



De werking van glucose en insuline bij suikerzieken en anderen

<https://hdl.handle.net/1874/283281>

A. qu. 192, 1925

De werking van glucose en insuline
bij suikerzieken en anderen.



B. SYBRANDY.

e.
ht
5

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



1392 8936

Miss. Utrecht 1925
1

DE WERKING VAN GLUCOSE EN INSULINE BIJ SUIKERZIEKEN EN ANDEREN.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR. H. F. NIERSTRASZ, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG
25 JUNI 1925, DES NAMIDDAGS 4 UUR DOOR
BENJAMIN SYBRANDY, GEBOREN TE LEEUWARDEN.



AAN DE NAGEDACHTENIS
MIJNER OUDERS.
AAN MIJNE VROUW.

VOORWOORD.

Bij het schrijven van dit voorwoord gaan mijn gedachten onwillekeurig terug naar den tijd, toen ik in Groningen de academie bezocht. Mijn oud-leermeesters, van wie velen zijn heengegaan, wil ik hier in dankbare herinnering gedenken.

In later jaren, Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH, hooggeachte Promotor, heb ik het voorrecht gehad in Uwe kliniek werkzaam te mogen zijn. Met groote welwillendheid hebt Gij mij toen een plaats als assistent gegeven, zoodat ik wederom in een wetenschappelijk centrum kon werken.

Hoe levendig staan mij nog de gesprekken voor den geest, die wij elken morgen, vóór het bezoek aan de zalen, met U mochten hebben. Recht op het doel afgaan in vaste lijn, met vermijding van bijwegen, zóó hebt Gij het Uwe assistenten geleerd. Dit is echter wel eens moeilijk in de medische wetenschap, waar elk oogenblik de meest belangrijke vragen zich aan den onderzoeker opdringen.

Op deze plaats wil ik U mijn hartelijken dank betuigen voor de bereidwilligheid om als mijn Promotor op te treden; want ik ben mij bewust van de moeilijkheid, die daarin voor U was gelegen, omdat dit onderzoek niet in uw laboratorium is tot stand gekomen.

Bovendien dank ik U zeer voor Uw critische opmerkingen en goeden raad.

Ook U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER en RINGER, mijn dank voor de van U ondervonden welwillendheid.

U, Zeergeleerde QUADEKKER, VISSER en KOLTHOFF, ben ik erkentelijk voor Uwe zoo groote hulpvaardigheid.

Zeer waarde collega en vriend CAROL DE FOUW, beschouw de vermelding van Uw naam op deze plaats als een bewijs van mijne groote erkentelijkheid voor den goeden raad en de vele hulp, die ik op allerlei wijze van U mocht ontvangen.

En verder mijn dank aan mej. PRANGE en allen, die mij bij de correctie en de narekening der tabellen zijn behulpzaam geweest.

INHOUD.

Bladz.

VOORWOORD.

INLEIDING	9
---------------------	---

HOOFDSTUK I

HISTORISCH OVERZICHT	11
<i>a.</i> Over de suiker tot 1890	11
<i>b.</i> Is de glycolyse een vitaal proces?	14
<i>c.</i> Moet men bij de beoordeeling van de glycolyse de absolute of de relatieve cijfers nemen?	17
<i>d.</i> De glycolyse in diabetisch en ander bloed.	18
<i>e.</i> Bloedsuikergehalte van arterie, vene en capillairen.	25
<i>f.</i> De glycolyse in het bloed na injectie van insuline.	29
<i>g.</i> De „sucre virtuel” van Lépine.	29
<i>h.</i> Reduceerende tusschenproducten of glycogenese?	32
<i>i.</i> Samenvatting van het litteratuur-overzicht	33

HOOFDSTUK II.

