose omgezet wordt in glycose en als zoodanig een rol speelt in de stofwisseling. Het eenige onderscheid zou zijn het verschil in resorptie en de snelheid, waarmede laevulose en dextrose omgezet worden in glykogeën.

Glycose is altijd als de physiologische suiker beschouwd, voornamelijk omdat het in het bloed aanwezig is en ook het eindproduct van de glykogenolyse.

Toch is ook fructose een physiologische suiker. Immers uit de onderzoekingen van OPPENHEIMER is het bekend, dat laevulose in de overlevende lever gemakkelijker tot melkzuur wordt afgebroken dan glycose. Een verdere steun voor de veronderstelling, dat laevulose een voor de levercellen adaequate suiker moet zijn, leveren de onderzoekingen van EMBDEN, die, zooals wij gezien hebben, aantoonde, dat bij de oxydatieve suikervorming uit sorbiet primair laevulose ontstaat en dat bij de suikersynthese uit onphysiologisch glycerinaldehyde zich een ketose vormt. Hieruit volgt, dat het ook mogelijk is, dat laevulose als een intermediair product optreedt bij de synthese van glycose uit melkzuur. Wij komen hier later op terug.

Wij willen nu achtereenvolgens verschillende fasen bespreken, die de laevulose ondergaat na opneming in het organisme.

1. *De resorptie door het maagdarmkanaal.*

Fructose verschijnt voor een gedeelte onveranderd in het bloed. De concentratie hiervan wordt beïnvloed door den graad der resorptie en de snelheid, waarmede fructose omgezet wordt in glycose of glykogeën, of waarmede de oxydatie tot stand komt of vet gevormd wordt. Wanneer groote hoeveelheden toegediend worden en de lever niet in staat is gelijken tred te houden met de resorptie en daarna het monosaccharide om te zetten, komt fructose in de groote circulatie en wordt als zoodanig met de urine uitgescheiden. MINKOWSKI had dit ook reeds waargenomen en noemde het een „Ueberschwemmung” van het organisme met laevulose.

De snelheid, waarmede fructose en glycose in den dunnen darm geresorbeerd worden, is niet gelijk. De resorptie van fructose gaat belangrijk langzamer dan die van dextrose.

HEWITT heeft dit waargenomen in zijn experimenten met konijnen.

CORI drukt de snelheid der resorptie in getallen uit; wanneer deze voor dextrose 100 was, dan bedroeg deze voor fructose 43. (Hij verkreeg met verschillende suikers de volgende resultaten: galactose > glyose > fructose > mannose > xylose > arabinose.)

VERZAR, WILBRANDT en LASZT bevestigen deze waarnemingen en bespreken de verschillend snelle resorptie in verband met phosphorileering der hexosen.

BURGET, MOORE en LLOYD hebben in een groote serie experimenten de resorptie van glyose en fructose bij honden, konijnen en ratten nagegaan. Bij de eerste wordt fructose 4—11 % minder snel geresorbeerd dan glyose, bij de konijnen 5 % en bij de ratten 9 %.

NAGANO heeft reeds in 1902 aangetoond, dat fructose minder snel geresorbeerd wordt dan dextrose.

HÉDON, die zich in 1900 met het vraagstuk der resorptie van suikers in den darm bezig hield, had geen duidelijk verschil waargenomen.

II. *Reactie van het bloedsuikergehalte na laevulose-toediening.*

Dat fructose in onveranderden toestand in het bloed aanwezig is, blijkt hieruit, dat het, na toediening in groote dosis, onveranderd met de urine wordt uitgescheiden.

Tot nu toe is een gescheiden bepaling van verschillende suikers in het bloed, zooals wij reeds bij het bespreken der idiopathische laevulosurie zagen, niet vaak uitgevoerd. Meestal werd de totale reductie in het bloed bepaald. De behoefte aan een dergelijke methode werd echter steeds gevoeld.

FOLIN en BERGLUND hebben getracht laevulose in het bloed aan te toonen met de kwalitatieve reactie van SELIWANOFF, doch deze leverde geen voldoende resultaten op.

DEUEL en CHAMBERS hebben fructose en glyose in urine onderscheiden en deze methode bruikbaar trachten te maken voor een gescheiden bepaling in het bloed. Het berust hierop, dat fructose gedestruëerd wordt door koken met 10 % zoutzuur, terwijl glyose niet aangetast wordt.

STEINBERG en ELBERT wijzen op een kleurreactie.

De bepaling van fructose in het bloed is het eerst door ISAAC uitgevoerd en zeer veel onderzoekers, waarvan wij er slechts enkele genoemd hebben, hebben zich vervolgens hiermede bezig gehouden. Wij zullen hier echter niet op ingaan en slechts de methode van VAN CREVELD noemen. Dit is een goede methode gebleken. Bij een zoutzure oplossing van onteiwit bloed wordt onder voortdurend schudden sublimaat toegevoegd, en na centrifugeeren en filtreren bij het filtraat diphenylamine. Dit wordt daarna eenigen tijd in kokend water geplaatst. Er treedt dan een blauwkleuring op, die gebruikt wordt voor een colorimetrische bepaling. Met deze methode kan men fructose aantoonen in een concentratie van 0.01 $\frac{0}{100}$. Ook bij diabetici heeft hij deze bepaling gedaan

en zelfs bij een glyucose-gehalte van 4 ^0_{100} werd geen stoornis gezien.

RADT heeft nog eenige veranderingen aangegeven, waardoor de nakleuring, die soms bij de methode van VAN CREVELD optrad, niet zou verschijnen.

Principiëel kan men deze methode ook gebruiken voor de bepaling in de urine, doch hier zijn veel foutenbronnen aanwezig, die moeilijk te vermijden zijn.

CORLEY gaf hiervoor een wijziging in de techniek aan.

SNAPPER en VAN CREVELD zagen met de methode van den laatste nooit een laevulosaemie boven 0.2 ^0_{100} , overeenkomstig met de door ISAAC gevonden waarde, verkregen volgens een geheel andere methode. ISAAC is het ook, die het eerst heeft vastgesteld door een serie onderzoeken, dat laevulose slechts een geringe stijging van het bloedsuikergehalte tengevolge heeft in tegenstelling met glyucose. Vele andere onderzoekers, o.a. FOLIN en BERGLUND, BODANSKY en ook REINHOLD en KARR, verder SPENCE en BRETT vonden eveneens, dat de bloedsuikerstijging na toediening van laevulose veel geringer was dan die, welke veroorzaakt werd door een gelijke hoeveelheid glyucose. Dat deze hyperglycaemie ook veroorzaakt wordt door de aanwezigheid van fructose in het bloed, hebben CORLEY, FOLIN en BERGLUND, ook HARDING, verder NICHOLSON en ARMSTRONG en anderen aangetoond.

Dat laevulose geen sterke bloedsuikerstijging geeft, hebben FOLIN en BERGLUND zoo verklaard, dat fructose snel door de weefsels wordt geabsorbeerd; REINHOLD en KARR verklaren het, doordat fructose sneller glykogeen vormt dan dextrose en dus sneller het bloed verlaat en mogelijk ook door een snellere oxydatie, hetgeen overeen zou komen met de prompte stijging van het R. Q. na laevulose-toediening, zooals BENEDICT waarnam. Wij zagen ook, zooals uit de curves blijkt, het R. Q. na laevulose-toediening sterk stijgt. Volgens NEUBAUER wordt 15 % direct verbrand.

CORLEY nam waar, dat de fructose snel uit het bloed verdween, de maximale laevulosaemie werd in ongeveer een uur bereikt, om daarna gedurende het tweede uur te verdwijnen. OPPEL, die $2-3\frac{1}{2}$ gr. laevulose per K.G. lichaamsgewicht aan konijnen gaf, zag de laevulosaemie ongeveer drie uur duren. ISAAC toonde, dat de gedeeltelijke laevulose-concentratie van het totale bloedsuikergehalte na 30 minuten ten hoogste $\frac{1}{3}$ was, na 1 uur waren er nog slechts sporen of geen fructose in het bloed meer aantoonbaar.

Na 30—50 gr. laevulose gaat de normale stijging van het totale bloedsuikergehalte niet boven 1.25 ^0_{100} , in sommige gevallen wordt in het geheel geen stijging waargenomen (ISAAC).

Tenslotte vermelden wij nog de meening van MEYER, die de hyperglycaemie, die 10—60 minuten na fructose-toediening optrad, verklaarde

door glykogenolyse. Deze zou veroorzaakt worden door een reflex, door de fructose op het maagslijmvlies uitgeoefend.

Ook diabetici reageeren met een geringere hyperglycaemie na laevulose dan na dextrose en het grootste deel der uitgescheiden suiker is druiven-suiker. Dit komt hierdoor, dat de fructose, die de lever bereikt heeft, hier snel en nagenoeg geheel in dextrose en glykogeen omgezet wordt. ISAAC vond bij een lijder aan middelzware diabetes 1 uur na 50 gr. laevulose-toediening een bloedsuikerstijging van $1.73 \frac{\text{‰}}{100}$ — $2.98 \frac{\text{‰}}{100}$, waarvan een gescheiden bepaling $2.73 \frac{\text{‰}}{100}$ dextrose en $0.25 \frac{\text{‰}}{100}$ laevulose opleverde. Al naar mate de snelheid der omzetting kunnen naast dextrose ook kleine hoeveelheden laevulose in de urine verschijnen.

Verschillende onderzoekers hebben verder waargenomen, dat de bloedsuikerwaarden na laevulose-toediening lager waren dan na dextrose. Wij noemen van hen JOSLIN en ROOT.

Het resultaat van ons *eigen onderzoek* is het volgende: Laevulose geeft in de meeste gevallen geen, doch in een minderheid wel degelijk een ziekelijke vermeerdering van het bloedsuikergehalte; de laevulose-curve verloopt echter dan meestal lager dan de glycoscurve, in een enkele uitzondering is ook dit niet het geval, en zijn beide curves vrijwel gelijk.

De resultaten zijn het duidelijkst op de grafieken te zien.

III. Glykogeenvorming.

De suikers verdwijnen uit het bloed, doordat ze gedeeltelijk omgezet worden in glykogeen, dus vóórdat zij deel uitmaken van de bloedsuiker of mogelijk verder geoxydeerd worden. De ook hierover weer uitgebreide litteratuur leert wel, dat fructose een veel betere glykogeenvormer is dan dextrose.

VOIT, OTTO en LUSK hebben bij de bestudeering van het vraagstuk der glykogeenvorming reeds in 1891 gezien, dat uit koolhydraten glykogeen gevormd werd en tevens, dat waarschijnlijk direct uit laevulose glykogeen ontstond. Verschillende onderzoekers hebben de glykogeenvorming uit laevulose nog aangetoond; ISHIMORI, die bij konijnen fructose en ook glycos intraveneus inspoot, zag glykogeenopstapeling in de lever; CORI deelt mede, dat de glykogeenvorming in de levers van ratten na fructose veel sneller plaats vindt en een hooger maximum bereikt dan na glycos-toediening. BERTRAM zag eveneens, dat uit fructose gemakkelijker glykogeen gevormd wordt dan uit dextrose, zelfs wanneer er geen insuline aanwezig was. Ook bij diabetici blijkt de glykogeenvorming uit fructose veel gemakkelijker te gaan dan na glycos, immers juist hier is de glykogeensynthese uit glycos gestoord.

MINKOWSKI heeft reeds in 1893 het merkwaardige feit ontdekt, dat pancreaslouze honden uit laevulose belangrijke hoeveelheden glykogeen maakten, terwijl na glycos-toediening slechts sporen glykogeen in de

lever werden aangetoond. Deze linksdraaiende suiker wordt volgens hem (ook door diabetici binnen bepaalde grenzen) benut, maar voor een deel als glyucose uitgescheiden. Zooals wij reeds eerder vermeldden, zag hij soms kleine hoeveelheden laevulose in de urine verschijnen.

SANDMEYER, die de methode van MINKOWSKI eenigszins wijzigde en een partiële pancreasextirpatie verrichtte en hierdoor een voortschrijdende diabetes veroorzaakte, heeft de onderzoekingen van MINKOWSKI bevestigd. (Hij zag met deze gewijzigde methode minder etteringen.)

PFLÜGER, verder HAYCRAFT en eveneens ISAAC namen hetzelfde waar.

IV. *Verdere omzetting der fructose.*

Zooals wij reeds eerder mededeelden, kan fructose in dextrose omgezet worden. REILLY, NOLAN en LUSK hebben dit het eerst in 1898 aangetoond; LUSK nam het waar bij honden, die met phloridzine vergiftigd waren. De genoemde reactie is reversibel.

Het directe bewijs, dat laevulose in dextrose wordt omgezet, heeft ISAAC geleverd met zijn doorstrotingsproeven van levers. Hij gebruikte dezelfde methode als EMBDEN (vergelijk de sorbietstofwisseling) en doorstroomde hondenlevers met gewassen bloedlichaampjes, waaraan laevulose was toegevoegd. Gedurende anderhalf uur werd de dextrosevorming uit laevulose vervolgd door monsters van het uit de levervenen afvloeiende bloed te onderzoeken. Er werd steeds een toenemende dextrosevorming gezien. Na anderhalf uur werden nog slechts sporen fructose aangetoond. ISAAC experimenteerde met levers van normale honden en van dieren, die met phloridzine vergiftigd waren.

De vraag, of ook andere organen tijdens doorstrooming met fructose druivensuiker vormen, moet volgens ISAAC ontkennend beantwoord worden. Ook uit de onderzoekingen van RONA en NEUKIRCH was dit gebleken. ISAAC en ADLER hebben aangetoond, dat fijngesneden lever of leverpoeder geen dextrose uit laevulose vormt. Men moet dus aannemen, dat het een zeer gevoelige cellfunctie is, gebonden aan de intacte levercel.

MANN en MAGATH vermelden, dat hypoglycaemische verschijnselen bij honden, welker lever totaal geëxtirpeerd is, niet overwonnen worden door intraveneus toedienen van laevulose.

Over de vraag, of fructose in den darm in dextrose wordt omgezet, heerscht meningsverschil.

In 1931 hebben BOLLMAN en MANN een onderzoek gepubliceerd, waarin zij meedeelden, dat de bloedsuiker van honden, waarbij totale leverextirpatie was verricht, op voldoende hoogte bleef, om het optreden van hypoglycaemische verschijnselen tegen te gaan, wanneer fructose werd toegediend; maar was ook de darm geëxtirpeerd, dan kreeg het dier hypoglycaemische krampen. Hieruit besluiten BOLLMAN en MANN, dat de darm ook een orgaan is, waar fructose in dextrose wordt omgezet.

BURGET en MOORE en LLOYD echter hebben niet kunnen bevestigen, dat fructose in het darmslijmvlies omgezet wordt in glycose. Zij hebben geen glycosevorming gezien in een afgesloten gedeelte van het ileum, van een normalen hond, en evenmin in geïsoleerde darmsegmenten in RINGERS vloeistof. Verder toonden zij laevulose in de mesenteriaalvenen aan, terwijl dit niet aanwezig was in bloed, uit het hart genomen. Toch sluit dit niet uit, dat een gedeelte der fructose omgezet wordt.

Tot een bevredigende oplossing is men echter nog niet gekomen.

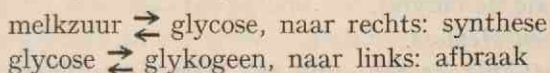
ISAAC heeft in zijn publicatie: „Theoretisches und Klinisches zur Stellung der Laevulose im Stoffwechsel” het vraagstuk laevulose-dextrose uitvoerig beschreven, ook in verband met de afbraak-processen. Hij meent, dat uit de al gemakkelijker dan dextrose aan te grijpen laevulose een nog lichter te assimileeren tusschenstof ontstaat, de door NEUBERG en WOHL veronderstelde enolvorm. Hij geeft hiervoor het volgende schema:



Men mag nu aannemen, dat het evenwicht laevulose $\rightleftharpoons$ dextrose gemakkelijker in de richting van dextrose verschoven wordt dan omgekeerd, omdat het evenwicht laevulose-enolvorm ten gunste van den laatsten en weer enolvorm-dextrose ten gunste van dextrose verschoven wordt. Zoodat de combinatie van deze systemen laat zien, dat de afbraak-processen en glykogeën-synthesen gemakkelijker uitgaan van laevulose dan van dextrose, hetgeen met de feiten overeenkomt.

Bij het normale celleven nu is het evenwicht constant. Onder pathologische omstandigheden ziet men echter een karakteristieke verschuiving.

Bij diabetes zijn er 2 dingen verschoven en wel:



Het komt er dus op neer, dat er een sterke rechtsverschuiving is van enolvorm $\rightleftharpoons$ dextrose.

Zooals wij reeds eerder mededeelden, beschrijft ISAAC een patient met een middelzware diabetes, bij wien het bloedsuikergehalte na 50 gr. laevulose steeg van 1.73 $\frac{0}{100}$ tot 2.98 $\frac{0}{100}$, waarvan slechts 0.25 $\frac{0}{100}$ laevulose was. Er is dus volgens hem vrijwel een normale omzetting laevulose-dextrose en men zou kunnen aannemen, dat de pathologische prikkels nu door verlichting der antagonistische functies tegengegaan kunnen worden en bij diabetes de makkelijker aan te grijpen laevulose een nuttig effect zou hebben.

Immers, de onderzoekingen van EMBDEN en ISAAC leerden, dat de lever van honden met een pancreas-diabetes, in tegenstelling met een „hongerlever” van normale dieren, dextrose niet tot melkzuur omzet; daarentegen onder bepaalde omstandigheden laevulose wel, hoewel in geringere mate dan in de lever van normale honden, die gevast hebben.

De levers van dieren, die met phloridzine vergiftigd waren, toonden een overeenkomstig resultaat; alleen dat hier ook dextrose vaak tot melkzuur omgezet werd.

Toch zijn volgens ISAAC de melkzuur- en glykogeenvormende wegen eenigszins versperd bij het diabetisch organisme. Hierdoor ziet men na laevulose soms een hoog dextrose-gehalte van het bloed, hetgeen overeenkomt met de klinische ervaringen en hij besluit hieruit, dat „die Ueberlegenheit der Laevulose beim diabetischen Menschen doch nicht so gross ist wie man nach den experimentellen Befunden ursprünglich gehofft hatte”.

V. *Het respiratoire quotient.*

Het is algemeen bekend, dat het R.Q. na fructose veel sneller stijgt dan na een equivalente hoeveelheid dextrose. DEUEL deelt mede, dat na laevulose-toediening reeds na 10—20 minuten het maximum bereikt wordt, terwijl dit met glycose eerst na 45 minuten het geval was. BENEDICT toont eveneens aan, dat na laevulose-toediening het R.Q. sneller en hoger steeg dan na glycose. Hij meent, dat er een bijzonder licht verbrandbaar tusschenproduct moet ontstaan. Toch is de verklaring hiervan niet geheel duidelijk. Ook JOSLIN nam een dergelijke stijging waar. Bij diabetici ziet men hetzelfde: het R.Q. stijgt sterker na fructose dan na druivensuiker.

In 1894 reeds zagen WEINTRAUD en LAVES dit verschijnsel en verschillende onderzoekers hebben het verder ook bevestigd. Wij noemen slechts ROOT en BAKER en later CARPENTER en ROOT.

De uitkomsten van ons eigen onderzoek komen overeen met het bovengenoemde (zie de curves).

VI. *Laevulose en Acidose.*

GOLDBLATT heeft in 1925 een publicatie laten verschijnen, waarin hij vermeldt, dat 50 gr. galactose, mannose of lactose geen antiketogene werking hebben bij gezonden, die 40 uur gevast hebben, terwijl glycose, fructose en maltose een duidelijken invloed op de acetonurie hadden.

Ook bij diabetici wordt door sommigen een antiketogene werking waargenomen.

EMBDEN en ISAAC verklaren het als volgt: in de lever concurreeren twee gebeurtenissen: melkzuurvorming uit koolhydraten en diaceetvorming uit vetzuren; de eerste houdt de laatste binnen de perken, doch wanneer, zooals bij diabetes, de melkzuurvorming uit glycose gestoord is, zou de laatste de overhand krijgen en er een acidose ontstaan.

Uit de gemakkelijker aan te grijpen laevulose ontstaat tot op zekere hoogte wel melkzuur en de zgn. antiketogene werking berust volgens EMBDEN en ISAAC op de verdringing van de vetten uit de afbraakprocessen en niet, zooals NAUNYN en ROSENFELD aannamen, daarop dat door de oxydatie der suikers de energie der verbrandingsprocessen steeg.

JOSLIN zag geen duidelijke antiketogene werking van laevulose.

Hij vermeldt, dat in een of twee gevallen na het gebruik van laevulose zich een lichte acidose ontwikkelde, doch dit is waarschijnlijk hieraan te wijten, dat het insuline gedurende de dagen van het experiment weggelaten was. In de andere gevallen bleef de ammoniakuitscheiding tijdens de laevulose-toediening constant.

Tenslotte hebben EPPINGER en FALTA aangetoond, dat na laevulose-toediening de pathologisch gestegen eiwitafbraak van den diabeticus nagenoeg tot den norm teruggebracht wordt en zij besluiten hieruit, dat het diabetisch organisme laevulose ook werkelijk verbrandt.

BRASCH toonde een analoge eiwitsparende werking aan van galactose bij honden, die met phloridzine vergiftigd waren.

VII. Uitscheiding.

In het voorgaande hebben wij op verschillende plaatsen vermeld, dat na groote dosis fructose deze stof in de urine kan verschijnen. Bij gezonden zag MORITZ voor het eerst een alimentaire laevulosurie; VON NOORDEN zag na 150 gr. laevulose dit in de urine verschijnen. BOHLAND nam het echter niet waar na 100—200 gr. vruchtensuiker.

Wanneer de diabeticus na nuttigen van laevulose met vermeerderde suikeruitscheiding reageert, is dit meestal in den vorm van glycosurie. Dit hadden reeds LOBRY DE BRUIN en VAN ECKENSTEIN waargenomen.

Zooals wij vroeger reeds zagen, vermeldt MINKOWSKI, dat na een groote dosis laevulose naast glycose ook een weinig laevulose in de urine kan verschijnen.

HOFMEISTER, WORM-MÜLLER, LUSK, VOIT zagen alleen glucosurie. (LUSK zag bij een diabetes-patient van amyllum 85 % en van laevulose 80 % als glycose in de urine verschijnen.) HAYCRAFT ziet in eenige acute gevallen van diabetes ook een gedeelte als laevulose in de urine verschijnen. FOLIN en BERGLUND zagen noch bij normalen, noch bij diabetici laevulosurie. FALTA zag in nagenoeg al zijn gevallen eveneens uitsluitend dextrose in de urine verschijnen, doch bij een pancreaslooze hond zag hij — evenals MINKOWSKI — laevulosurie.

Wij hebben bij onze patienten de suikeruitscheiding veelvuldig titrimetrisch en colorimetrisch bepaald en vonden steeds vrijwel overeenkomende waarden.

De reactie van SELIWANOFF, die wij uitvoerden, hoewel wij deze niet als een zeer betrouwbare reactie beschouwen, was steeds negatief.

e. Litteratuur over voeding met laevulose

Uit het voorgaande is gebleken, dat laevulose ook voor den diabeticus vele goede eigenschappen bezit en men zou verwachten, dat het in het diabetes-dieet gebruikt kan worden. Tot op zekere hoogte is dit ook het geval, doch een goed vervangmiddel voor glyucose is fructose zeker niet gebleken te zijn, daar, zooals wij uit het volgende zullen zien, de suikeruitscheiding niet onbeïnvloed blijft en in sommige gevallen reeds den dag van toediening vermeerderd.

Voor wij hieruit verdere conclusies trekken, willen wij de experimenten van een aantal onderzoekers en tenslotte onze eigen resultaten laten volgen:

De onderzoekingen van KÜLZ hadden de belangstelling voor laevulose in het leven geroepen. Hij zag noch na laevulose, noch na inuline een vermeerderde suikeruitscheiding optreden, en beval daarom de laevulose warm in de diabetes-voeding aan, vooral ook het inuline.

BUNGE schrijft in zijn leerboek in 1889, dat patienten met suikerziekte, welke „meestal een ziekte der rijken is”, zich met linksdraaiende koolhydraten de laatste dagen zonder bezwaar kunnen „verzoeten”, doch in een der volgende uitgaven heeft hij dit standpunt reeds verlaten en zegt hij, dat in het algemeen de linksdraaiende suiker wel in het organisme verdwijnt, doch in sommige gevallen ziet men in de urine een, hoewel in geringere hoeveelheid, rechtsdraaiende suiker verschijnen.

WORM-MÜLLER is de eerste geweest, die ging twijfelen aan de onschadelijkheid van laevulose. Hij geeft zijn patienten niet alleen laevulose, doch een mengsel van laevulose en dextrose in den vorm van invertsuiker. In de urine verschijnt alleen glyucose, waarvan hij meent, dat deze afkomstig is van de opgenomen glyucose. Laevulosurie werd niet aangetoond. Hij overweegt een oogenblik, daar de uitscheiding belangrijk is, of ook niet de laevulose invloed heeft op de glycosurie. Een patiënt scheidde na, 29 gr. dextrose en 21 gr. laevulose 3.63 gr. suiker uit; een andere na 12.5 gr. dextrose en 39 gr. laevulose, 0.81 gr. en na 27 gr. dextrose en 84 gr. laevulose zelfs 8.73 gr. glyucose. Hij zegt dan: „Der Unterschied ist so bedeutend, dasz man möglicherweise versucht gewesen wäre anzunehmen die Lävulose hätte ihren Einfluss in der einen oder anderen Richtung geltend gemacht, wenn nicht die Erfahrung bewiesen hätte, dasz, Diabetiker bisweilen nach Genuss von Traubenzucker allein ähnliche Quantitäten ausscheiden, während sie andererseits 100—130 gr. Lävulose verzehren können ohne dasz nachweisbare Traubenzuckermengung im arn Haufreten (KÜLZ)”.

Bij WORM-MÜLLER komt dus een oogenblik twijfel op, of laevulose

geen glycosurie geeft, doch uit zijn proeven zijn geen conclusies hierover te trekken, daar hij met mengsels gewerkt heeft.

NAUNYN waarschuwt ook tegen het invoeren van laevulose in de diabetes-therapie, daar hij zich overtuigd heeft van de schadelijke werking, daar laevulose, een hoewel geringe, glycosurie veroorzaakt of vermeerdering van een bestaande suikeruitscheiding.

KLEMPERER meent, dat tot 50 gr. laevulose per dag geassimileerd kan worden en noemt inuline geheel onschadelijk.

LEYDEN deelt zijn ervaring over het toedienen van laevulose mede op een congres te Berlijn en zegt, dat dit koolhydraat beter benut wordt dan rietsuiker en andere gewone koolhydraten. Het nuttig effect wordt volgens hem in tegenstelling met rietsuiker bij langer gebruik grooter. Een gering deel wordt echter onbenut uitgescheiden. Er wordt dan alleen glyucose uitgescheiden.

BORCHARDT en FINKELSTEIN geven een patient drie dagen achtereen 100 gr. laevulose, daarna 4 dagen melksuiker en vervolgens 4 dagen druivensuiker. De laevulose gaf een verhoogde glycosurie en wel slechts weinig meer dan uitgescheiden werd na een gelijke hoeveelheid dextrose. Deze schrijvers merken tevens nog op, dat bij hun patient de eiwitsparende werking van de glyucose precies dezelfde was als van de gemakkelijker te assimileeren laevulose.

JOHN BERRY HAYCRAFT beschrijft van een groote reeks proeven, die hij bij lijders aan suikerziekte gedaan heeft en waarbij hij hun een constant dieet gaf met zoo beperkt mogelijk koolhydraten, drie gevallen. In afwisselende periodes van elk drie dagen, kregen de patienten 55 gr. laevulose toegediend in 6 doses. De glycosurie werd titrimetrisch en polarimetrisch bepaald. Het eerste geval betrof een jongen man, die sinds kort ziek was. Hij kreeg driemaal drie dagen laevulose; de glycosurie bleek hierna vermeerderd te zijn. De waarden, die titrimetrisch verkregen waren, waren wat hooger dan de polarimetrische, hetwelk HAYCRAFT verklaarde, dat niet alleen glyucose, doch tevens laevulose wordt uitgescheiden. De patienten, die hij beschrijft, scheiden buitengewoon veel suiker uit; per drie dagen gemiddeld 825 gr., wanneer géén, 933 gr., wanneer wél laevulose wordt toegediend. Dezelfde resultaten publiceert hij over een tweede patient, met eveneens een acute diabetes. In het derde geval beschrijft HAYCRAFT een suikerzieke van wat ouderen leeftijd, die reeds lang aan de ziekte leed. Bij dezen patient werd geen

vermeerdering der glycosurie waargenomen. Zoodat HAYCRAFT concludeert, dat een patiënt met een chronische diabetes 50 gr. laevulose, of zelfs meer, per dag kan verbranden. Tenslotte beschrijft hij enkele proeven met konijnen, waarbij hij aantoonst, dat laevulose in glykogeen wordt omgezet. Lang is hier de laevulose dus niet toegediend.

PALMA beschrijft 5 gevallen, waarbij hij na 100 gr. laevulose de glycosurie zag vermeerderen: gemiddeld 60 % werd als glycose en 8 % als laevulose uitgescheiden. HAYCRAFT geeft overeenkomstige resultaten: volgens hem wordt 59 % als glycose uitgescheiden en 5 % als laevulose.

Evenmin heeft SOCIN laevulose langen tijd toegediend. FALTA, en met hem vele anderen, noemt juist de belangrijke onderzoeken van SOCIN, die aantoonen, dat in gevallen, waar laevulose goed verdragen wordt, *langer* toedienen tot geleidelijk vermeerderende glycosurie voert. SOCIN beschrijft in zijn proefschrift „Wie verhalten sich Diabetiker Lävulose- und Milchzuckerzufuhr gegenüber?“, drie patienten, die met groote hoeveelheden suiker in de urine werden opgenomen en pas na langen tijd bij streng doorgevoerd dieet suikervrij waren geworden. Deze patienten mogen dus tot de zware gevallen van suikerziekte gerekend worden. SOCIN memoreert de publicatie van WEINTRAUD, die overeenkomstige resultaten kreeg. De patienten van SOCIN kregen een karig dieet met zeer weinig koolhydraten; de koolhydraten, die hij aan de voeding toevoegde, werden in chemisch zuiveren vorm gegeven. Alleen de inuline werd in den vorm van topinambour toegediend. Met nadruk wijst hij erop, dat slechts dextrose werd uitgescheiden. De toegevoegde koolhydraten werden in 3 porties, bij de maaltijden, genuttigd; zij werden deels opgelost in dranken, deels gemengd met de groentes. De eerste patient kreeg drie dagen topinambour, overeenkomende met resp. 125, 116 en 83 gr. laevulose per dag. Reeds den tweeden dag trad glycosurie op en deze duurde nog twee dagen na het toedienen der laevulose; de glycosurie was echter niet sterk, de stikstof-uitscheiding bleef constant. De volgende 9 dagen was patient weer suikervrij, behalve twee, niet opeenvolgende, dagen, waarop geringe glycosurie werd waargenomen. De tolerantie zou dus toch iets geschaad zijn. Daarna werd voor de tweede maal topinambour toegediend en wel overeenkomend met 121 gr. laevulose per dag. Ditmaal bleek de tolerantie hooger te zijn. Wel trad den derden en vierden dag een zeer lichte glycosurie op, doch deze verdween weer. Tien dagen werd dit koolhydraat toegediend; na den 8sten dag trad glycosurie op, die nog vermeerderde na weglaten van het topinambour. Na 5 dagen verminderde deze wel, doch steeds werd een wisselende hoeveelheid suiker in de urine aangetoond, dit duurde ruim 10 dagen, daarna bevatte de urine geen suiker meer.

De tweede patient kreeg een dag 100 gr., den tweeden dag nog 10 gr. laevulose. Hij reageerde direct en scheidde reeds denzelfden dag suiker uit; deze uitscheiding hield daarna nog 4 dagen aan, de patient bleek dus zeer intolerant voor laevulose te zijn. Toch bedroeg ook hier, minder trouwens dan bij SOCINS eersten patient, de glycosurie hoogstens 10 gr. Een tweede periode, waarbij gedurende 4 dagen nu 50 gr. laevulose werd toegediend, leverde hetzelfde resultaat op: reeds den eersten dag trad glycosurie op, maximaal thans slechts 5 gr., de 5 volgende dagen werden ook hier, hoewel slechts zeer geringe hoeveelheden suiker uitgescheiden. Daarna verdween de glycosurie weer.

Tenslotte kreeg de derde patient eveneens slechts voor korten tijd laevulose aan zijn dieet toegevoegd en wel 3 dagen. Ook hier trad dadelijk glycosurie op, na resp. 50, 75 en 50 gr. laevulose, om den dag na het staken der laevulose, te verdwijnen.

In zijn conclusies zegt SOCIN, dat laevulose in voldoende groote hoeveelheid toegevoegd, denzelfden dag reeds glycosurie doet optreden. Bij kleinere dosis ziet men dit verschijnsel pas na langer voortgezet toedienen. Hij zegt: „Es unterliegt wohl keinen Zweifel, dass sie (Lävulose und Milchzucker) es stets thun werden, wenn man nur mit der Eingabe genügend grosser Dosen, genügend lange Zeit fortfährt". Verdere bevestigende proeven voor deze meening heeft hij niet beschreven.

WEINTRAUD gaf een patient 4 dagen resp. 50, 75, 75, 50 gr. laevulose, den derden en vierden dag trad suikeruitscheiding op, 4.2 en 10.8 gr., na weglaten van het koolhydraat bevatte de urine geen suiker meer. Een tweede patient kreeg 2 dagen 100 gr. laevulose, den eersten dag verscheen er 2.4, den tweeden dag 4.5 gr. glycosurie in de urine. Na het staken bevatte de urine nog 3 dagen suiker, daarna was de reductie in de urine weer negatief. Een gedurende 4 dagen voortgezette toediening van 50 gr. laevulose had op den tweeden dag laevulosurie tengevolge, die na het staken nog enkele dagen aanhield, daarna weer verdween.

BOHLAND beschrijft twee lijders aan suikerziekte, waarvan de een aan een zwaren vorm leed, terwijl de andere een lichte diabetes had. De eerste patient kreeg 40 gr. laevulose per dag, over den dag verdeeld. Glycosurie volgde direct, zelfs trad reeds na 10 gr. laevulose vermeerderde glycosurie op. De tweede patient verdroeg 40 gr. laevulose, doch toen hij den volgende dag 50 gr. kreeg, verscheen ook hier meer suiker in de urine. De tolerantie van den diabeticus voor laevulose is dus gering en BOHLAND zegt, dat dit koolhydraat helaas geen groot nut voor den lijder aan suikerziekte heeft. Hij vermeldt verder, dat diabetici, evenals gezonden, zich verschillend ten opzichte van laevulose gedragen. Hij memoreert, dat MORITZ voor het eerst de alimentaire laevulosurie bij gezonden zag,

Hij beschrijft tot staving van zijn bovengenoemd gezegde twee gezonde mannen, die na 100 tot 200 gr. laevulose geen laevulosurie kregen, terwijl VON NOORDEN dit wel waarnam na 150 gr. laevulose.

SCHLESINGER vermeldt in zijn stuk „Ueber einige ursächliche Bedingungen für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie” o.a., een diabeticus, die na een enkele gift van 100 gr. laevulose, dextrose uitscheidt, wat 2 dagen aanhield na staken der laevulose-toediening.

FALTA en GIGON vermelden een geval van lichte diabetes, dat SCHLESINGER heeft waargenomen. Deze had het niet gepubliceerd, doch de resultaten heeft hij aan deze onderzoekers medegedeeld. Daarbij trad geen groot onderscheid aan den dag tusschen laevulose en dextrose. Deze patient was met 150 gr. brood suikervrij, 100 gr. dextrose extra veroorzaakte 15 gr. suiker meer in de urine en 100 gr. laevulose 0.25 gr. dextrose en 0.43 gr. laevulose.

LEO SCHWARZ beschrijft een 53-jarigen diabeticus met tuberculose, die met beperking der koolhydraten suikervrij was. Deze patient kreeg 20 gr. laevulose. In de urine, die 2 uren later geloosd werd, werd linksdraaiing waargenomen en de reactie van SELIWANOFF was positief. De volgende portie urine bevatte geen suiker meer. Deze patient kreeg 2 dagen later 20 gr. glycose, de urine vertoonde hierna geen spoor suiker.

Een tweede eveneens suikervrije patient wordt beschreven, die 20 gr. laevulose kreeg en dit zonder eenige suikeruitscheiding verdroeg, terwijl 20 gr. glycose voorbijgaande suikeruitscheiding gaf. SCHWARZ zegt dan ook in zijn conclusie, dat laevulose niet voor alle diabetesgevallen gemakkelijker te assimileeren is dan dextrose en dat het gezegde van NAUNYN: „dasz beim Diabetischem der Verbrauch der Glykose in viel höherem Masse gestört ist wie die der Laevulose”, niet zonder meer aangenomen kan worden.

LION beschrijft in een publicatie, waarin hij evenals SCHWARZ over het gelijktijdig voorkomen van vruchtensuiker en druivensuiker in de urine schrijft, een diabeticus, die 100 gr. dextrose 's ochtends kreeg. Hierna trad sterke glycosurie op, drie dagen later werd hem, eveneens in nuchteren toestand, 100 gr. laevulose toegediend, er volgde laevulosurie. Weer twee dagen later kreeg deze patient 50 gr. dextrose en 50 gr. laevulose, er resulteerde een linksdraaiing, dus geen optisch inactief mengsel; hieruit besluit LION, dat de patient zeer intolerant voor laevulose was, en dit werd door een volgende proef bevestigd, waarbij hij na 60 gr. laevulose een duidelijke laevulosurie vertoonde, terwijl 60 gr. dextrose geassimileerd werd en niet in de urine verscheen. Tenslotte kreeg de patient ongeveer een maand later opnieuw 100 gr. dextrose;

er volgde geen glycosurie. Volgens LION zou het assimilatie-vermogen voor glycosurie dus zeer veel verbeterd zijn. Toen den volgenden dag 100 gr. laevulose werd toegediend, reduceerde de urine, giste, de reactie van SELIWANOFF was zwak positief, de urine was optisch in actief. Laevulose werd dus voor een deel als glycosurie uitgescheiden.

MANDEL en LUSK beschrijven een diabetes-patient, lijdende aan een zwaren vorm, waarbij $D:N = 3.65$, die gedurende 3 dagen laevulose toegediend kreeg; den eersten dag 50 gr. 's middags, de beide volgende dagen 100 gr. in twee gelijke porties. Het bleek, dat den eersten dag ongeveer 40 gr., den tweeden en derden resp. 72 en 78 gr. meer dextrose in de urine werd aangetoond, dus 80 % der laevulose wordt onbenut als dextrose weer uitgescheiden. MANDEL en LUSK meenen, dat een dergelijke geringe suikerverbranding zonder eenige waarde is. Van toegediende havervlokken verscheen 85 % als dextrose in de urine.

NEUBAUER wordt eveneens in de litteratuur aangehaald, doch hij beschrijft in de aangegeven publicatie een geval van zuivere laevulosurie, waarbij dus na laevulose-toediening deze in de urine werd uitgescheiden, en een tweede geval van gemengde melliturie, waarbij hij een assimilatie-grens opmerkte, die voor de dextrose lag tusschen 15 en 25 gr., terwijl 50 gr. laevulose nog zoo goed als geheel verbrand werd. De glycosurie werd voor een deel als fructose uitgescheiden. Voor de door ons genoemde vraag heeft deze publicatie dus eigenlijk geen belang.

VON NOORDEN kant zich zeer scherp tegen het gebruik van laevulose bij diabetes en zegt het volgende: „*Vereinzelte Gaben ansehnlicher Höhe* werden von *Leichtdiabetikern* gut und ohne Nachteil vertragen; wieviel lässt sich nicht allgemeingültig sagen, es hängt von der Lage des Einzelfalles ab. Mit dieser Erkenntnis ist therapeutisch nicht viel anzufangen. Es lohnt sich kaum, umständliche Prüfungen durchzuführen, nur um *Leichtdiabetikern* gelegentlich eine grössere Menge Lävulose, etwa 50-80 gr., gestatten zu dürfen.