EIGEN ONDERZOEKINGEN	34
<i>a.</i> Methode van onderzoek	34
<i>b.</i> Onderzoek van de glycolyse in het bloed. Tabellen en gevolgtrekkingen	36
Tabel I. Niet-diabetici, nuchter	36
Tabel II. Diabetici, nuchter	38
Tabel III. Niet-Diabetici na glucose	41
Tabel IV. Niet-diabetici, nuchter en na glucose	43
Tabel V. Diabetici na glucose	48
Tabel VI. Diabetici, nuchter en na glucose	50
Tabel VII. Niet-diabetici na insuline.	54
Tabel VIII. Diabetici na insuline	55
Tabel IX. Niet-diabetici na glucose en insuline tezamen	57
Tabel X. Diabetici na glucose en insuline tezamen	61

Tabel XI. De invloed van een vóórverwarming op 45—46 gr. C. op de glycolyse. Niet-diabetici	65
Tabel XII. De invloed van een vóórverwarming op 45—46 gr. C. op de glycolyse. Diabetici	67
Tabel XIA. Gemiddelden van tabel XI	69
Tabel XIIA. Gemiddelden van tabel XII.	70
c. De invloed van een voorafgaande verwarming van het bloed op 45—46 graden C., bij diabetici en niet-diabetici, nuchter, na glucose, na insuline en na een combinatie van beide.	70
d. Gevolgtrekkingen uit de resultaten van het onderzoek . .	75

HOOFDSTUK III.

VERGELIJKEND OVERZICHT VAN DE UITKOMSTEN VAN DIT ONDER- ZOEK MET DIE, WELKE OP ANDERE WIJZE ZIJN VERKREGEN. .	76
a. Het respiratoire quotient (R. Q.)	76
b. De glycolyse na uitschakeling van de lever	86
c. De reactieve vorm der glucose. De glucose-phosphor-synthese. Zonder phosphor geen stof- wisseling der koolhydraten	89
d. Het werk van BRUGSCH en zijne medewerkers.	94
e. Slotwoord	95
LITTERATUUR	99
STELLINGEN	109

INLEIDING.

CLAUDE BERNARD ontdekte, dat de suiker in het bloed verminderde, als men het liet staan. LÉPINE noemde dit proces *glycolyse*. Wel haast vijf en zeventig jaar lang heeft men getracht de vraag te beantwoorden of er bij diabetes mellitus een verminderde glycolyse bestaat.

In Nederland is over glycolyse geschreven door VAN STEENIS in een dissertatie. Verder door HEKMAN en VAN MEETEREN, WITTOP KONING en Mej. SLUITER en KOK. Tot nog toe heeft men weinig of niet onderzocht, of de glycolyse onder verschillende omstandigheden, nuchter en na glucose en ander voedsel, ook wisselde. Evenmin, of dit het geval was na inspuiting met insuline.

Weliswaar zeggen sommige onderzoekers hierover een enkel woord, o. a. MAURIAC en SERVANTIE, CAJORI en GROUTER, EADIE, MACLEOD en NOBLE, NITZESCU en POPESCU-INOTESTI, maar men acht dit niet van beteekenis of vindt geen verschil, behalve HEKMAN en VAN MEETEREN, die, inderdaad na voedsel, toename der glycolyse vonden.

Een overgang tot mijn onderzoekingen vormen die van LÉPINE, HENRIQUES en EGE, MAURIAC en AUBERTIN, C. en G. CORI, FOSTER, LAWRENCE en anderen. Zij onderzochten de suiker in het arteriële en veneuse bloed onder verschillende omstandigheden.

Hier is onderzocht, hoe de glycolyse verloopt bij niet-diabetici en diabetici, nuchter, na een kleine en grootere gift glucose, na insuline en na een combinatie van beide.

Verder is getracht de vraag te beantwoorden of er behalve glycolyse, ook nog een glycogenetisch proces in het bloed aanwezig is, terwijl er bovendien een vergelijkend onderzoek is gedaan van het bloed uit den vinger en dat uit de ader.

HOOFDSTUK I.

Historisch Overzicht.

Magno usui est memoria rerum gestarum.

a. Over de Suiker tot 1890.

De ouden hebben niet geweten, dat de suiker een belangrijke rol speelde bij de stofwisseling. Evenmin was het hun bekend, dat deze stof in het bloed voorkomt. De opmerking van ARISTOTELES, dat de lever zoet smaakt (1), kan niet als bewijs van het tegendeel gelden.

Toch was de suikerziekte wel bekend aan de Grieksche en Romeinsche geneesheeren. Alleen de Indische geschriften der oudheid beschrijven haar als honing-urine, MADHUMEDA (2), terwijl de symptomen van dorst, stinkende adem en uitputting worden opgenoemd.

AVICENNA (3) spreekt van een zoetsmakende urine (980—1036).