Regelmässige, längere Zeit fortgesetzte grössere Gaben von Lävulose schaden auch dem *Leichtdiabetiker*; um wieviel weniger den Einzelfall nicht vorauszusagen, dürfte auch von Zusammensetzung der Gesamtkost abhängen. Jedenfalls ist das Verhältnis bei weitem nicht so günstig wie bei vereinzelt Gaben. Die Praxis ist mit Recht *nicht* dazu übergegangen, Lävulose in grösseren Mengen den Diabetikern freizugeben. Die Warnung von *längerem* Gebrauch gründet sich namentlich auf die klinischen Versuche von C. A. SOCIN, J. B. HAYCRAFT, K. BOHLAND, P. PALMA, C. VON NOORDEN.

Lävulose in kleineren Mengen (etwa 10—20 gr. am Tage) kann man in leichtesten Fällen, d.h. da, wo etwa 150 gr. Weiszbrot und mehr glatt

vertragen werden, anstandslos bewilligen. Man verwendet sie dann am besten zur Herstellung süßer Mehlspeisen, Obstgerichte, Limonaden, Kakao (die Stollwercksche Lävulose-Schokolade enthält 50 % Lävulose!).

Bei *Leichtdiabetikern*, die weniger als 150 gr. Weiszbrot vertragen, sollte man Lävulose als Süßmittel völlig beiseite schieben.

Dagegen darf man hier von der günstigen Eigenschaft der Lävulose auf die Art Gebrauch machen, dass mehr Obst erlaubt wird, als man nach Massgabe seines Gesamtkohlenhydratgehaltes gestatten wurden. Damit wird die ganze Kost der Diabetiker auf ein viel erträglicher Stufe gehoben, was durch Verwendung von Lävulose zum Süßen durchaus nicht der Fall ist. Immerhin sehen wir, dass Ausnahmen vorkommen, und dass auch *einzelne* Leichtdiabetiker Obst auffallend schlecht vertragen.

Bei *mittelschwerem und schwerem Diabetes* unterscheidet sich die Bekömmlichkeit der Lävulose auf die Dauer kaum nennenswert von der der Stärke und anderer Zuckerarten. Aus den früher erwähnten klinischen Arbeiten geht dies deutlich hervor, und wir selbst haben uns immer aufs neue davon überzeugt. Nur bei sehr kleinen Mengen (10—15 gr.) sieht man gewisse Unterschiede. Wenn man hiervon Gebrauch machen will und darf, mehre man das Obst! W. FALTA sah einige Male bei Schwerdiabetikern die Gesamte Lävulosezulage im Harn als Dextrose wiedererscheinen. Wir haben im Laufe der Jahre zahlreiche solcher Prüfungen vorgenommen; für fortlaufende Lävulosefütterung trifft FALTA's Angabe oftmals zu; bei gelegentlichen Einzelgaben verschwand aber stets, auch beim Schwerdiabetiker, ein ansehnliches Teil der Lävulose im Körper".

In 1893 beschrijft VON NOORDEN een geval van een vrouw met een zwaren diabetes. Zij scheidde van 6 tot 10 uur 's morgens in nuchteren toestand gewoonlijk 28—35 gr. suiker uit. Zij kreeg nu om 6 uur 100 gr. laevulose, tot 10 uur werd thans 48 gr. suiker in de urine aangetoond; toen zij eenige dagen later op denzelfden tijd 100 gr. glycose kreeg, werd tot 10 uur 72 gr. suiker uitgescheiden. In 1907 beschrijft VON NOORDEN een 28-jarigen patient, die 2 jaar na het door hem gepubliceerde onderzoek aan een coma diabeticum stierf. Dit voorbeeld dient om te bewijzen, dat bij langer voortgezette laevulose-toediening de tolerantie vermindert: deze patiente kreeg bij een bepaald, streng gehouden dieet resp. brood, glycose en laevulose toegevoegd. Drie dagen werd een vrij constante glycosurie waargenomen en wel 18, 21 en 17 gr. per dag. Daarna kreeg zij 4 dagen 100 gr. roggebrood. De glycosurie nam belangrijk toe tot 56 gr.; hieraan aansluitend kreeg de patiente 50 gr. glycose bij haar dieet gedurende 6 dagen. De glycosurie steeg den tweeden dag tot 58 gr., daalde daarna tot 32 gr. De 5 volgende dagen kreeg patiente 50 gr. laevulose; de eerste 2 dagen was de glycosurie iets minder: 28 en 30 gr. en steeg daarna tot 43 gr. Ook werd den derden dag een lichte laevulosurie waargenomen. Den vijfden dag bevatte de urine 8 gr. laevulose. De proef

is hierna gestaakt. Het is dus ook hier duidelijk, dat de mogelijkheid om uit laevulose glykogene te maken, bij een lijder aan een zwaren vorm van suikerziekte spoedig kleiner wordt en uitgeput raakt.

FALTA en GIGON publiceerden een geval van een patient, lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte, die 's morgens aan het ontbijt 50 gr. laevulose toegevoegd krijgt. Er treedt een buitengewoon sterk vermeerderde suikeruitscheiding op, zelfs is de hoeveelheid glycose, die meer uitgescheiden wordt, grooter dan de opgenomen hoeveelheid laevulose. Den volgenden dag is de suikeruitscheiding nog sterk vermeerderd, zoodat den derden dag na het toedienen van de laevulose het aantal koolhydraten verminderd wordt en zelfs den vierden dag nog eens een dieetbeperking doorgevoerd moet worden. Daarna daalt de glycosurie. Ongeveer 4 weken later, toen de patient, wat zijn suikerziekte betreft, in een veel beteren toestand was dan bij de eerste proef, werd nog eens 50 gr. laevulose bij het ontbijt toegediend, doch weer trad onmiddellijk een vermeerderde glycosurie op, hoewel in veel minder sterke mate. Den dag na het toedienen neemt deze nog toe, den derden en vierden dag erna bedraagt deze ongeveer evenveel als op den dag, waarop patient de 50 gr. laevulose kreeg, om de volgende dagen te gaan dalen. De reactie van SELIWANOFF in de urine was positief, doch er konden slechts zeer kleine hoeveelheden laevulose uitgescheiden zijn, daar de suikerwaarden titrimetrisch en polarimetrisch verkregen, vrijwel overeenkwamen.

Verder worden er nog 4 gevallen beschreven, waarbij verschillende koolhydraten één dag worden toegediend. Twee lichte gevallen, waarbij laevulose en dextrose zich vrijwel hetzelfde gedragen en beide slechts met geringe vermeerderde suikeruitscheiding reageeren (70—100 gr. werd toegediend), een zwaar geval dat overvloedig suiker uitscheidt na 70 gr. dextrose en 70 gr. laevulose, na laevulose slechts iets minder, en tenslotte een vierde patient, bij wien de meerdere suikeruitscheiding den toevoer van 50 gr. verre overtreft. Ook hier verhouden zich laevulose en dextrose ongeveer hetzelfde.

FALTA en GIGON meenen, dat het meerendeel der lijders aan suikerziekte zich ongeveer gelijk gedragen ten opzichte van laevulose en dextrose.

Op te merken valt, dat deze eerste en laatste waarneming in tegenspraak is met de door KÜLZ en later voornamelijk door TROYE geuite meening, dat een eenmaal toegediende vermeerdering van koolhydraten niet direct een verminderde tolerantie veroorzaakt, en dat ook ernstige diabetes-lijders bij een grooten toevoer toch nog belangrijke hoeveelheden kunnen assimileeren.

STÄUBLI beschrijft een experiment met laevulose, waarbij de laevulose

werd toegediend juist op een tijdstip, dat de koolhydraattoevoer aan de grens der „absolute tolerantie” was. Er werd eerst bij wijze van voorproef aan de maximale kost van 210 gr. brood en 150 gr. aardappelen, 5 gr. dextrose toegevoegd. Er volgde glycosurie van 1.5 gr. Niettegenstaande deze hoge koolhydraat-tolerantie, was de assimilatiegrens voor dextrose nog gering. Toen 25 gr. dextrose werd toegediend, verscheen 6 gr. in de urine. Er wordt dus van de opgenomen glycosurie ongeveer een vierde onverbrand uitgescheiden. Nu werden in twee porties van 50 gr., met een interval van drie uur, 100 gr. laevulose toegediend. De urine bevatte 6 gr. dextrose, de reactie van SELIWANOFF was negatief. Het scheen dus, dat de laevulose bijna geheel benut werd. Den volgende dag echter scheidde de patient met het dieet, waarmee hij van tevoren suikervrij was, 8 gr. suiker uit, den daaropvolgenden dag 9 gr. Ook na vermindering van het brood op 150 gr., daarna op 120 gr., werd de urine niet meer suikervrij. De laevulose heeft dus een blijvende beschadiging veroorzaakt en den patient uit het zorgvuldig verkregen evenwicht gebracht.

FALTA zegt in een latere publicatie, dat laevulose zich ten opzichte van andere koolhydraten gunstig onderscheidt, wat betreft het veroorzaken van glycosurie. In zware diabetes-gevallen loopen die verschillen in de koolhydraten echter dooreen en kan er een sterke glycosurie na toediening volgen. FALTA merkt op, dat haast altijd glycosurie in de urine verschijnt na laevulose-toediening, terwijl bij pancreasloze honden niet onbelangrijke hoeveelheden laevulose in de urine worden aangetoond.

BERNSTEIN, BOLAFFIO en VAN WESTENRIJK beschrijven een patient, ook weer lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte. Tijdens het coma, waarmee patient opgenomen werd, kreeg hij 100 gr. laevulose subcutaan, doch uit de glycosurie is, naar wij meenen, hier geen conclusie te trekken, daar ook andere koolhydraten gegeven werden. Hetzelfde geldt voor het toedienen van 100 gr. laevulose per os ongeveer een maand later, omdat het dieet steeds wisselde. In een derde periode, toen het dieet constant was, werd 3 dagen 100 gr. laevulose per os toegediend. Het quotient D : N bedraagt hierna 7,39, zoodat schrijvers hieruit geen gunstigen invloed van de laevulose concludeeren. Ook hier bleek zoowel na subcutanen als na peroralen toevoer geen laevulosurie te volgen. Alleen was den tweeden dag van de derde periode in de urine de reactie van SELIWANOFF zwak positief, doch de overige dagen ontbrak ze geheel. In zelfs de zwaarste gevallen is volgens hen de glykogenese uit laevulose intact, doch de laevulose heeft verder geen nuttig effect.

Tenslotte laten wij het resultaat van eigen onderzoek volgen. Wij

bespreken dit slechts kort, omdat dit het duidelijkst op de grafieken te zien is.

Nr. 5. v. D. H. R.

Een 52-jarige vrouw, lijdende aan een lichten vorm van suikerziekte. 50 gr. glycese, die aan haar dieet toegevoegd werd, veroorzaakte een geringe vermeerdering der glycosurie; laevulose deed dit nog minder en den 4en en 5en dag der laevulose-toediening nam de glycosurie geleidelijk af.

Nr. 6. DE J. N.

Een 60-jarige vrouw, een geval analoog aan Nr. 5 (zie bldz. 46), kreeg niet zooals deze patient sionon, doch fructose aan haar dieet toegevoegd. Het was een pat., lijdende aan een lichte diabetes, die na haar opname in de kliniek, proefdieet kreeg; met dit dieet verminderde de glycosurie snel. Na eenige dagen kreeg zij 50 gr. fructose aan haar dieet toegevoegd. De acetonurie verminderde wel, doch wat de suikeruitscheiding betreft is een duidelijk schadelijke invloed der fructose waar te nemen: men ziet de glycosurie toenemen. Vervolgens krijgt zij na het staken der fructose 50 gr. dextrose aan haar dieet toegevoegd, ter vergelijking met den invloed van fructose. De suikeruitscheiding neemt ook nu toe, om den dag na het staken der glycese-toevoer te verminderen.

De bloedsuikerwaarde daalt gedurende deze periode geleidelijk.

Nr. 7. DI. L.

Een meisje van 14 jaar, dat reeds geruimen tijd aan een zwaren vorm van diabetes lijdt, werd met een dreigend coma diabeticum opgenomen. Gedurende 10 dagen werd 50 gr. fructose aan haar dieet toegevoegd, de glycosurie vermeerderde, hoewel in geringe mate.

Nr. 13, S. v. R.: Curve 28.

Deze 54-jarige vrouw kon zonder insuline uit het ziekenhuis ontslagen worden, daar tijdens haar verblijf de tolerantie dermate gestegen was, dat de insuline-therapie gestaakt kon worden. Zij kreeg sionon, dextrose en fructose aan haar dieet toegevoegd. Gedurende 14 dagen werd 80 gr. fructose, over den dag verdeeld, haar toegediend. Er werd geen nadelige invloed van deze stof waargenomen, terwijl dextrose, dat haar den dag na het staken der laevulose werd toegediend, een duidelijke vermeerdering der glycosurie veroorzaakte.

Nr. 14, v. D. W.: Curve 25.

Een 62-jarige vrouw, die reeds jaren aan een zware diabetes leed, werd in de kliniek opgenomen met een coronairthrombose. Nadat zij in een

goede conditie gekomen was, werd ook aan haar dieet sionon, resp. fructose, toegevoegd. Gedurende 3 weken kreeg zij 70 gr. laevulose. Een schadelijke invloed werd niet waargenomen, behalve misschien enkele dagen.

Nr. 15, FL.: Curve 32.

Een 59-jarige kleermaker, met een middelzware diabetes, werd met klachten over moeilijk lopen, opgenomen. Hij was met een dieet van ongeveer 1950 cal., vrij goed in evenwicht. 80 gr. laevulose daags veroorzaakten een matige vermeerdering der glycosurie. Een even groote hoeveelheid glycosurie werkte nog nadeeliger en veroorzaakte een geleidelijk toenemende suikeruitscheiding, terwijl de vermeerdering der suikeruitscheiding na laevulose-toediening vrijwel constant was.

Nr. 16, v. M. B.: Curve 31.

Dit betreft een 59-jarige vrouw met een zware diabetes, die met een dieet van ongeveer 2100 cal. zich in een redelijke koolhydraatstofwisseling bevond. 80 gr. laevulose daags, veroorzaakten in dit geval slechts een geringe vermeerdering der glycosurie, na glycosurie-toediening werd een duidelijke, hoewel ook niet sterke vermeerdering der suikeruitscheiding waargenomen.

Nr. 17, ST.: Curve 28.

Deze 19-jarige jongen, lijdende aan een lichten vorm van suikerziekte, hebben wij geruimen tijd in de kliniek kunnen observeren. Zooals uit de grafiek blijkt, veroorzaakte laevulose, hem gedurende 4 weken achtereen toegediend, een matige glycosurie.

Bij langer toedienen werd deze niet sterker, doch bleef steeds constant. De glycosurie veroorzaakt door toediening van een even groote hoeveelheid dextrose, bleek die na laevulose-toediening verre te overtreffen.

Nr. 18, H.: Curve 26.

Dit geval en het volgende, laten een sterk nadeelige werking van fructose zien. Pat. H. is een 44-jarige vrouw, lijdende aan een middelzware diabetes, bij wie eigenlijk insulinetherapie ingesteld zou moeten worden, doch daar zij dit voorloopig weigert, zijn wij hier nog niet toe overgegaan. Werd fructose aan haar dieet toegevoegd, dan bleek de suikeruitscheiding te schommelen, steeg telkens enkele dagen hoger, om na 14 dagen zelfs een hoger maximum dan na dextrose-toediening te bereiken. Na het staken verminderde de glycosurie wel, doch hield nog eenigen tijd aan, in sterker mate dan vóór het experiment. Voor dextrose was deze pat. zeer intolerant.

Nr. 19, v. G.: Curve 41.

Een 26-jarige vrouw, met een middelzware diabetes, bevond zich met een dieet van ongeveer 2300 cal. in een goede suikerstofwisseling. Zij toont, evenals de vorige patiente, dat zij ongeveer even intolerant voor fructose is als voor dextrose. Reeds den eersten dag van toediening, treedt vermeerdering der suikeruitscheiding op.

Nr. 20, B.: Curve 29.

Een 13-jarige jongen, die lijdende is aan een zwaren vorm van suikerziekte, werd in coma diabeticum opgenomen. Nadat zijn dieet geregeld was, kreeg hij resp. sionon, dextrose en laevulose aan zijn dieet toegevoegd. Gebruik van 50 gr. dextrose vermeerderde de glycosurie slechts weinig, terwijl fructose deze sterker beïnvloedde; na 9 dagen is de suikeruitscheiding zelfs meer dan na glycosetoevoer.

De nuchtere bloedsuikerwaarde schommelde hier sterk. Toch kan men een stijging waarnemen tijdens de periode waarin fructose gegeven werd.

Nr. 21, HELD.: Curve 33.

Deze 5-jarige knaap lijdt aan een zwaren vorm van suikerziekte. Toediening van 50 gr. laevulose daags, laat den schadelijken invloed van deze stof zien. 30 gr. Laevulose blijkt minder nadeelig te zijn.

Samenvatting

Terwijl sommige onzer patienten, ook bij langere toediening (hieronder verstaan wij 2 tot 4 weken), geen nadeeligen invloed ondervonden, werd bij anderen een vermeerdering der glycosurie waargenomen. Ook de graad dezer vermeerderde suikeruitscheiding was bij de verschillende patienten buitengewoon wisselend.

Bij sommige patienten werd de suikeruitscheiding slechts weinig vermeerderd en deze vermeerdering bleek ook bij langer toedienen (4 weken) constant. De tolerantie nam dus niet nog meer af, zooals men in de litteratuur vermeld vindt. Een andere pat. vertoonde reeds na enkele dagen een sterk toenemende glycosurie, terwijl in een analoog geval de suikeruitscheiding na fructose-toediening sterke schommelingen vertoonde, om tenslotte (na 17 dagen), de glycosurie, veroorzaakt door een even groote hoeveelheid glycose, zelfs te overtreffen.

De schadelijke invloed van laevulose werd bij onze patienten meestal reeds na enkele dagen merkbaar, een sterk toenemende tolerantievermindering na langer gebruik van laevulose hebben wij niet waargenomen.

Wij herinneren aan onze opmerking, die wij bij de conclusie over het sorbiet gemaakt hebben, dat het zoo buitengewoon moeilijk is één, alles omvattend oordeel uit te spreken over de vraag, of laevulose als een onschadelijk vervangmiddel van suiker beschouwd mag worden. Men is

bij experimenten met diabetici afhankelijk van talrijke factoren, die niet te beïnvloeden zijn. Steeds worden wij weer in onze meening versterkt, dat ieder geval op zichzelf beoordeeld moet worden.

Toch kunnen wij ons, wat betreft de laevulose, in tegenstelling tot het sorbiet meer positief uitlaten. Immers enkelen bleken laevulose in het geheel niet te verdragen en dit reeds mag een reden zijn om deze stof als minder geschikt vervangmiddel voor suiker te beschouwen. Wij meenen dan ook de aan ons gestelde vraag of laevulose zonder bezwaar door den lijder aan suikerziekte genuttigd kan worden, ontkennend te moeten beantwoorden.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Nadat wij ons standpunt, den diabeteslijder geen genotmiddelen in den vorm van zoeternijen toe te staan, eenigszins gewijzigd hadden, gedwongen door de ondervinding, dat sommige diabetici er een te groote behoefte aan hebben, en als gevolg hiervan het dieetvoorschrift van den behandelenden arts niet opvolgen, hebben wij onze aandacht gewijd aan verschillende vervangmiddelen voor suiker, in het bijzonder aan sorbiet of sionon (zooals de handelsnaam, door I.G.-Farbenindustrie eraan gegeven, luidt) en aan laevulose (syn. fructose of druivensuiker).

De vraag, die ons eenigen tijd geleden gesteld werd, luidde: „Kunnen sionon en laevulose zonder bezwaar door den lijder aan suikerziekte als genotmiddel genuttigd worden?”

Dat deze vraag buitengewoon moeilijk te beantwoorden is, was te verwachten, immers het is bekend hoe verschillend in hun bijzonderheden de stoornissen in de stofwisseling bij verschillende lijders aan diabetes mellitus zijn.

Men is afhankelijk van zoo'n groot aantal factoren, dat een kort omschreven goed-, of afkeurend oordeel eigenlijk niet uit te spreken is.

Voor al moeilijkheden geven die lijders aan suikerziekte, waar suikeruitscheiding en nuchtere bloedsuiker reeds bij constant dieet groote schommelingen vertoonen.

Dit komt vooral voor bij kinderen, bij deze is echter de genoemde vraag juist van veel belang omdat het uit den aard der zaak moeilijk is kinderen zoetigheden te onthouden en deze zich slechts zelden kunnen beheerschen.

Achtereenvolgens hebben wij verschillende koolhydraten in hun beteekenis voor de voeding van den lijder aan suikerziekte besproken en hun bruikbaarheid als vervangmiddel voor suiker. Enkele hiervan hebben korter of langer de belangstelling in verband met de diabetesvoeding genoten. Wij noemen dioxyceton of oxanthine (een triose) en hediosiet (een heptose), welke stoffen echter geen blijvende waarde bleken te bezitten, omdat de smaak op den duur niet aangenaam werd gevonden. Hediosiet vooral heeft niet beantwoord aan de verwachtingen, die men ervan had. Oxanthine heeft slechts nog medicamenteuze beteekenis.

De andere koolhydraten komen voorloopig niet in aanmerking als vervangmiddel voor suiker, behalve het polysaccharide inuline, wat

vrij goed verdragen wordt; er is niets tegen inuline in kleine hoeveelheden aan het dieet toe te voegen en dan voornamelijk in den vorm van inulinehoudende groentes. Men bedenke echter, dat zoo nu en dan onaangename bijwerkingen o.a. diarrhee en tenesmi worden waargenomen na het nuttigen van inuline. Volgens sommige onderzoekers zou het slechts voor een klein deel worden benut.

Vervolgens hebben wij een oogenblik stil gestaan bij een nieuw vervangmiddel voor meel, het z.g. Tresfarin, hoewel dit eigenlijk niet van direct belang is voor de door ons gestelde vraag: welke stoffen onschadelijke zoetstoffen zijn. Tresfarin heeft echter reeds thans zoo'n groote belangstelling gekregen, ook in ons land, dat wij goed meenden te doen het te bespreken.

Tresfarin is een in de zaden en vooral in de kiemen dier zaden van sommige peulvruchten voorkomende „meel”soort, die dezelfde goede eigenschappen zou bezitten voor het bereiden van allerlei spijsen, vooral brood, als tarwemeel, alleen met dit groote verschil, dat het geen koolhydraten bevat, doch eiwit, hetwelk door den lijder aan suikerziekte uitstekend verdragen zou worden.

Een eigen oordeel kunnen wij voorloopig hier nog niet over dit voedingsmiddel uitspreken, daar wij er nog geen voldoende ervaring over hebben. Uitvoerige onderzoekingen zijn hierover verricht door KORANYI en zijn medewerkers; zij meenen hierin een goed vervangmiddel voor amyllum, — het voornaamste bestanddeel van de gebruikelijke meelsoorten, — gevonden te hebben.

Enkele woorden hebben wij gewijd aan de alcoholen in hun belang voor de voeding van den diabeteslijder. De alcoholen, afgeleid van de zeswaardige koolhydraten zijn niet van practische beteekenis voor de voeding, behalve het sorbiet, hetwelk wij uitvoeriger bestudeerd hebben.

De gewone gebruikelijke aethylalcohol (C_2H_5OH) wordt door den diabeticus vrij goed verdragen en is in kleine quantiteiten een kostbare aanvulling in de voorziening der calorieënbehoefte.

Over de caramels en anhydrosuikers is een uitgebreide litteratuur ontstaan. Deze zijn echter door hun ongewenschte bijwerkingen en wegens de op den duur niet aangename smaak uit de diabetesvoeding verdwenen. Een duidelijk nadeeligen invloed op de suikerstofwisseling werd echter door deze stoffen niet veroorzaakt.

Tenslotte hebben wij uitvoeriger stilgestaan bij het reeds genoemde sorbiet of sionon, en bij de laevulose.

Sionon is een zeswaardige alcohol. Het is een wit kristallijn poeder met aangenaam zoeten smaak, dat zeer goed bij het bereiden van ver-

schillende spijsen gebruikt kan worden, zonder dat veranderingen van de stof optreden. Voor zoover onze ervaring strekt, werd sionon door de patienten gaarne genomen, onaangename bijwerkingen werden door ons slechts zelden waargenomen, en dan nog meest, wanneer groote hoeveelheden ineens op de nuchtere maag werden genuttigd. Deze resultaten werden door verschillende onderzoekers eveneens waargenomen.

In de intermediaire stofwisseling speelt het sionon, zoowel bij den gezonde als bij den suikerzieke, een nuttige rol. Het wordt als glykogeen gedeponeerd, heeft een, zij het ook geringe, anti-ketogene werking en veroorzaakt bij den diabeticus meestal geen pathologische hyperglycaemie mits geen grootere hoeveelheid dan 50 gr. gebruikt is. Sommige lijdens reageeren echter wel met een ziekelijke vermeerdering van het bloed-suikergehalte, doch dan toch nog meestal in veel geringer mate dan na een gelijke hoeveelheid glyucose wordt waargenomen. Sorbiet wordt langzamer geresorbeerd dan glyucose, waaraan wij de uiterst geringe invloed bij hypoglycaemieën meenen te moeten toeschrijven; hypoglycaemische verschijnselen verdwijnen niet na het toedienen van sorbiet.

Wordt sionon gedurende langeren tijd in kleinere hoeveelheden over den dag verdeeld achtereen genuttigd (het langst hebben wij deze stof een maand toegediend), dan wordt meestal geen nadeelige invloed waargenomen, doch in enkele gevallen ziet men bij deze wijze van gefractioneerd toedienen de glycosurie iets toenemen. Dit werd het duidelijkst waargenomen bij kinderen. Bij hen zag men tevens, dat er een grens voor de tolerantie bestaat.

Sorbiet is naar onze meening te beschouwen als een redelijk goed vervangmiddel voor suiker, dat als genotmiddel door verschillende lijdens aan suikerziekte gebruikt kan worden, doch steeds na voorafgaande en onder blijvende contrôle van den behandelenden medicus.

Laevulose is een ketosuiker van dextrose. Het is een wit poeder met aangenaam zoeten smaak. Ook laevulose heeft vele goede eigenschappen: in de intermediaire stofwisseling speelt het een nuttige rol, wordt zelfs dikwijls veel beter verbrand dan glyucose, vormt bij den diabeticus gemakkelijker glykogeën. Men zou dus verwachten dat laevulose zich zeer goed zou leenen tot vervangmiddel van suiker; echter is gebleken dat de reactie van verschillende patienten, wanneer zij laevulose aan hun dieet toegevoegd kregen, buitengewoon verschillend is. Terwijl sommigen ook bij langere toediening geen schadelijken invloed ondervonden, werd bij andere patienten een vermeerdering der glycosurie waargenomen. Ook de graad dezer vermeerderde glycosurie wisselde zeer sterk; bij enkele patienten werd de suikeruitscheiding slechts weinig vermeerderd en bleef daarna ook bij langere toediening constant; in enkele gevallen echter werd reeds na enkele dagen een sterke achteruitgang der tolerantie

waargenomen en werd de reactie op laevulose-toediening soms gelijk aan die bij toediening van glycese. Dergelijke uiteenlopende resultaten werden door verschillende onderzoekers reeds meegedeeld. Een verklaring hiervoor is nog niet te geven.

Wij meenen dat deze ervaringen, niettegenstaande de toch ook waargenomen gunstigen invloed bij sommige patienten, reden moeten zijn laevulose niet als een goed vervangmiddel voor suiker te beschouwen en het dan ook den diabeticus als genotmiddel te ontraden. Wij kunnen dus laevulose niet, maar sionon wel, met restrictie, toestaan. Er doet zich nog een practisch bezwaar voor door den vrij hoogen prijs dezer stof.

Verwijzing
niet te gebruiken
omdat!

SUMMARY AND CONCLUSIONS

It is a well known fact, that some diabetic patients suffer from such a definite craving for sweets that they are found incapable to keep to the diet prescribed by their physician. By this we were induced to modify our a priori view, diabetic patients should not be allowed to take sweets as an extra item to the common food.

Consequently, we considered a number of sugarsubstitutes, especially *sorbitol* or *sionon*, (a name given to this product by the I.G. Farben-Industrie), and *levulose* (fructose or grape-sugar).

Some time ago this question was put to us: "May sionon and levulose without harm to the patient be used as sweets in diabetic foods?"

It is difficult to give a definite answer to this question, as it is well known that disturbances of the metabolism greatly differ in variety and degree in diabetics. Difficulties especially arise in those cases where glycosuria and bloodsugar show a considerable fluctuation even when the diet is adjusted. This is particularly the case with children. However for them the above mentioned question is of great importance as they are most reluctant to be deprived of sweets and in consequence soon yield to temptation.

We mentioned a number of carbohydrates which are of importance in the feeding of diabetic patients, and discussed their value as substitutes for sugar. Some of these substances have, at one time or another, been thought to be of special interest in the diabetic diet. We mentioned dihydroxyacetone (a triose) and "hediosiet" (a heptose); however these carbohydrates appeared not to be suited for permanent use, as in the long run their taste was found to be objectionable. At present dihydroxyacetone is only of medicinal value. The other carbohydrates have not been considered as sugar-substitutes yet, excepted inulin, which is very well tolerated. Inulin can be added to the diet, especially in the form of those vegetables of which inulin is the chief constituent. However, one must take into consideration that after its administration occasionally disturbing aftereffects occur as diarrhea and spasms. According to some investigators it is only partially used.

Furthermore we took into consideration the so called Tresfarin, a new substitute for flour, though not being of direct importance for our

special subject, being that of harmless sweetening agents for diabetics. The interest in this substance is so lively nowadays, also in our country, that we thought it should not be omitted.

Tresfarin is a kind of flour, a constituent of the germs of the seeds of some pulses. It is thought to have the same good qualities for the preparation of various dishes and foods, especially bread, as flour of wheat; it is believed not to contain any carbohydrates, but only proteins which are very well tolerated by diabetic patients.

We cannot give a personal opinion about this foodstuff yet, as our experience with it has not been sufficient. KORÁNYI and his fellow-workers have done a detailed research on it and believe it to be a good substitute for amyllum, the chief constituent of the most common cereal products. Then we referred to the alcohols in relation to their importance for the nourishment of diabetic patients. The alcohols, which are deduced from the hexoses, are of no practical value for the nourishment, except sorbitol which we studied in detail.

The ordinary C_2H_5OH is very well tolerated by the diabetic patient, and is, in small quantities, a precious supplement to the provision of calories needed.

An extensive literature is dealing with the caramels and "anhydro"-sugars. Owing to their undesirable aftereffects, they have disappeared from the diabetic diet, though these products were not found to have a detrimental influence on the sugar-metabolism.

Finally we examined in detail the sorbitol or sionon and levulose, mentioned above.

Sionon is an alcohol. It is a white, cristalline powder with a pleasant sweet taste. It can be used for the preparation of various dishes, without causing undesirable changes. As far as our experience goes, patients take it readily. We did not often see aftereffects, and if so, these generally occurred when too great quantities had been taken on an empty stomach. Most investigators obtained the same results.

Sionon acts an important part in the intermediary metabolism, both in the normal and diabetic person. It is deposited as glykogen in the liver and has some antiketogenic action. It causes no pathological hypoglycemia, provided it is used in quantities not surpassing 50 gr. simultaneously. However some patients react with a pathological increase of the bloodsugar; but generally this increase does not equal that caused by the same amount of glycose. Sorbitol is resorbed more slowly than glycose; we think its small influence on hypoglycemia is due to this. Hypoglycemic symptoms do not disappear after its administration.

When sionon is given daily in small quantities during a comparatively long period, (the longest period we have given it was a month) generally no detrimental influence is observed, though in some cases this way of administering it fractionally, is seen to make the glycosuria increase. We most distinctly observed this in children, who also show a limited tolerance. We consider sorbitol to be a relatively good sugar-substitute, which can be used by diabetic patients as a sweetening agent, but never without a preceding and regularly continued medical control.

Levulose is a ketose. It is a white powder with a pleasantly sweet taste. Levulose has many good qualities, it is important in the metabolism, it is often better consumed than glucose, and also stimulates the deposition of glycogen. One might therefore expect, that levulose is a good substitute for sugar. However the reaction of various patients to it appears to be greatly varying. On some patients it did not have a detrimental influence, even when given during a longer period; on others it had a bad influence, increasing the glycosuria. The degree of this increase also varies. Some patients only showed a small increase of the excretion of sugar, while others after a few days showed a decrease of the tolerance; sometimes the reaction to levulose was equal to that of glucose. Other writers report the same result. An explanation for these features has not been found yet.

As a result of these experiments we think that levulose, in spite of its favourable influence in some cases, is not to be considered as a good sugar-substitute.

Our impression is that it should not be recommended to diabetic patients as a sweetening agent.

Thus, while we would not recommend levulose, we may allow sorbitol to be taken by diabetic patients, provided the necessary restrictions are considered. But even so, the price makes it a luxury.

GERAADPLEEGDE LITTERATUUR

1. R. ADLER u. O. ADLER. Über einige Reaktionen der Kohlehydrate.
Pflüger's Arch. f. d. Ges. Phys. 1905, **106**, p. 323.
2. H. K. BARRENSCHEEN. Über Fruktosurie.
Bioch. Zeitschrift. 1921, **127**, p. 222.
3. F. G. BENEDICT. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel.
D. Arch. f. klin. Med. 1913, **110**, p. 154.
4. CLAUDE BERNARD. Leçons sur le Diabète. 1877.
5. S. BERNSTEIN, C. BOLAFFIO, v. WESTENRIJK. Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes Mellitus. IX Mitt.
Zeitschr. f. klin. Med. 1908, **66**, p. 378.
6. F. BERTRAM. Lävulose und Dextrose im intermediären Stoffwechsel.
Zeitschr. f. d. ges. Exp. Med. 1929, **64**, p. 295.
7. G. BERTRAND. La préparation du sorbose.
Ann. de Chim. et de Phys. 1904, **3**, p. 229.
8. G. BERTRAND, RADAIS et M. LABBÉ. Sur l'emploi de la sorbite dans l'alimentation des diabétiques.
Bull. de l'Académie de Med. 1934, p. 112.
9. B. BLEYER, W. DIEMAIR u. G. LIX. Zur Kenntnis des Sorbit-Nachweises im Wein. (Quantitative Untersuchungen am Dibenzalsorbit.)
Zeitschr. f. Unters. der Lebensm. 1931, **62**, p. 297.
10. B. BLEYER, W. DIEMAIR u. G. LIX. Zur Kenntnis des Sorbit-Nachweises im Wein. (Quantitative Untersuchungen.)
Zeitschr. f. Unters. der Lebensm. 1932, **64**, p. 337.
11. B. BLEYER, W. DIEMAIR u. G. LIX. Zur Kenntnis des Sorbit-Nachweises im Wein.
Zeitschr. f. Unters. der Lebensm. 1933, **65**, p. 38.
12. M. BODANSKY. Fructose, glucose, and galactose tolerance in dogs.
Journ. Biol. Chem. 1923, **56**, p. 387.
13. K. BOHLAND. Über den Einfluss der Lävulose auf die Traubenzuckerausscheidung bei Diabetes und über einige gegen denselben empfohlene Arzneimittel.
Therapeut. Monatshefte 1894, p. 377.
14. M. BORCHARDT u. H. FINKELSTEIN. Beitrag zur Lehre vom Stoffwechsel der Zuckerkranken.
D. Med. Wschr. 1893, nr. 41, p. 989.
15. BOUCHARDAT. De la glycosurie ou diabète sucré.
Paris, 1883, p. 152 en 207.
16. M. J. BOUSSINGAULT. Sur la sorbite, matière sucrée analogue à la mannite, trouvée dans le jus des baies du Sorbier des oiseleurs.
Comptes Rendus, 1872, **74**, p. 939.
17. M. BOUSSINGAULT. Sur la sorbite, matière sucrée analogue à la mannite, trouvée dans le jus des baies du Sorbier des oiseleurs.
Ann. Chim. et Phys. 1872, **26**, p. 376.

18. J. L. BOLLMAN and F. C. MANN. The Utilization of fructose following complete removal of the liver.
Americ. Journ. Physiol. 1931, **96**, p. 683.
19. W. BRASCH. Über das Verhalten nicht gährungsfähiger kohlehydrate im tierischen Organismus.
Zeitschr. f. Biol. 1908, **50**, p. 113.
20. G. VON BUNGE. Lehrbuch der Physiologischen und Pathologischen Chemie.
Leipzig 1898.
21. G. E. BURGET, P. MOORE and R. LLOYD. The relative absorption rates of dextrose and levulose.
Americ. Journ. Physiol. 1932, **101**, p. 565.
22. G. E. BURGET, P. MOORE and R. LLOYD. Is levulose converted to dextrose in the process of absorption from the intestin?
Americ. Journ. Physiol. 1932, **101**, p. 570.
23. F. M. CARPENTER and H. F. ROOT. The utilization of Jerusalem artichokes by a patient with diabetes.
Arch. Int. Med. 1928, **42**, p. 64.
24. CARUSI and MANZONE. Action of carbohydrate-free flour, tresfarin, in diabetic diet.
Minerva Medica 1934, **2**, p. 916.
25. G. CONSTAM. Über den Einfluss peroraler Einnahme von Glucose auf Blutzucker und Glucose beim Gesunden.
Bioch. Zeitschr. 1923, **143**, p. 75.
26. G. CONSTAM. Ein „kohlehydrat freies“ Mehl für Zuckerkranken.
Schweiz. med. Wschr. 1934, nr. 32, p. 752.
27. G. CONSTAM. Tresfarin, ein „kohlehydratfreies Mehl“ für Zuckerkranken.
Schweiz. med. Wschr. 1935, nr. 27, p. 622.
28. C. F. CORI. The rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract.
Journ. Biol. Chem. 1925, **66**, p. 691.
29. C. F. CORI. The rate of glycogen formation in the liver of normal and insulinized rats during the absorption of glycose, fructose, and galactose.
Journ. Biol. Chem. 1928, **76**, p. 755.
30. R. C. CORLEY. Studies on the metabolism of levulose with a colorimetric method for its determination in blood and urin.
Journ. Biol. Chem. 1929, **81**, p. 81.
31. S. VAN CREVELD. Zur Quantitative Bestimmung der Lävulose in kleinen Blutmengen.
Klin. Wschr. 1927, nr. 15, p. 697.
32. H. J. DEUEL JR. The intermediary metabolism of fructose and galactose.
Physiological Reviews 1936, **16**, p. 173.
33. W. DIEMAIR u. G. LIX. Zur Kenntnis des Sorbitnachweises in Wein. (Kondensationsreaktionen an Sorbit mit Benzaldehyd.)
Zeitschr. f. Unters. der Lebensm. 1930, **60**, p. 304.
34. DUBRUNFAUT.
Gazz. Med. Ital. 1872, nr. 40.
35. E. EGEDY. Klinische Versuche mit kohlehydratfreiem Mehl bei Zuckerkranken. (Vortrag, gehalten 10 Nov. 1933 im Kgl. Ärzteverein in Budapest.)
Orvosi Hetilap 1933, nr. 49.
36. G. EMBDEN, K. BALDES u. E. SCHMITZ. Über den Chemismus der Milchsäurebildung aus Traubenzucker im Tierkörper.
Bioch. Zeitschr. 1912, **45**, p. 108.