Ook TRINCAVELLA (3a) van Venetie, gestorven 1568 en THOMAS WILLIS, (4), overleden 1675, constateerden den zoeten smaak.

Maar pas in 1775 ontdekte DOBSON (5), dat deze urine suiker bevatte, die een alcoholische gisting kon ondergaan.

CAWLEY (3) kon in 1787 in diabetische urine een stof aantoonen, die volkomen op melasse geleek.

WOLLASTON (6) vond in 1811 suiker in het serum van diabetici.

Eindelijk ontdekte CHEVREUIL (7) in 1815, dat deze suiker identisch was met druivensuiker.

Toch meende men tot bijna het midden van de vorige eeuw, dat het een toevallig voorkomend bestanddeel van het bloed was.

In 1831 schrijven TIEDEMANN en GMELIN, dat de koolhydraten in het darmkanaal in suiker worden omgezet, die in het bloed overgaat en dus een normaal voortbrengsel van de stofwisseling is. Door de gistingsproef toonden zij de suiker aan. (8).

Op dezelfde wijze deed dit AMBROSIANI. (9).

MAC GREGOR (10) vond bij gezonden ook sporen suiker, als zij plantaardig voedsel gebruikten, eveneens door vergisting aangetoond.

Men beschouwt dikwijls MAGENDIE (11) als den ontdekker van de bloedsuiker als normaal bestanddeel van het bloed, maar zooals men ziet, hadden velen vóór hem dit ook reeds gevonden.

MAGENDIE zoowel als FRERICHS hebben de suiker echter voor het eerst door een reductie-methode aangetoond (volgens TROMMER).

Maar toen kwam CLAUDE BERNARD.

Hij is te beschouwen als de grondvester van de kennis der suikerstofwisseling. In jarenlangen arbeid heeft hij talrijke ontdekkingen gedaan op dit gebied. Hij vond eerst in het rechter hart veel suiker, doch nog meer in de vena portae en niets in de venae intestinales. Zijn vermoeden, dat het bloed na de buikopening en het uitnemen der organen uit de vena portae terugliep, bleek juist. Want er werd niets gevonden als onmiddellijk na de laparotomie deze ader werd dichtgedrukt. (12) De lever moest derhalve deze stof voortbrengen. Volgens hem was de suiker, zoowel bij plantenetende als vleeschetende dieren, als een normaal en noodzakelijk bestanddeel te beschouwen, in tegenstelling met de geldende opvatting, dat men de suiker meer als een toevalligheid beschouwde.

Toen hij in 1853 promoveerde (13), hield hij nog vol, dat het bloed slechts sporen suiker bevatte, want dat is juist het merkwaardige, dat hij in het bloed van de groote circulatie steeds slechts sporen had gevonden.

FIGUIER (14) verzette zich hier tegen, en toonde zelfs na vleeschvoeding suiker aan in de vena portae, terwijl CLAUDE BERNARD, LECONTE, en LEHMANN (15) en POGGIALE (16) alleen toegaven, dat er suiker werd gevonden na koolhydraten.

Hoewel CL. BERNARD door deze onderzoeken reeds de gevolgtrekking had gemaakt, dat de lever de suiker voortbrengt, was dit feitelijk niet bewezen. Hij deed dit door de lever van een hond gedurende veertig minuten te doorstroomen met koud water. Er was dan geen spoor suiker meer aan te toonen. Maar vier en twintig uur later bevatte de lever opnieuw suiker. (13).

FIGUIER (14) bespote deze „sécrétion de sucre chez le cadavre”.

Een ander, COLIN (16) beweerde, dat de suiker in de ingewanden werd gevormd uit eiwit.

Maar niet onvermeld mag blijven, wat CHAUVEAU in 1856 schreef: (17) de suiker verdwijnt nooit geheel uit het bloed, ook niet na lang vasten. De venae van de groote circulatie bevatten een weinig minder suiker dan de arteriën. Hij zegt: „qu'une partie du sucre du sang artériel filtre dans les vaisseaux lymphatiques et que l'autre subit une métamorphose dont la nature reste à prouver.” M. a. w. er wordt suiker afgegeven aan de weefsels. Vermeldenswaard is het voor dien tijd,

dat hij het bloedsuikergehalte bij paarden in de ader 0.07 en in de slagader 0.08 vond. De strijd duurde eigenlijk tot ongeveer 1869. Talrijke onderzoekers kwamen met het vaststaande feit van de normale bloedsuiker, die in hoeveelheid, binnen zekere grenzen ook constant was. En ook CL. BERNARD vereenigde zich ten slotte daarmee.