37. G. EMBDEN u. W. GRIESBACH. Über Milchsäure und Zuckerbildung in der isolierten Leber.
I. Über den Abbau der d-Sorbose.
II. Über das Schicksal des d-Sorbit und einiger anderer Hexite.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1914, **91**, p. 251.
38. G. EMBDEN u. S. ISAAC. Über die Bildung von Milchsäure und Acet-essigsäure in der diabetischen Leber.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1917, **99**, p. 297.
39. G. EMBDEN u. F. KRAUS. Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber.
Bioch. Zeitschr. 1912, **45**, p. 1.
40. G. EMBDEN, E. SCHMITZ u. MARIA WITTENBERG. Über synthetische Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Leber.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1913, **88**, p. 210.
41. W. FALTA. Die Therapie des Diabetes Mellitus.
Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. 1908, **2**, p. 93.
42. W. FALTA. Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. X Mitt.
Zeitschr. f. klin. Med. 1908, **66**, p. 401.
43. W. FALTA u. A. GIGON. Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. I Mitt. (FALTA).
Zeitschr. f. klin. Med. 1907, **61**, p. 296.
44. W. FALTA u. A. GIGON. Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. II Mitt. (GIGON).
Zeitschr. f. klin. Med. 1907, **61**, p. 338.
45. E. FISCHLER.
Wein und Rebe. 1931/32, **13**, p. 100.
46. O. FOLIN and H. BERGLUND. Some new observations and interpretations with reference to transportation, retention and excretion of carbohydrates.
Journ. Biol. Chem. 1922, **51**, p. 213.
47. R. FREISE u. D. E. WALENTA. Klinische Erfahrungen und Untersuchungen über Sionon beim Kinde.
Med. Klin. 1929, nr. 21, p. 823.
48. M. A. GÉLIS. Recherches sur le sucre fondu et sur un principe nouveau, la saccharide.
Comptes Rendus des séances de l'Acad. des Sciences 1859, **48**, p. 1062.
49. M. A. GÉLIS. Recherches sur les sucres.
Comptes Rendus d. séances de l'Acad. d. Sciences 1860, **51**, p. 331.
50. M. W. GOLDBLATT. Observations on the effect of various carbohydrates on the ketosis of starvation in human subjects.
Bioch. Journ. 1925, **19**, p. 948.
53. A. GOUDBERG. Die Verwertung des Inulins im Stoffwechsel bei Ernährungskuren.
Zentralbl. f. exp. Pathol. u. Therapie 1913, **13**, p. 310.
52. E. GRAFE. Über Karamelkuren bei Diabetikern.
Münch. med. Wschr. 1914, nr. 26, p. 1433.
53. E. GRAFE. Die Wirkung einer längeren, überreichlichen Kohlehydratkost ohne Eiweiß auf den Stoffwechsel von Mensch und Tier.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1914, **113**, p. 1.
54. E. GRAFE. Über die Verwendung von Anhydrokohlenhydraten in der diätetischen Therapie d. Diabetes.
Fortschritte d. Therapie 1926, **2**, p. 37.

55. E. GRAFE u. E. VON SCHRÖDER. Zur Kenntnis der Caramelwirkung im normalen und diabetischen Organismus.
Klin. Wschr. 1923, nr. 43, p. 2243.
56. H. GRIESHABER. Beitrag zum Verhalten der Sorbose im Stoffwechsel.
Zeitschr. f. klin. Med. 1936, **129**, p. 412.
57. H. J. HAMBURGER. Permeability in Physiology and Pathology. Lancet II, 1921. pag. 1039.
58. V. J. HARDING, TH. F. NICHOLSON and A. R. ARMSTRONG. Cutaneous blood-sugar curves after the administration of fructose, mannose, and xylose.
Bioch. Journ. 1933, **27**, p. 2035.
59. J. B. HAYCRAFT. Lävulose bei Diabetikern. (Ihre teilweise Umwandlung in Glucose).
Zeitschr. f. Physiol. Chem. 1894, **19**, p. 137.
60. E. HÉDON. Sur la résorption intestinale des sucres.
Comptes Rend. d. séances de l'Acad. d. Sciences 1900, **130**, p. 265.
61. P. A. HEERES and H. Vos. Fructosuria.
Arch. of Intern. Med. 1929, **44**, p. 47.
62. C. VON DER HEIDE.
Wein und Rebe 1929/30, **11**, p. 251.
63. A. HEIDUSCHKA.
Chemiker Zeitung 1930, **54**, p. 998.
64. J. A. HEWITT. The Absorption of glycose, fructose and galactose from the small intestine.
Bioch. Journ. 1924, **18**, p. 161.
65. F. HIRSCHFELD. Die Anwendung des Alkohols bei der Zuckerharnruhr.
Berl. klin. Wschr. 1895, nr. 5, p. 95.
66. E. G. HOLMES and B. E. HOLMES. Carbohydrate metabolism relationship of Glycogen and Lactic acid. (PFLÜGER).
From the Biochemic Laboratory, Cambridge; received Oct. 16th. 1926.
67. A. A. HIJMAN VAN DEN BERGH. Voordrachten over Suikerziekte.
Utrecht, 1930.
68. S. ISAAC. Über die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der künstlich durchströmten Leber.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1914, **89**, p. 78.
69. S. ISAAC. Zur Stoffwechselfathologie der Leber.
Berl. klin. Wschr. 1919, nr. 40, p. 940.
70. S. ISAAC. Theoretisches und klinisches zur Stellung der Lävulose im Stoffwechsel.
Med. Klin. 1920, nr. 47, p. 1207.
71. S. ISAAC. Zur Praxis und Theorie der Insulinbehandlung des Diabetes.
Zeitschr. f. klin. Med. 1924, **98**, p. 296.
72. S. ISAAC und E. ADLER. Über sterische Umwandlung von Hexosen durch Organe und Zellen.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1921, **115/116**, p. 105.
73. S. ISAAC und E. ADLER. Über das Verhalten des Dioxyacetons im Stoffwechsel.
Klin. Wschr. 1924, nr. 27, p. 1208.
74. K. ISHIMORI. Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glukogens.
Bioch. Zeitschr. 1913, **48**, p. 332.
75. A. TH. B. JACOBSEN. Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Nahrungsmittel auf den Blutzucker bei normalen, zuckerkranken und graviden Personen.
Bioch. Zeitschr. 1913, **56**, p. 471.

76. E. P. JOSLIN. Diabetic metabolism with high and low diets.
Carnegie Publication 1923, **323**, p. 165.
77. E. P. JOSLIN. The Treatment of Diabetes Mellitus.
Philadelphia, fifth edition, revised and rewritten.
78. E. P. JOSLIN and H. ROOT. Laevulose and the Diabetic Metabolism.
Journ. Americ. Med. Ass. 1923, **80**, p. 1727.
79. O. E. KALBERER. Zum Nachweis des Obstweinessigs in Weinessig auf Grund
des Werderschen Sorbitverfahrens.
Mitt. Lebensmitt. u. Hygiene 1930, **21**, p. 93.
80. E. KAUFMANN. Ein Neuer Kohlehydratersatz zur Diabetesbehandlung.
Klin. Wschr. 1929, nr. 2, p. 66.
81. J. KERBUND C. SCHILLING. Klinische Erfahrungen mit Salabrose. (Tetraglukosan).
Med. Klin. 1925, nr. 39, p. 1463.
82. G. KLEMPERER. Ueber die neuesten Fortschritte in der Pathologie und
Therapie des Diabetes Mellitus.
Berl. klin. Wschr. 1892, nr. 49, p. 1200.
83. G. KLEMPERER. Die Verwertung reinen Traubenzuckers bei schweren Dia-
betikern. Therapie der Gegenwart 1911, p. 447.
84. H. KOENIGSFELD. Zur Klinik und Pathogenese der Lävulosurie beim Dia-
betes Mellitus.
Zeitschr. f. klin. Med. 1910, **69**, p. 291.
85. A. D. KOMANOS. Über die Verdauung des Inulins und seine Verwendung
bei Diabetes Mellitus.
Diss. Strassburg 1875.
86. KREIPE. Ueber ein neues „Sorbit-Verfahren“ zum Nachweis von Obstwein
in Traubenweinen.
Deutsche Essigindustrie 1932, **36**, p. 99.
87. E. KÜLZ. Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes Mellitus.
Marburg, 1874.
88. E. KÜLZ. Ueber das Vorkommen einer linksdrehenden wahren Zuckerart
im Harn.
Zeitschr. f. Biologie 1890, **27**, p. 228.
89. R. KURCZ. Erfahrungen mit dem Ersatzkohlehydrat „Sionon“ bei Diabetes.
Med. Klin. 1931, nr. 29, p. 1064.
90. R. LENEL. Die Ausnutzung des α -Glykoheptonsäurelaktons (Hediosit) beim
Diabetischen und Nichtdiabetischen.
Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1914, **77**, p. 335.
91. H. B. LEWIS. The value of Inulin as a Foodstuff.
Journ. Americ. Med. Ass. 1912, **58**, p. 1176.
92. H. B. LEWIS and E. M. FRANKEL. The influence of inulin on the output of
glucose in phloridzindiabetes.
Journ. Biol. Chem. 1914, **17**, p. 365.
93. E. LEYDEN. Beiträge zur Klinik des Diabetes mellitus.
Deutsch. Med. Wschr. 1893, nr. 17, p. 407.
94. E. LIEFMANN u. R. STERN. Über Glykaemie und Glykosurie.
Biochem. Zeitschr. 1906, **1**, p. 299.
95. A. LION. Zur Frage des gleichzeitigen Auftretens von Fruchtzucker und
Traubenzucker im Harn.
Münch. Med. Wschr. 1903, nr. 26, p. 1105.
96. F. M. LITTERSCHEID. Über ein neues „Sorbit-Verfahren“ zum Nachweis von
Obstweinen in Traubenweinen.
Zeitschr. f. Unters. d. Lebensmitt. 1931, **62**, p. 653.

97. G. LUSK. Ueber Phlorhizin-Diabetes und über das Verhalten desselben bei Zufuhr verschiedener Zuckerarten und von Leim.
Zeitschr. f. Biol. 1898, **36**, p. 82.
98. G. LUSK. Clinical calorimetry. Eight Papers on the diabetic respiratory Quotient. Arch. Intern. Med. 1915, **15**, p. 939.
99. A. R. MANDEL und G. LUSK. Stoffwechselbeobachtungen an einem Falle von Diabetes mellitus mit besondere Berücksichtigung der Prognose.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, **81**, p. 472.
100. F. C. MANN and TH. B. MAGATH. Studies on the Physiology of the Liver. III The effect of administration of glucose in the condition following total extirpation of the liver.
Arch. Intern. Med. 1922, **30**, p. 171.
101. A. MARBLE and R. SMITH. Essential Fructosuria.
Journ. Americ. Med. Ass. 1936, **106**, p. 24.
102. L. MENDEL. Das Verhalten einiger unverdaulicher kohlenhydrate im Verdauungstrakt.
Zentralbl. f. Stoffwechselkrt. 1908, **3**, p. 641.
103. J. MEUNIER. Sur l'acétal dibenzoïque de la sorbite.
Comptes Rendus Paris 1889, **108**, p. 148.
Acétals monobenzoïque et dibenzoïque de la sorbite.
Comptes Rendus Paris 1890, **110**, p. 577.
Transformation du glucose en sorbite.
Comptes Rendus Paris 1890, **111**, p. 49.
104. J. MEUNIER. Sur les composés que la mannite et la sorbite forment avec les aldehydes.
Ann. Chim. et Phys. 1891, **22**, p. 412.
105. W. B. MEYER. Über die Hypoglykämische Reaktionsform nach Zuckerbelastung bei Vagotonikern und Leberkranken.
Klin. Wschr. 1926 nr. 51, p. 2391.
106. O. MINKOWSKI. Verhalten verschiedener Kolenhydrate im Organismus der diabetischen Tiere.
Arch. f. exper. Path u. Pharmakol. 1893, **31**, p. 152.
107. J. NAGANO. Zur Kenntnis der Resorption einfacher, im besonderen stereoisomerer Zucker im Dünndarm.
Pflüger's Arch. 1902, **90**, p. 389.
108. B. NAUNYN. Die diätetische Behandlung des Diabetes Mellitus.
Sammlung klinischer Vorträge von R. Volkmann. 1886—1890, nr. 349/50, p. 3129.
109. B. NAUNYN. Der Diabetes Mellitus. 1900.
110. O. NEUBAUER. Zur Kenntnis der Fruktosurie.
Münch. Med. Wschr. 1905, nr. 32, p. 1525.
111. O. NEUBAUER. Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Acetonkörper.
Münch. Med. Wschr. 1906, nr. 17, p. 791.
112. C. NEUBERG und H. STRAUSS. Über das Vorkommen und Nachweis von Fruchtzucker in den menschlichen Körpersaften.
Zeitschr. f. d. Phys. Chem. 1902, **36**, p. 226.
113. E. C. NOBLE and J. J. R. MACLEOD. Does insulin influence the glycogenic function of the perfused liver of the turtle?
Journ. of Physiol. 1923—1924, **58**, p. 33.
114. W. NONNENBRUCH. Die therapeutische Verwendung der Anhydrozucker beim Diabetes.
Münch. Med. Wschr. 1925, p. 1821.

115. C. VON NOORDEN. Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels.
I. Auflage, Berlin, 1893, p. 395.
116. C. VON NOORDEN. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.
Bd. II, 1907, Berlin.
117. C. VON NOORDEN und S. ISAAC. Die Zuckerkrankheit und Ihre Behandlung.
Achte Auflage, 1927.
118. C. VON NOORDEN und S. ISAAC. Verordnungsbuch für Zuckerkrankhe.
5. und 6. Auflage. Springer 1927.
119. K. H. VON NOORDEN. Sionon in der Diabetesbehandlung.
Deutsch. Med. Wschr. 1929, p. 483.
120. M. NOTHMANN und J. KÜHNAU. Über Salabrose, ein neues Ersatzkohlehydrat.
Therapie der Gegenwart 1925, p. 425.
121. S. OPPENHEIMER. Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten
Leber.
Bioch. Zeitschr. 1912, **45**, p. 30.
122. P. PALMA. Über die Verwehrtung der Laevulose und Maltose beim Diabetes
Mellitus.
Prager Zeitschr. f. Heilkunde 1894, **15**, p. 265.
123. W. W. PAYNE, R. D. LAWRENCE and R. A. MC. CANCE. Sorbitol (Sionon)
for Diabetics.
Lancet 1933 II, p. 1257.
124. E. PFLÜGER. Ueber Parabiose und Pankreasdiabetes.
Pflüger's Arch. 1908, **124**, p. 633.
125. A. PICTET et P. CASTAN. Sur la glucosane.
Helvetica Chimica Acta 1920, III, p. 645.
126. A. PICTET et M. CRAMER. Sur la constitution de la lévoglucosane.
Helvetica Chimica Acta 1920, III, p. 640.
127. A. PICTET et J. REILLY. Sur la lévulosane.
Helvetica Chimica Acta 1921, IV, p. 613.
128. A. et J. PICTET. Sur la polymérisation de la glucosane.
Helvetica Chimica Acta 1921, IV, p. 788.
129. A. PICTET et N. ADRIANOFF. De l'action de la chaleur sur le saccharose.
Helvetica Chimica Acta 1924, VII, p. 703.
130. Redactie Dr. VAN RAALTE, Directeur der keuringsdienst van Waren te Am-
sterdam. Een nieuw voedingsmiddel voor diabetici.
„Voeding en Hygiëne“, Febr. 1935.
131. J. M. RABINOWITSCH. A case of diabetic coma treated with dioxy-acetone
(oxanthin) with recovery.
The Canadian Med. Ass. Journ. May 1925.
132. P. RADT. Über den kolorimetrischen, quantitativen Lävulosenachweis im
Blute mittels der Diphenylaminmethode.
Bioch. Zeitschr. 1928, **198**, p. 195.
133. A. RAYBAUD et A. ROCHE. Valeur diététique de la sorbite dans la cure du
diabète sucré.
Presse Méd. 1934, nr. 9, p. 172.
134. G. REIF. Über den Nachweis von Obstwein in Traubenwein nach dem Sorbit-
verfahren.
Zeitschr. f. Unters. d. Lebensmitt. 1930, **59**, p. 99.
135. F. H. REILLY, F. W. NOLAN and G. LUSK. Phlorhizin Diabetes in Dogs.
Amer. Journ. Physiol. 1898, **1**, p. 395.
136. J. G. REINHOLD and W. G. KARR. Rate of disappearance of various carbo-
hydrates from the blood. Journ. Biol. Chem. 1927, **72**, p. 345.

137. H. REINWEIN. Über Sionon, ein neues Zuckerersatzmittel.
Deutsch. Med. Wschr. 1929, nr. 10, p. 397.
138. H. REINWEIN. Über die Verwertbarkeit des d-Sorbit in der Behandlung des Diabetes mellitus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1929, **164**, p. 61.
139. A. ROCHE et A. RAYBAUD. Sur l'utilisation de la sorbite par l'organisme. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie. 1933, **113**, p. 320.
140. F. RÖHMANN. Weitere Beobachtungen über die Wirkungen des Blutserums nach intravenöser Einspritzung von Rohrzucker.
Bioch. Zeitschr. 1916, **72**, p. 27.
141. H. F. ROOT and M. L. BAKER. Inulin and artichokes in the treatment of diabetes. Arch. Intern. Med. 1925, **36**, p. 126.
142. M. ROSENBERG. Über die praktische Bedeutung der alimentären Hyperglykämie-Kurve.
Klin. Wschr. 1922, nr. 8, p. 360.
143. M. ROSENBERG. Über alimentäre Reizhyperglykämie bei Diabetikern.
Klin. Wschr. 1923, nr. 20, p. 925.
144. F. ROSENFELD. Über Glykoheptonsäurelaktone.
Deutsch. Med. Wschr. 1911, nr. 47, p. 2189.
145. G. ROSENFELD. Untersuchungen über Kohlehydrate.
Centralbl. f. inn. Med. 1900, nr. 7, p. 177.
146. G. ROSENFELD. Ein Beitrag zur Chemotherapie der Zuckerkrankheit. (Hediosit).
Berl. klin. Wschr. 1911, nr. 29, p. 1313.
147. G. ROSENFELD. Kohlehydratkuren bei Diabetes.
Internat. med. Kongress. London 1913, Sektion VI.
148. G. ROSENFELD. Wandlungen in der Behandlung des Diabetes. (Hediosit).
Boas' Arch. 1916, **22**, p. 113.
149. R. ROUBITSCHKE und O. GAUPP. Die Kohlehydrattherapie des Diabetes.
Med. Klin. 1913, nr. 26, p. 1038.
150. A. SÁGI. „Tresfarin“ ein Kohlehydratfreies Mehl für Zucker Kranke.
Schweiz. Med. Wschr. 1936, nr. 4, p. 103.
151. K. SALOMON. Klinische Erfahrungen mit Ersatzkohlenhydraten, spez. Salabrose.
Therapie der Gegenwart 1926, p. 252.
152. W. SANDMEYER. Über die Folgen der partiellen Pankreasextirpation beim Hunde!
Zeitschr. f. Biol. 1895, **31**, p. 12.
153. W. SCHLESINGER. Ueber einige ursächlichen Bedeutungen für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie.
Wiener Klin. Wschr. 1902, nr. 30, p. 768.
154. L. SCHWARZ. Untersuchungen über Caramel.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, **76**, p. 262.
155. L. SCHWARZ. Untersuchungen über Diabetes. VII. Über Lävulosurie.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, **76**, p. 279.
156. J. SEEGEN. Lävulose im diabetischen Harn.
Zentralbl. d. med. Wissensch. 1884, nr. 43.
157. TH. SELIWANOFF. Notiz über eine Fruchtzuckerreaktion.
Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1887, **1**, p. 181.
158. A. SIEGENBEEK VAN HEUKELOM. De Grondstofwisseling in de Kliniek.
Diss. Utrecht 1924.
159. I. SNAPPER et S. VAN CREVELD. Note sur la fructosurie (ou lévulosurie).
Bull. et Mém. de la Soc. Med. d. Hôp. de Paris 1926, p. 774.