In 1855 ontdekte hij het glycogeen: de suiker uit het darmkanaal zou in de lever worden omgezet tot „une matière laiteuse d'une apparence blanchâtre” (18, 19). En langzamerhand kwam hij tot het inzicht, dat het glycogeen de suiker voortbracht en dat dit op fermentwerking berustte, want hitte (koken) doet de werkzaamheid ophouden en koude verlangzaamt haar. Ik geloof, dat wij hier voor het eerst de meening uitgesproken zien, dat de glycogenese een fermentwerking is.

STOKVIS (19) zegt, dat hij deze stof geregeld in de lever vindt, doch noemt nog niet de naam glycogeen.

Vermoedelijk heeft echter reeds MECKEL ad HEMSBAUGH, Dissertatio de genesi adipis in animalibus, uit glucose glycogeen in de lever zien ontstaan, maar hij heeft het voor vet gehouden.

CLAUDE BERNARD beschouwde dus het ontstaan van suiker in de lever als een vitaal verschijnsel.

In 1858 bestreed PAVY (20, 21) dit en noemde het een lijkenverschijnsel. Hij had nl. gevonden, dat het bloed in het rechter hart niet meer suiker bevatte dan het andere, en zoo was nu volgens hem de vitale glycogenese van de lever dood. Wel zou het bloed volgens hem de eigenschap bezitten om glucose te maken uit glycogeen, doch dit zou niet werken op het glycogeen in de levende levercellen.

STOKVIS bevestigde echter in zijn dissertatie de proeven van CLAUDE BERNARD: in de venae hepaticae vond hij veel suiker. Maar interessant is zeker ook de opmerking van STOKVIS, dat er bij diabetici suiker uit het darmkanaal gedeeltelijk onveranderd door de lever stroomt en dat er bovendien suiker in de lever wordt gevormd.

PAVY legde een stuk lever onmiddellijk na den dood in ijs en vond geen spoor suiker: als hij het daarentegen verwarmde, vond hij wel suiker. Men zou dus eerder zeggen, dat hij zich zelf tegensprekt.

In verband met de glycogenese is het hier de plaats om een zeer eigenaardige waarneming te vermelden uit een dissertatie van J. J. Bos (21), uit den jare 1867. Hij vermeldt nl. een geval van diabetes, voorkomend bij een jongen man van 18 jaar, die soms $1\frac{1}{2}$ kilo suiker per dag afscheidde. De hoeveelheid urine bedroeg 15—16 L. Nu vond hij echter herhaaldelijk, dat het suikergehalte toenam, als hij de urine een dag liet staan en ook, als hij die met zuur kookte. Later vond hij deze verschijnselen niet meer terug. Tot nogtoe was JETSE POLITIEK (zoo heette de man) een unicum, maar onlangs vond ik iets dergelijks

door den Amerikaan FOLIN c. s. beschreven (22): hier neemt de urine-suiker ook toe door hydrolyse.

Zooals CLAUDE BERNARD de ontdekker is geweest van de glycogenese, was hij dit eveneens van de glycolyse. Hij nam waar, dat bloed, aan zichzelf overgelaten, suiker verliest. (23).

Hij heeft aan dit feit evenwel niet veel aandacht geschonken. Eerst LÉPINE heeft het onderzoek opnieuw terhand genomen en gedurende 28 jaar heeft hij talloze proeven gedaan. Het beste overzicht daarvan vindt men in: *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, Tome XVII, 1917—1918. (24).

In verband met mijn eigen onderzoekingen wil ik eerst de aandacht vestigen op twee van zijn mededeelingen; de eerste verscheen in 1889 (25). Hij zegt daar: „le pancréas contribue à la destruction du glucose” en in hetzelfde geschrift: que le pancréas n’est „pas seulement une glande déversant sa sécrétion dans l’intestin, mais une sorte de glande vasculaire sanguine”. Ik meen dus, dat LÉPINE de eerste is geweest, die de interne secretie van het pancreas in verband heeft gebracht met de omzetting van de suiker. In 1891 (26) publiceerde hij met BARRAL hun waarneming, dat de glycolyse in vitro verminderd is bij hondebloed, als het pancreas is weggenomen.

Tot op den huidigen dag duurt de strijd over de vraag, of in diabetisch bloed de glycolyse is verminderd of niet.

Dat men het hierover nog niet eens schijnt te zijn, komt door het feit, dat LÉPINE zei, dat men de relatieve cijfers, dus het percentage van de aanvangsconcentratie moest nemen, terwijl anderen de absolute cijfers *alleen* willen laten gelden. Dat de *relatieve* glycolyse lager is bij diabetes, staat vrijwel vast. De cijfers der tegenstanders zelfs, laten daarover weinig twijfel. Ik kom hierop later nog terug.

Voor zoover ik weet, is MIALHE (27) de eerste geweest, die van een onvoldoende verbranding van de suiker bij diabetes heeft gesproken. Bij gezonden is, volgens hem de alcaliciteit van het bloed voldoende om de suiker om te zetten, maar bij de diabetici, die weinig zweeten en daardoor de zuren niet verwijderen, bestaat vermindering der alcaliciteit en daarom onvoldoende verbranding van de suiker.

b. Is de Glycolyse een vitaal proces?

CL. BERNARD beschouwde de glycogenese in de lever als een fermentwerking. LÉPINE spreekt in 1890 voor het eerst van „un ferment destructeur (glycolytique)” (28).

Men heeft dit bestreden. Van de bestrijders noem ik er: den Nederlander COLENBRANDER (29), die zegt, dat wij te maken hebben met een postmortaal verschijnsel, en den Franschman ARTHUS (30),

die hetzelfde beweerde. De Duitschers BENDIX en BICKEL (31) meenden, evenals MIALHE, dat de suiker door het alcalie van het bloed zou worden omgezet. Zij vonden in een alcalische soda-oplossing van 0.2—0.5%, als er bloed aan werd toegevoegd, eveneens glycolyse (ego: bacteriewerking?) Terecht merkt VAN STEENIS (32) op, dat serum geen glycolyse vertoont, en dit feit hun meening weerlegt. Zie eveneens MICHAELIS en RONA (33).

LÉPINE zegt (24c), dat de eerste werking der glycolyse geen oxydatie is, maar dat de zuurstof deze tot zekere grens bevordert. Ook is de *temperatuur* van grooten invloed: bij 58 graden houdt de werking op, is bij 49 graden zeer zwak (volgens mij nihil), sterk bij 40 graden, maar ook nog iets daarboven en aanzienlijk tot 37 graden. Hier zien wij dus hetzelfde als bij andere levensprocessen.

Vervolgens bespreekt hij den invloed van het *chemisch milieu*. Reeds in 1890 toonde hij met BARRAL aan (34), dat toename van de alcaliciteit de glycolyse vermeerderde. Ook door anderen is dit bevestigd. Echter doet een toename der H-ionenconcentratie de glycolyse afnemen. Wanneer het defibrineeren plaats vindt in een atmosfeer van koolzuur, is de glycolyse zeer zwak. RONA en DÖBLIN (35) zeggen wel, dat zuurstof de glycolyse in zeker opzicht bevordert, maar dat deze een volstrekt oxydatieproces zou zijn, daartegen pleit het feit, dat er nog glycolyse plaats vindt in een atmosfeer van waterstof.

MICHAELIS en RONA (33) zeggen, dat de alcaliciteit van het bloed als zoodanig niet van invloed is op de glycolyse en RONA en ARNHEIM (36) bewezen, dat de glycolyse een proces is van vitalen oorsprong. Als de cellen door haemolyse worden verwoest, bleef de glycolyse uit, vooral de witte bloedlichaampjes werken glycolytisch, maar een bepaalde reactie van het milieu (vooral de phosphaten) is noodig voor het tot stand komen der glycolyse.

Zoowel RONA en DÖBLIN (35) als BÜRGER (37) bevestigen dat de zuurstof bevorderend werkt en koolzuur omgekeerd. Serum, vrij van cellen, werkt niet. LÉPINE en BARRAL ontdekten dit reeds in 1890, (38). Een groot aantal stoffen verminderen of versnellen de glycolyse in vitro (24b).