160. I. SNAPPER, A. GRÜNBAUM und S. VAN CREVELD. Über Fruktosurie.
Arch. f. Verd. Krankh. 1926, **38**, p. 1.
161. J. C. SPENCE and P. C. BRETT. The use of laevulose as a test for hepatic inefficiency.
Lancet 1921, II, p. 1362.
162. C. A. SOCIN. Wie verhalten sich Diabetiker Lävulose- und Milchzuckerzufuhr gegenüber? Diss. Strassburg 1894.
163. C. STÄUBLI. Beiträge zu Pathologie und Therapie des Diabetes Mellitus.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, **93**, p. 107.
164. F. A. STEENSMA. Voordrachten over dieetleer en Stofwisselingsziekten. 1932.
165. S. STEINBERG und W. ELBERG. Die Klinik des Lävulose-Diabetes, als Beweis einer isolierten Schädigung der Fructogenbildenden Funktion der Leber.
Klin. Wschr. 1925, nr. 50, p. 2399.
166. H. STRAUSS. Zur Verwendung inulinreicher Gemüse bei Diabetikern.
Therapie der Gegenwart 1911, p. 347.
169. H. STRAUSS. Über Inulinkuren bei Diabetikern.
Berl. klin. Wschr. 1912, nr. 26, p. 1213.
168. SZEMZÖ. Monatschr. ung. Mediziner 1930, nr. 9/10.
169. S. J. THANNHAUSER und M. JENKE. Über die Verwertung von Glukoson durch den diabetischen Organismus.
Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. 1925, **110**, p. 300.
170. S. J. THANNHAUSER und K. H. MEYER. Sorbit (Sionon) als Kohlehydratersatz für den Diabeteskranken.
Münch. med. Wschr. 1929, nr. 9, p. 356.
171. TROJE. Ueber Diabetes mellitus.
Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1890, **26**, p. 279.
172. F. TUTIN. Chemical investigations of fruits and their products.
I. Apple juice as a source of sorbitol.
Bioch. Journ. 1925, **19**, p. 416.
173. F. UMBER. Klinische Beobachtungen über Ausscheidung und Assimilation von Fruchtzucker.
Salkowski-Festschrift, Berlin 1904, p. 375.
174. F. UMBER. Ernährung und Stoffwechselkrankheiten.
II. Aufl. Wien 1914, p. 249 u. 285.
175. F. UMBER. Karamose (Merck) für Diabetiker und Kinder.
Deutsch. med. Wschr. 1915, nr. 7, p. 181.
176. F. UMBER. Verhandlungen der I. Tagung über Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zu Bad Homburg. (Hediosit).
Boas' Arch. 1916, **22**, p. 220.
177. F. VERZÁR und L. LASZT. Untersuchungen über die Resorption von Fettsäuren.
Biochem. Zeitschr. 1934, **270**, p. 24.
178. E. VINCENT et DELACHANAL. Sur l'extraction de la sorbite.
Comptes Rendus Paris 1889, **108**, p. 147.
179. E. VOGT. Das Sorbitverfahren zum Nachweis von Obstwein in Traubenwein.
Zeitschr. f. Unters. der Lebensmitt. 1934, **67**, p. 407.
180. C. VOIT. Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten.
Zeitschr. f. Biol. 1891, **28**, p. 245.
181. F. VOIT. Über das Verhalten der Galaktose beim Diabetiker.
Zeitschr. f. Biol. 1892, **29**, p. 147.
182. F. WAGNER. Über die Verwendung und Bedeutung von Ersatzkohlehydraten (Anhydrozucker) beim Diabetiker.

183. W. WEINTRAUD. Untersuchungen über den Stoffwechsel im Diabetes mellitus und zur diätetischen Therapie der Krankheit.
Bibliotheca medica. Abth. D. Heft I. Cassel 1893.
184. W. WEINTRAUD und E. LAVES. Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1894, **19**, p. 603.
185. W. WEINTRAUD und E. LAVES. Ueber den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreas-Extirpation.
Zeitschr. f. Phys. Chem. 1894, **19**, p. 629.
186. J. WERDER. Zum Nachweis von Obstwein in Traubenwein.
Mitt. Lebensmitt. u. Hygiene 1928, **19**, p. 394.
187. W. WILBRANDT und L. LASZT. Untersuchungen über die Ursachen der selektiven Resorption der Zucker aus dem Darm.
Biochem. Zeitschr. 1933, **259**, p. 398.
188. W. WOLFF. Über Mehlkuren und Kartoffelkuren bei Diabetes.
Med. Klin. 1913, nr. 20, p. 789.
189. J. WORM-MÜLLER. Die Ausscheidung des Zuckers im Harne nach Genuss von Kohlenhydraten bei Diabetes Mellitus.
Pflüger's Arch. 1885, **36**, p. 172.
190. C. ZÄCH. Ueberführung von Dibenzalsorbit in Hexaacetylsorbit.
Mitt. Lebensmitt. u. Hygiene 1929, **20**, p. 14.

STELLINGEN

I

GEE's disease is te beschouwen als een secundaire B₂ avitaminose ten gevolge van hypofunctie der bijniere.

II

Bij hypertensie is het ontbreken op het electrocardiogram van zgn. linksoverheersching van klinische beteekenis.

III

In bepaalde gevallen verdient de primaire resectie van geperforeerde maag- en duodenumzweren ernstige overweging.

IV

Bij de shockbehandeling van schizofrenie verdient cardiazol de voorkeur boven insuline.

V

Het is onjuist als regel steriliseering bij tweede of derde keizersnede te verrichten.

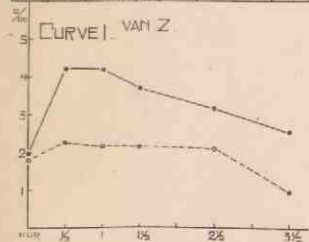
VI

De opvatting over de gonorrhoeische aetiologie van de als keratodermia blenorragica bekende huidafwijking is aanvechtbaar.

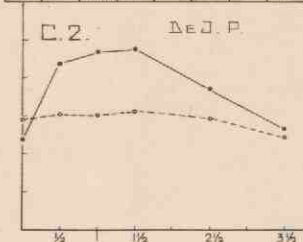
VII

Sorbiet is te beschouwen als een redelijk goed vervangmiddel voor rietsuiker in het dieet van den lijder aan suikerziekte.

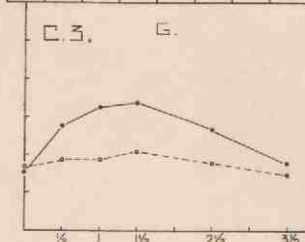
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
REG. NA 50 GR. GLYCOSE	++	++	++	++	++
REG. NA 50 GR. SIOGRON	SP	SP	SP	SP	SP



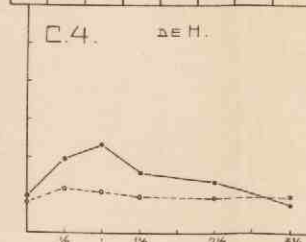
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
SP	++	++	++	++	++
SP	ZW	+	+	+	+



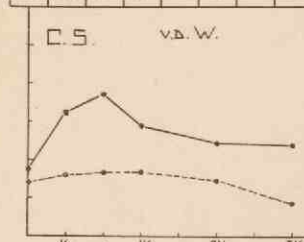
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
++	++	++	++	++	++
++	++	++	++	++	++



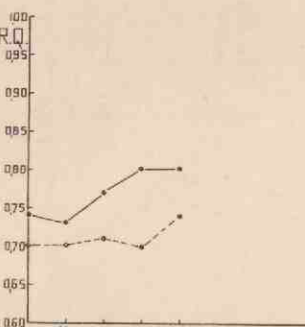
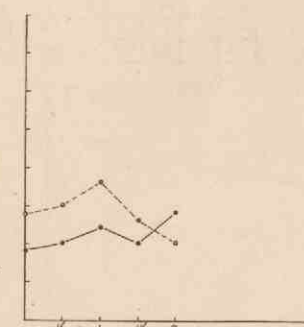
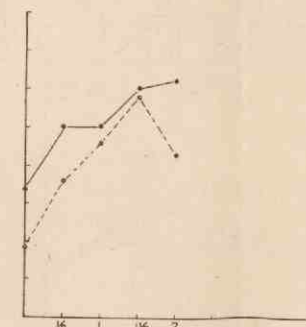
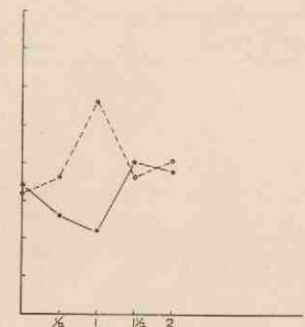
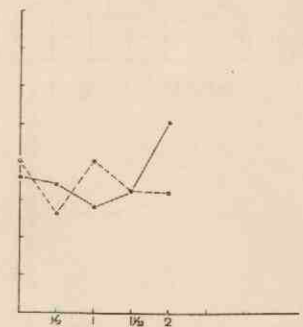
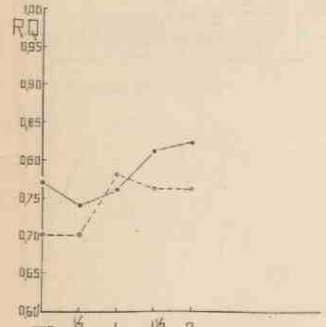
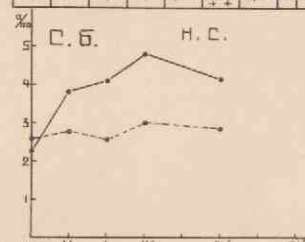
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
++	++	++	++	++	++
++	++	++	++	++	++



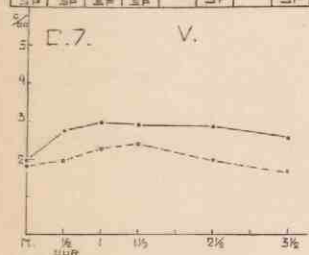
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
SP	++	++	++	++	++
SP	++	++	++	++	++



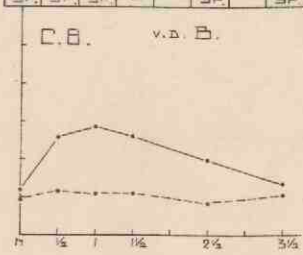
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
++	++	++	++	++	++
++	++	++	++	++	++



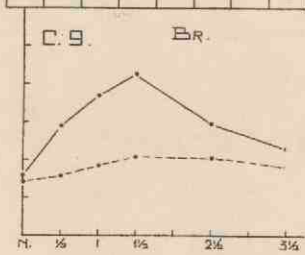
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
REG. NA 50 GR. GLYCOSE	++	++	++	++	++
REG. NA 50 GR. SIOGRON	SP	SP	SP	SP	SP



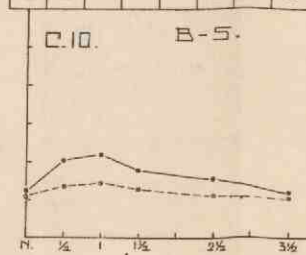
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
SP	++	++	++	++	++
SP	++	++	++	++	++



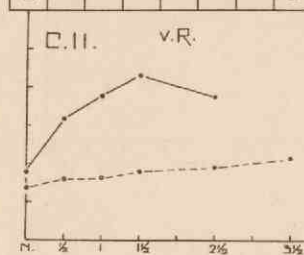
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
SP	++	++	++	++	++
SP	++	++	++	++	++



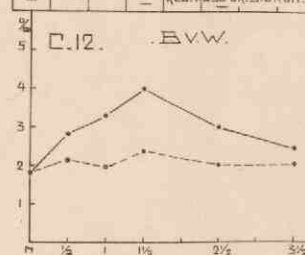
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
++	++	++	++	++	++
++	++	++	++	++	++



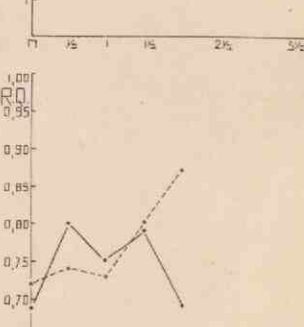
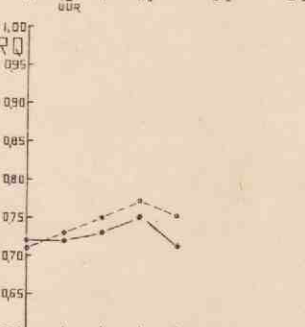
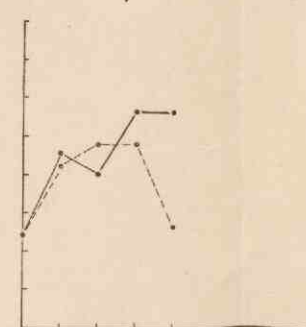
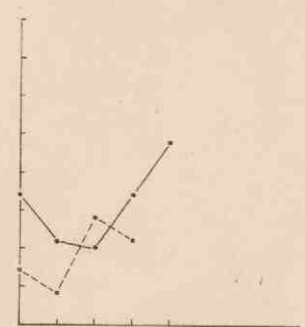
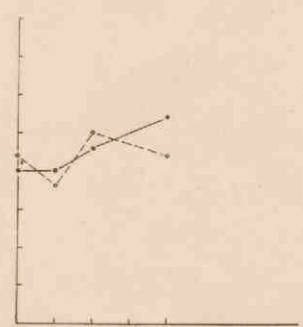
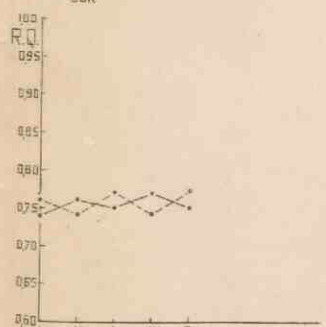
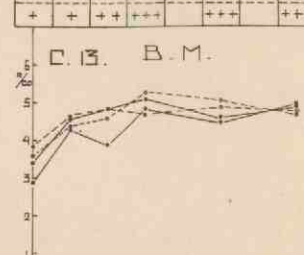
N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
++	++	++	++	++	++
++	++	++	++	++	++



N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
REG. NA 50 GR. GLYCOSE	++	++	++	++	++
REG. NA 50 GR. SIOGRON	++	++	++	++	++

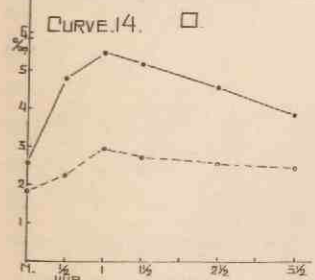


N	1/2	1	1 1/2	2 1/2	3 1/2
++	++	++	++	++	++
++	++	++	++	++	++

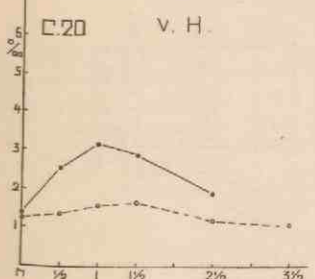


GLYCOSE.
SIOGRON.

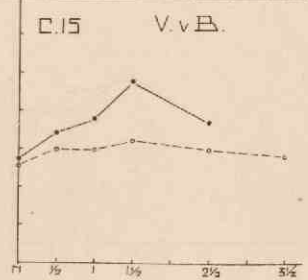
N	1/2	1	1 1/2	2	3
RED. NA 50 BR GLYCOSE	+	+	+	+	+
RED. NA 50 BR SIGNON	+	+	+	+	+



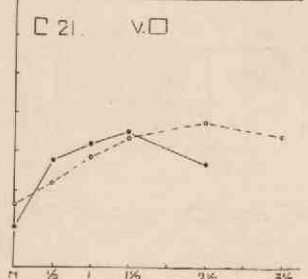
-	+	++	++	+	-
-	-	-	-	-	-



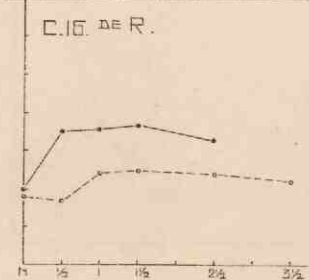
N	1/2	1	1 1/2	2	3
+					+
-					SP



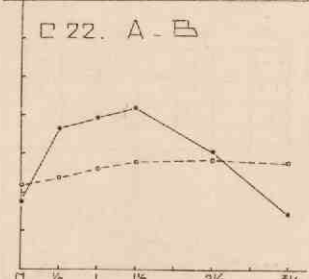
-					SP
-					-



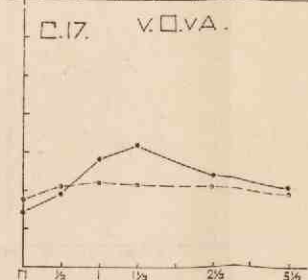
N	1/2	1	1 1/2	2	3
SP	++	++	++	+	
SP		SP		SP	SP



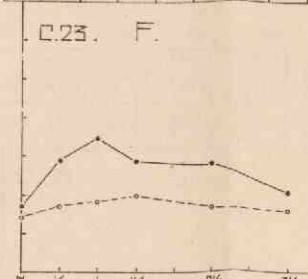
-	SP	++	++	++	+
-	-	SP	SP	SP	SP



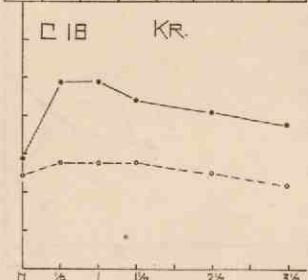
N	1/2	1	1 1/2	2	3
-	+	++	++	++	++
SP	+	+	+	+	+



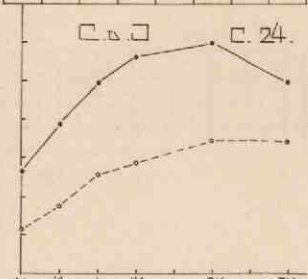
-	SP	ZW	+	+	+
SP					SP



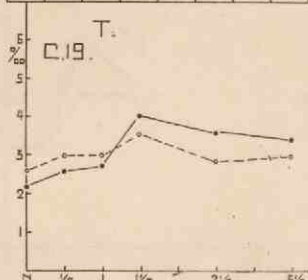
N	1/2	1	1 1/2	2	3
SP	+	+	++	++	+
SP	SP	SP	SP	SP	SP



+	+	++	++	++	++
+	-	SP	SP	+	++

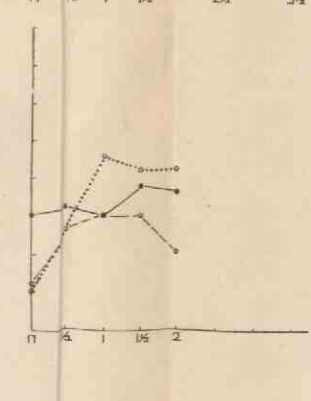
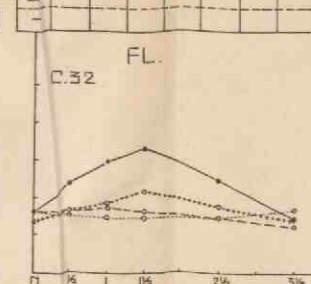


N	1/2	1	1 1/2	2	3
-	+	+	++	++	++
+	+	+	+	+	+

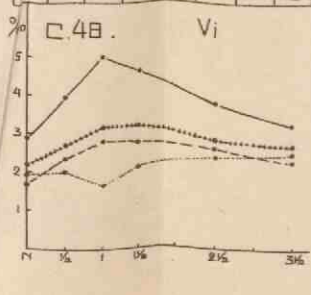
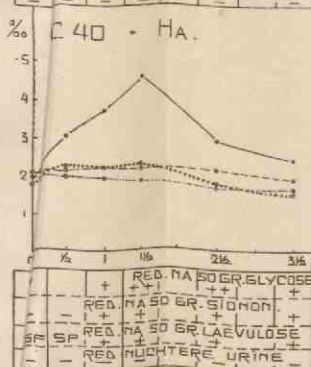