Al is dus de glycolyse tot een levensproces terug te brengen, toch ligt het voor de hand, dat er allerlei invloeden hun werking uitoefenen.

SANDER (41) vond, dat men de suiker en andere opgeloste stoffen in het bloed 5—6 dagen onveranderd houdt, door 10 mgr. NaFl en 1 mgr. thymol aan 1 cc bloed toe te voegen; alle fermentatie houdt op.

KRASKE en KONDO beschouwen de glycolyse in wezen, als een afbraak van glucose over melkzuur. Er is geen oxydatie tot koolzuur aan te toonen. (52).

VON NOORDEN ziet in de glycolyse van LÉPINE niets anders dan een omzetting van glucose tot melkzuur. (52).

Emlden en zijn medewerkers vinden eveneens melkzuur, waarvan de moederstof glycerine-aldehyde is. (52).

SLOSSE (53) houdt de glycolyse voor een melkzuur-fermentatie, doch niet voor een alcoholische. Het melkzuur gaat over in azijnzuur en mierenzuur en ten slotte vindt hij minieme hoeveelheden koolzuur.

Van belang is ook de reactie van het milieu. Dit geldt dus de H-ionenconcentratie. RONA en WILENKO (39) vonden een optimum glycolyse van 30 mgr. per 100 cc bloed bij een H-ionenconcentratie van $3.5 \cdot 10^{-7}$; bij $3.6 \cdot 10^{-7}$ slechts 10 mgr en bij $4.6 \cdot 10^{-7}$ nihil. Dit laatste bereikt men door 1 cc n. azijnzuur toe te voegen aan 25 cc gedefibrineerd bloed. Brengt men de pH later weer terug op zijn vorige hoogte, dan gaat de glycolyse ongestoord door.

LÖB (40) vond voor het bloed een pH van 7.46—7.52. Hij vindt een stijging der glycolyse door een toenemende Hydroxyl-ionenconcentratie en drukt dit aldus uit: „die Phosphationen wirken auf die Glykolyse durch Hydroxylionen beschleunigend.”

RUBINO en VARELA (44) vinden een normale pH voor het bloed van 7.70. Bij 7.33 vindt er slechts 60% van de normale omzetting plaats. Is deze toegenomen tot 6.14 en 6.37 dan is er volkomen remming. Bij diabetes blijft de pH echter bij de sterkste acidose onveranderd; dit geschiedt door de bufferstoffen in het bloed. VOLLMER werpt de vraag op, of bij de synthese van glycogeen en de oxydatie van suiker de primaire rol niet toevalt aan de alkaliën (45).

MAURIAC en SERVANTIE (42) vonden de glycolyse niet proportionaal met de suikerconcentratie, noch in het bloed, noch in de organen. Zij vonden een optimum bij 0.3%. De maximale pH bedraagt 8.0. KRONTOVSKI en RADZIMOVSKA (43) vonden een maximum concentratie van H-ionen, in mengsels met acidum lacticum, waarin leven mogelijk bleef, pH 4.04; en met ac. acetic. pH 5.33. De minimum concentratie van H-ionen was pH 10.28. Dit gold voor lymphocyten, reticulaire cellen en fibroblasten van de milt.

PICO en NEGRETE (46) onderzochten den invloed, die insuline had op het doorlatingsvermogen van collodion-membranen ten opzichte van glucose. Na een uur hebben de zakjes met collodion meer glucose doorgelaten dan zonder insuline.

WERNICKE, SAVINO, DEULOFEU en SCOTTI (47) vinden na een insuline-injectie bij paarden een zwakke verlaging van de pH en de reserve alcaliciteit, wat na drie uur nog iets toeneemt. Ook HARROP en BENEDICT (48) vinden dit. Zij komen tot de gevolgtrekking, dat er na een insuline-injectie een retentie plaats vindt van phosphaten in de weefsels en in

de urine een vermindering daarvan. De retentie vindt voornamelijk plaats in de spieren, die een belangrijke stapelplaats van koolhydraten zijn. Later worden de gebonden phosphaten wederom losgelaten.