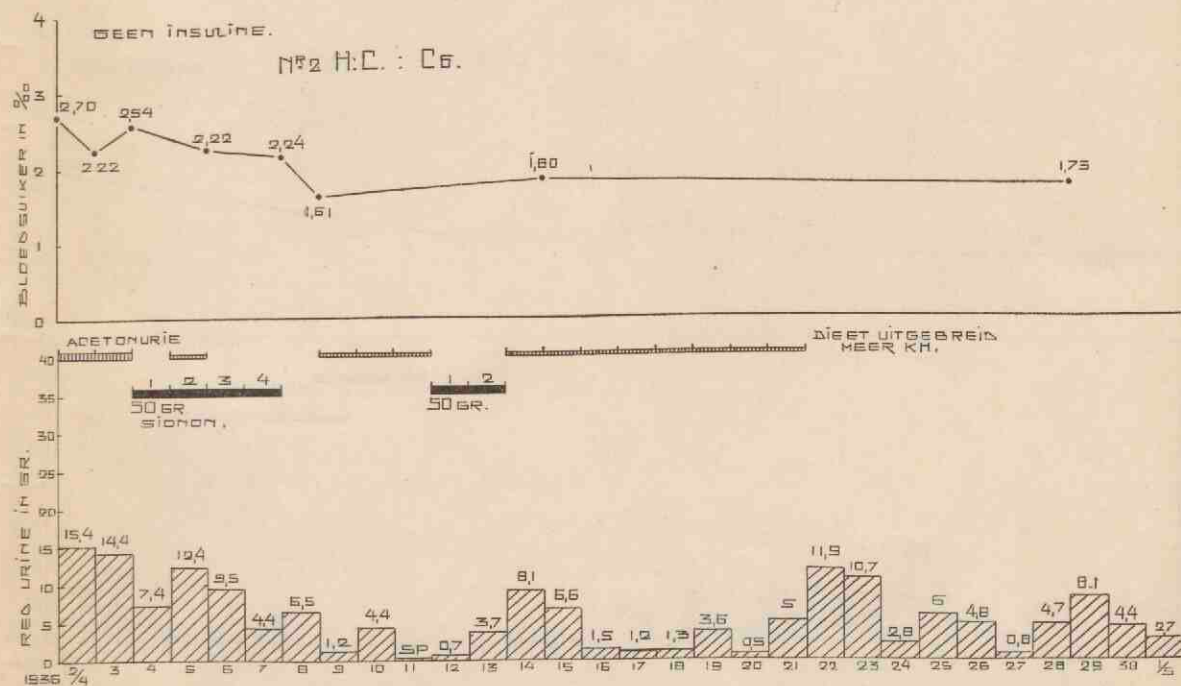
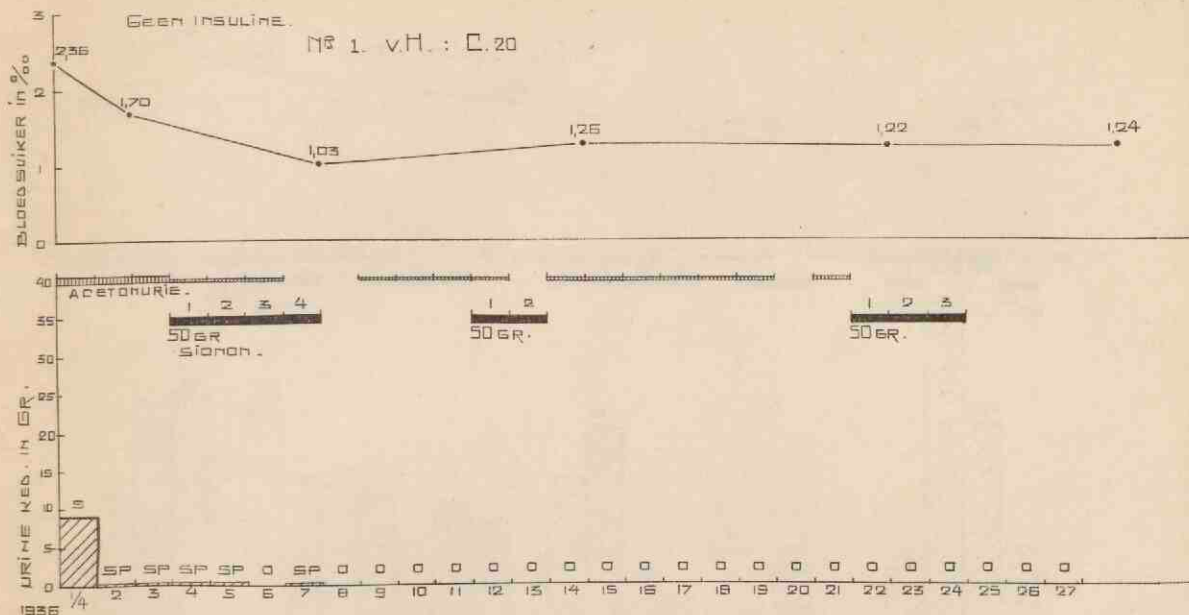
— GLYCOSE.
- - - SIGNON.

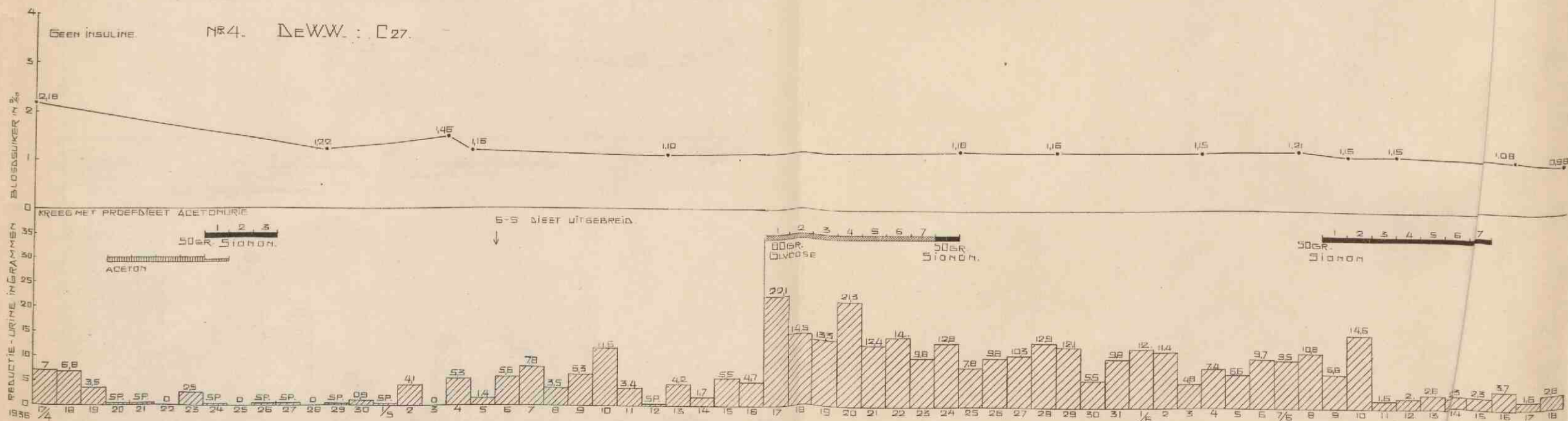
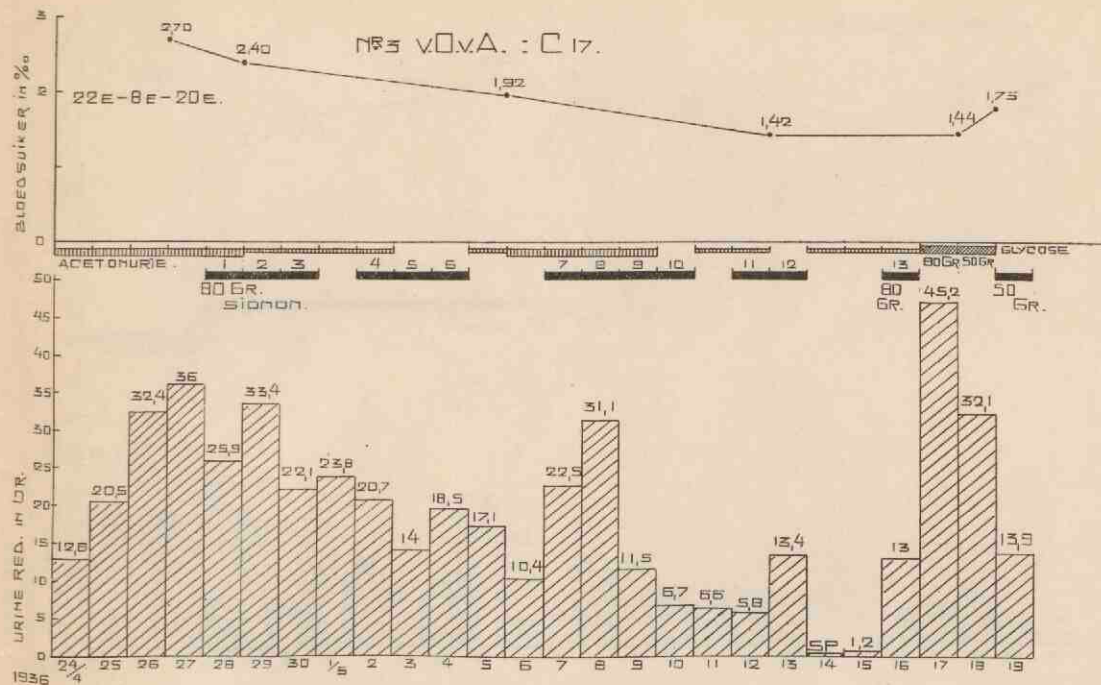
	1	1/2	2/3	3/4
+				
-				

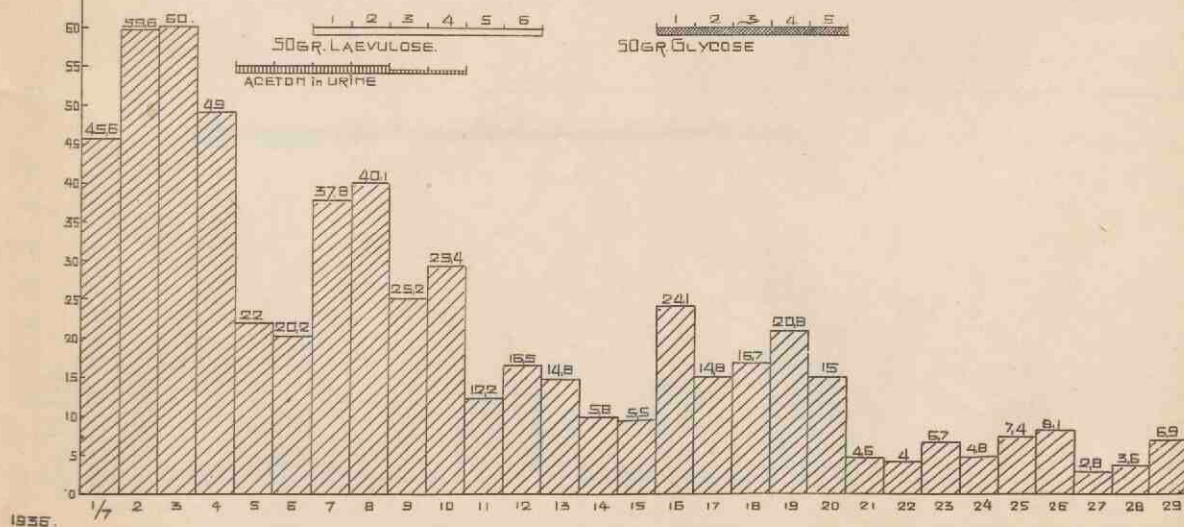
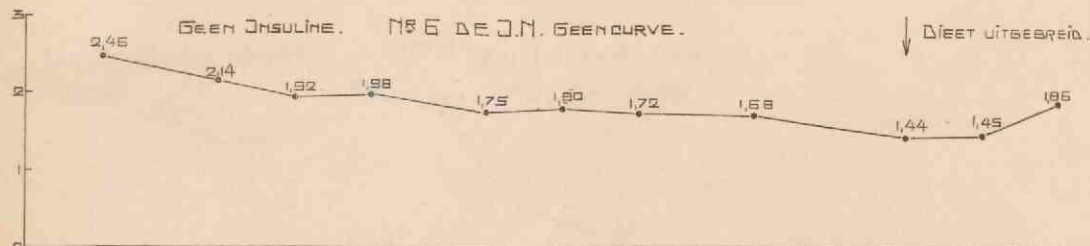
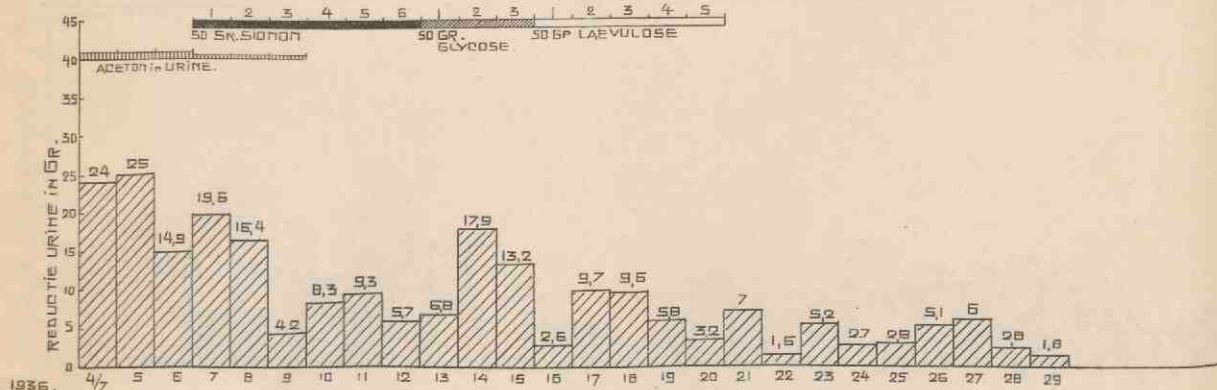
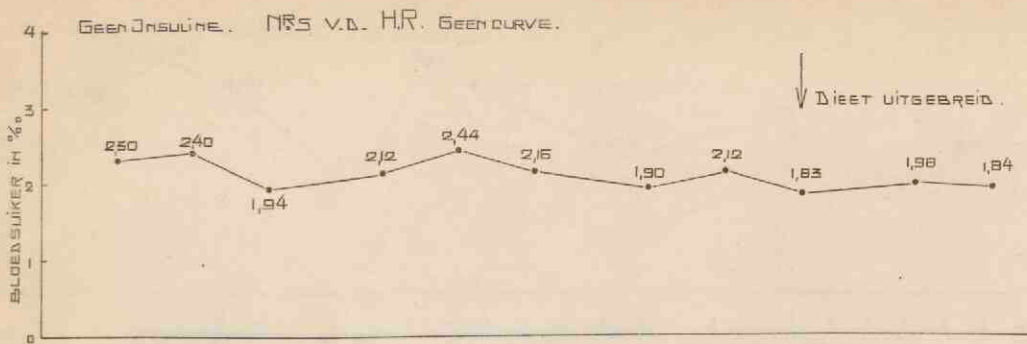


	7	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$	$3\frac{1}{2}$
- SP				RED. NA SO GR.	GLYCOSE	
-		++	+++	++	+	++
-				RED. NA SO GR.	STONON.	
-						
-				RED. NA SO GR.	LAEVULOSE	
SP	GR	SC	SP	LA	SP	
-				RED. MUCHE TERE	URINE	

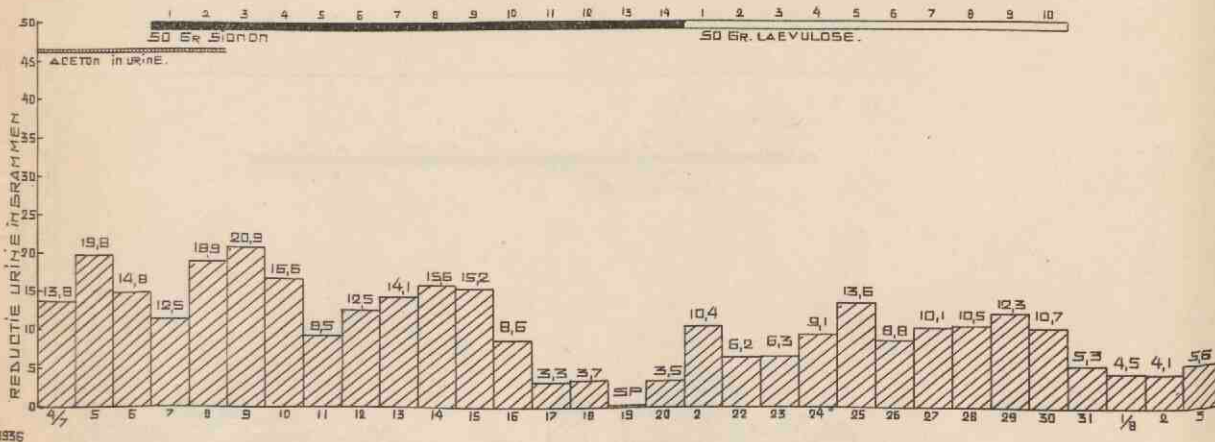
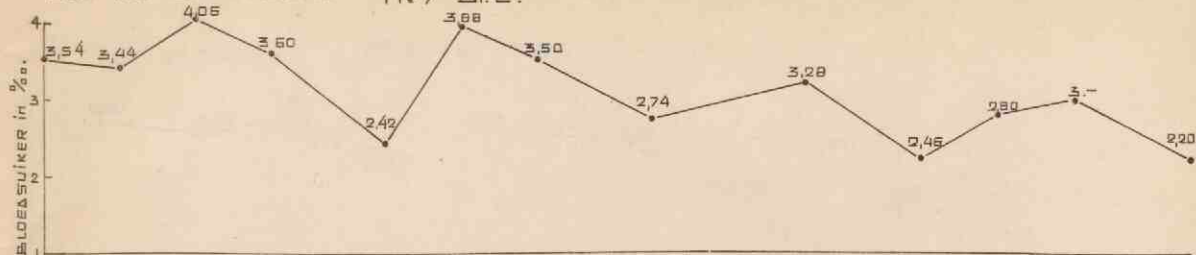






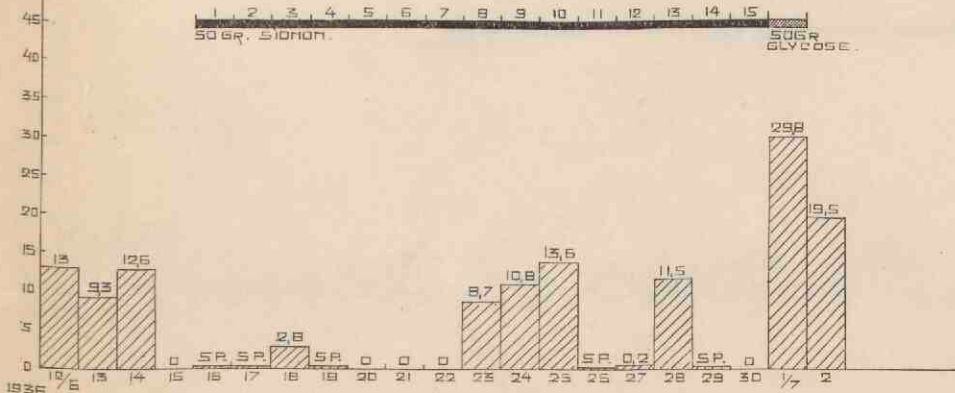
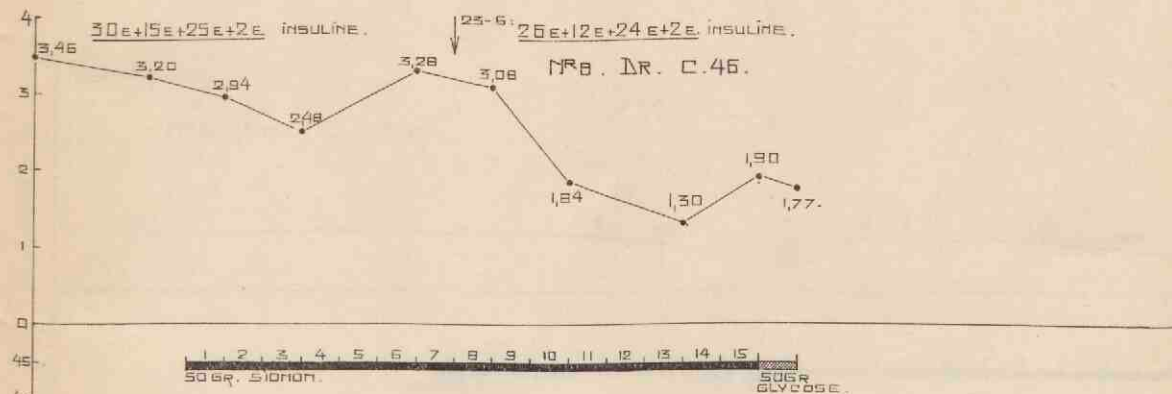


32E-10E-32E INSULINE. NR7 D.I.L.

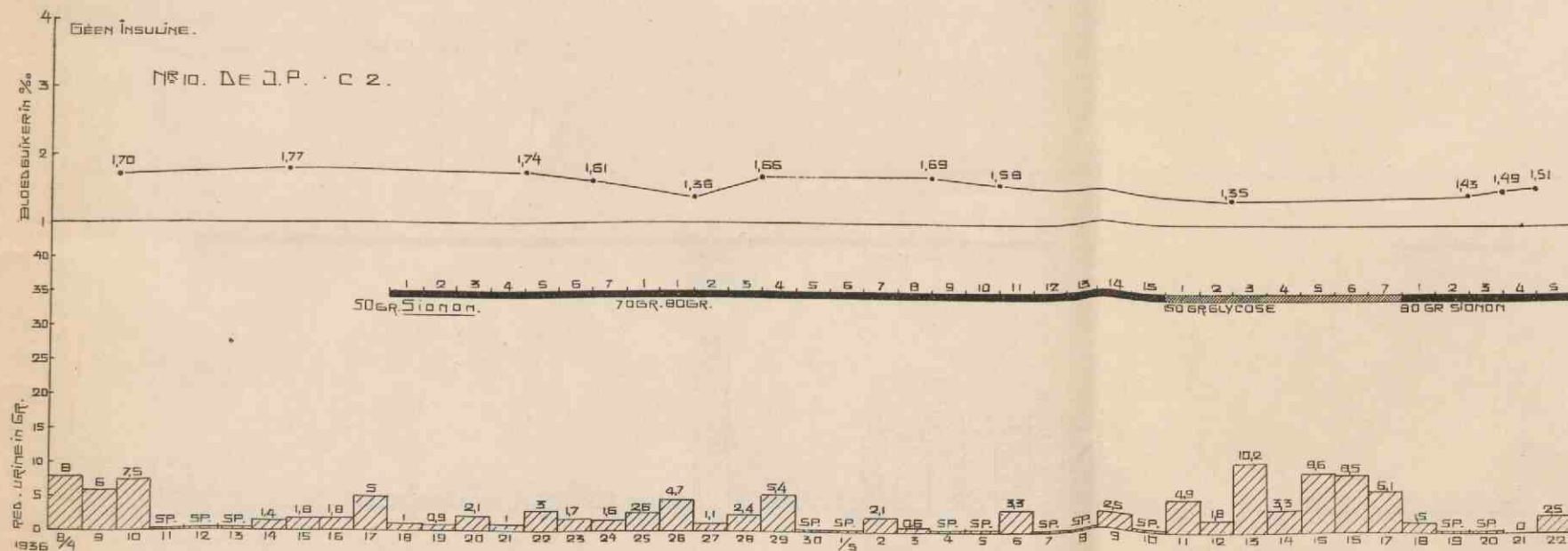
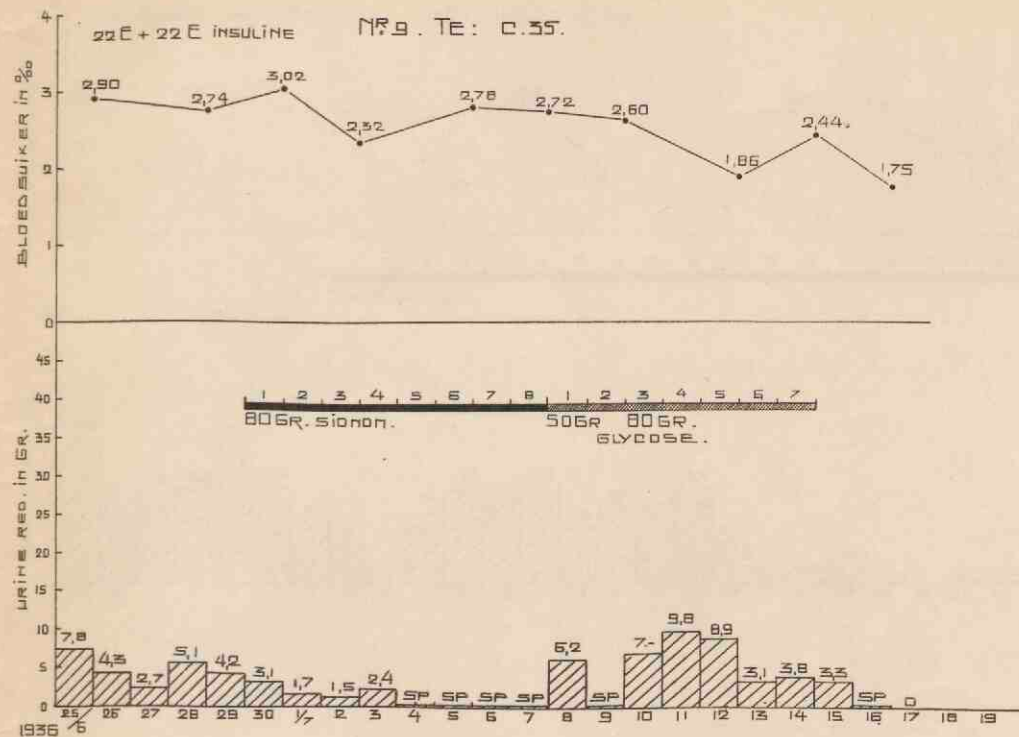


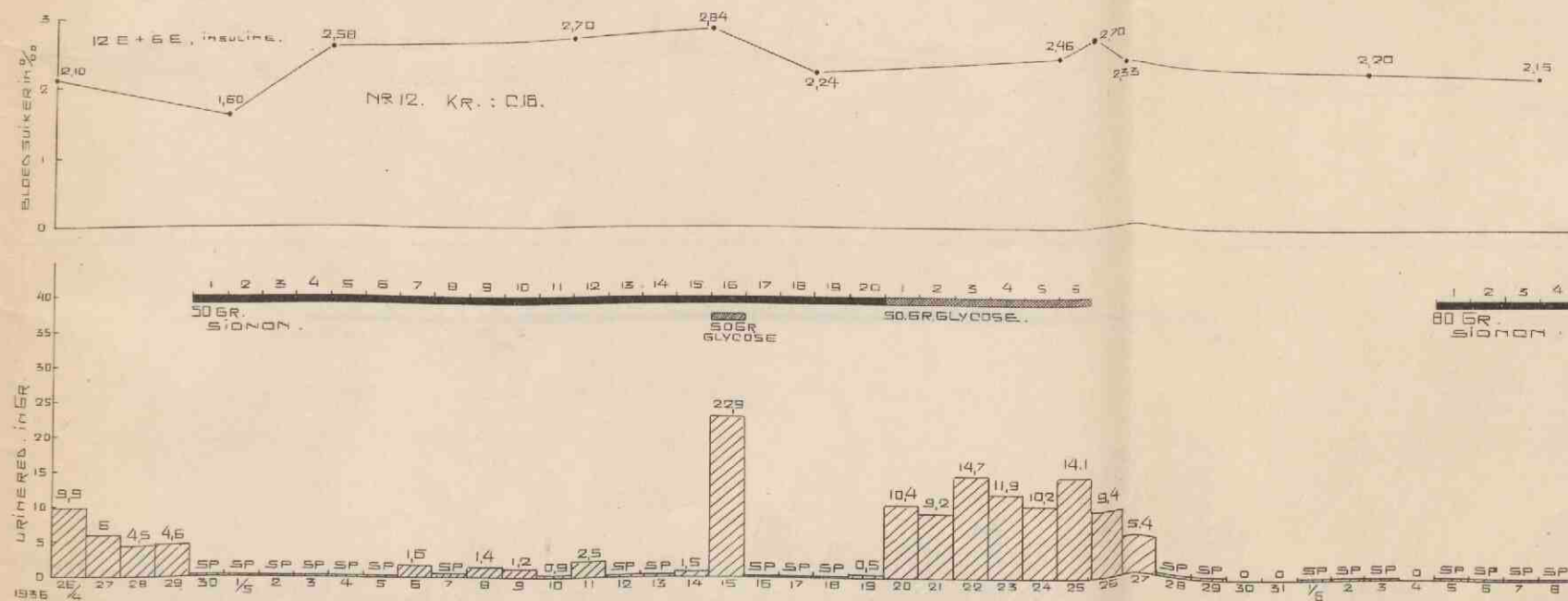
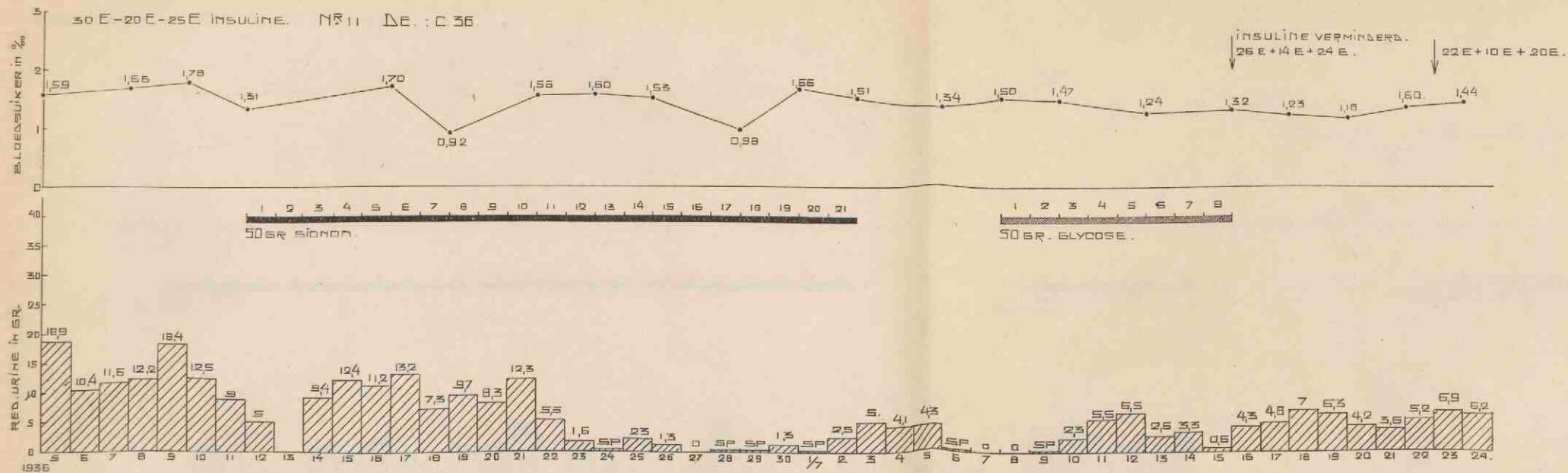
1936

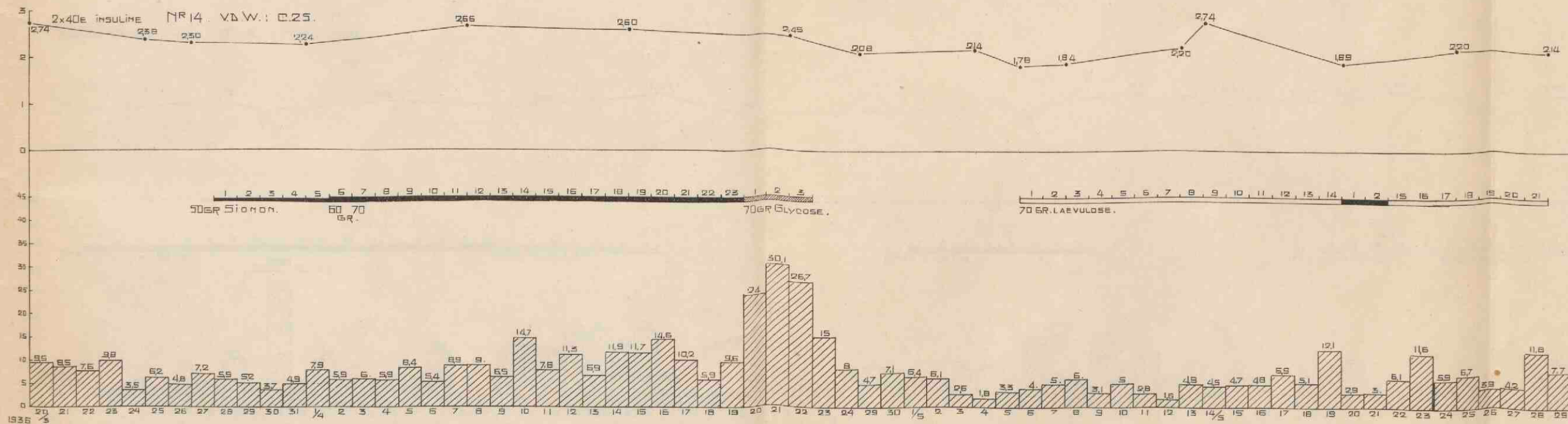
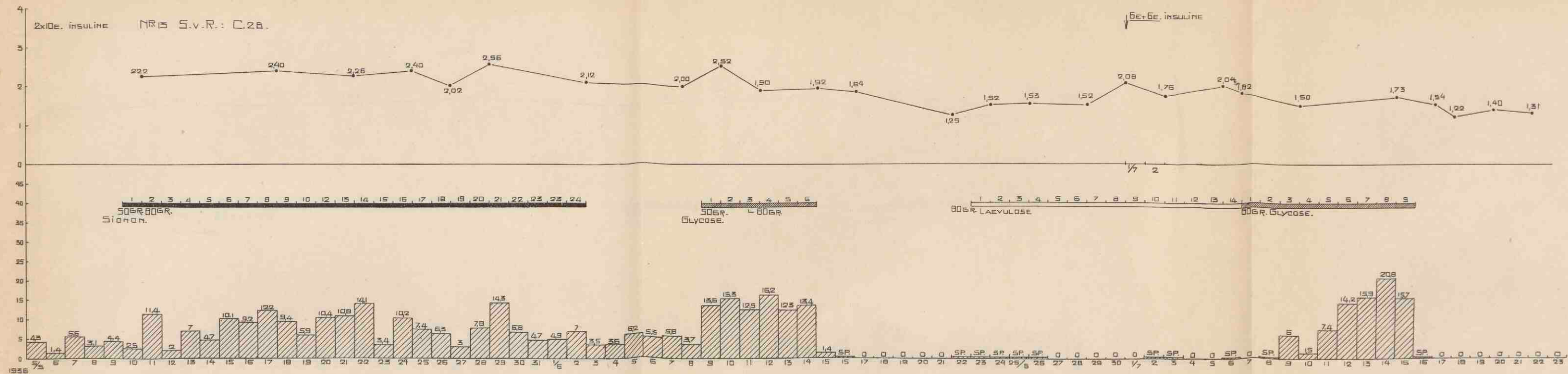
30E+15E+25E+2E INSULINE. NR8 D.R. C.46.

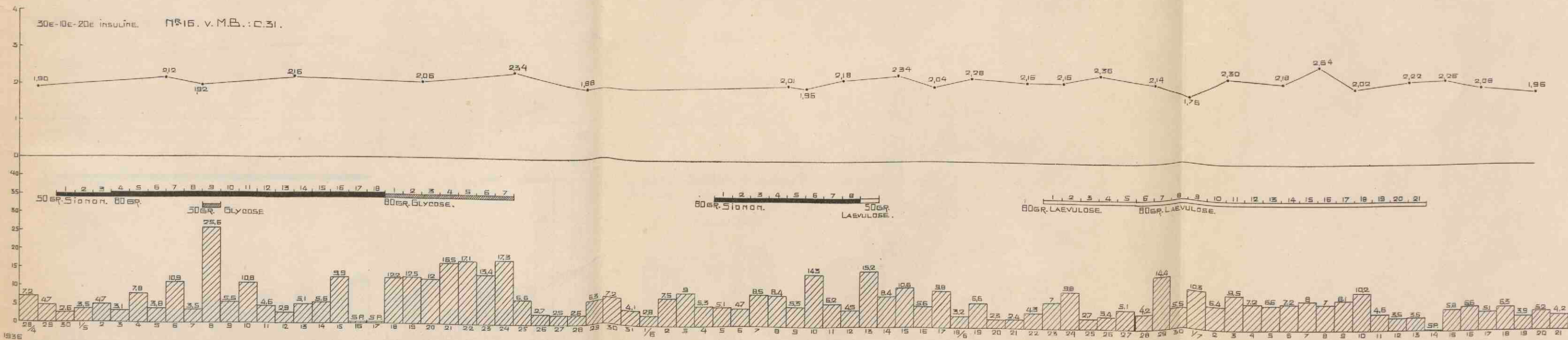
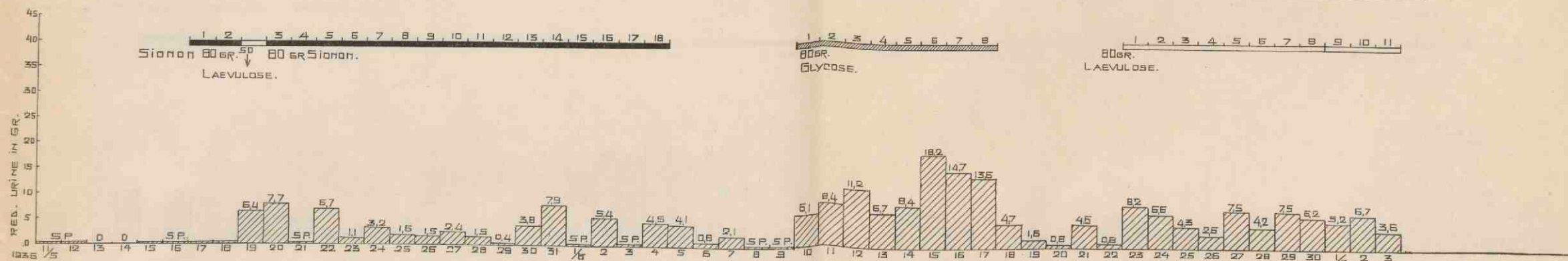
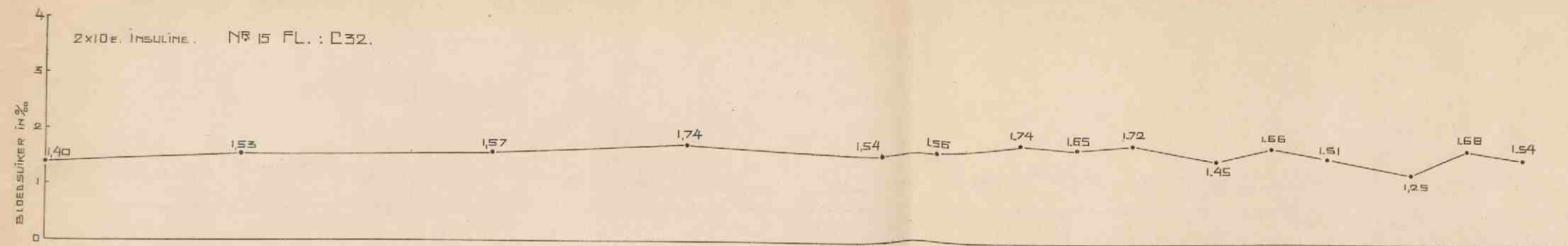


1936



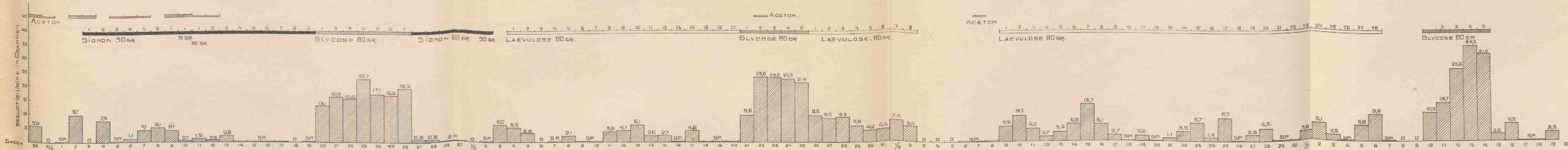
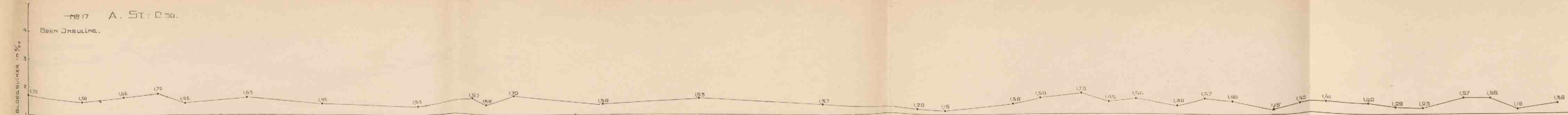






HR 17 A. ST: 0.50.

GREEN INSULINE.



GREEN INSULINE. N° 18. H. C. 26.