BAUER c.s. (116) onderzochten den invloed, dien insuline op de pH, de bloedsuiker en het melkzuur in het bloed uitoefenden, bij een geit. In den toestand van honger stijgt het melkzuur evenwijdig met de daling van de bloedsuiker (na $2\frac{1}{2}$ uur tot het viervoudige), de pH daalt; het dier begint zich nu onbehaaglijk te gevoelen, de bloedsuiker blijft laag; thans daalt het bloedmelkzuur en de pH stijgt weer. Bij goed gevoede dieren stijgt het melkzuur echter niet.

HIRSCH (90) vond bij de stolling van konijnenbloed een gemiddelde daling van pH 0.09. De afname der alcaliciteit is zeer gering als men maar oppast, dat het koolzuur niet ontwijkt.

MAURICE VINCENT (49) toont aan, dat de temperatuur slechts een zeer geringen invloed heeft op de wisseling of verandering van de pH.

c. Moet men bij de beoordeeling van de glycolyse de absolute of de relatieve cijfers nemen?

Dit is een belangrijke vraag, omdat sommigen alleen waarde hechten aan de volstreckte cijfers, anderen daarentegen zeggen, dat men de betrekkelijke cijfers moet nemen. Met andere woorden, moet men rekening houden met de aanvangsconcentratie of niet? De chemici zeggen allen ja.

Sedert 1893 heeft LÉPINE betoogd, dat men de vermindering van de suiker moet berekenen in % van het oorspronkelijke cijfer, omdat het verlies voor een groot deel afhankelijk is van de eerst aanwezig zijnde hoeveelheid, m. a. w. van de aanvangsconcentratie. Hij neemt voor dit doel de volgende proef: in vijf buisjes wordt bloed gedaan en suiker toegevoegd van 0.5 tot 0.15%. Deze worden in de stoof gezet en na een uur onderzocht: de vermindering is dan evenredig met de toegevoegde suiker (50).

VAN STEENIS bespreekt deze vraag uitvoerig in zijn dissertatie (32), en komt tot dezelfde gevolgtrekking.

Naar mijn meening is zoowel de aanvangsconcentratie, als de hoeveelheid „ferment” van belang. Want bij een grooter hoeveelheid ferment evengoed als bij een hooger aanvangsconcentratie zijn de aangrijpingspunten vermeerderd, het contact is inniger. Is er dus een hooger bloedsuiker, ligt de suiker als het ware voor het grijpen, dan is het ook duidelijk, dat er meer wordt omgezet.

MACLEAN (51) nam bloed met een suikergehalte van 0.089. Hij voegde daaraan glucose toe, zoodat hij in het eene geval 0.272 en in het andere 0.358% verkreeg. Het absolute verlies bedroeg achtereenvolgens: 76, 74 en 77 mgr. Indien deze proef juist is, zou die er voor

pleiten om de *absolute* waarde te nemen en *niet de relatieve*. In de eerste plaats is zij in strijd met de uitkomsten van LÉPINE, zoo even genoemd. In de tweede plaats is het de vraag, of toegevoegde glucose evengoed glycolytisch verdwijnt als de glucose van het bloed. Uit de proeven van MACLEOD (54) zou blijken van wel. WINTER en SMITH (55) zeggen, dat dit niet hetzelfde is. Maar in de derde plaats heb ik ernstig bezwaar tegen de proef van MACLEAN. Hij heeft slechts één soort bloed genomen en daaraan glucose toegevoegd. Nu is het echter hoogst opmerkelijk, dat de concentratie hier in *drie* uur tijds zou dalen van 0.089 tot 0.013. In de andere door hem in hetzelfde artikel medegedeelde gevallen, is geen enkele zoo lage concentratie, zelfs na *vier* uur. Het hoogste verlies is 69 mgr. en dat is juist bij een hooge aanvangsconcentratie (0.150). Al de door hem medegedeelde gevallen blijven, *zelfs na vier uur*, onder de 70 mgr. Bovendien is het de vraag, of een dergelijke buitengewoon lage waarde van 0.013 wel juist te bepalen is. Wat echter m.i. beslissend is, dat is het feit, dat ongeveer gelijke aanvangsconcentraties bij normalen en diabetici een duidelijk absoluut verschil geven. Er is toevallig één normale met een bloedsuiker van 0.150 en twee diabetici met 0.166 en 0.167. Die verschillen zijn zeer klein: de absolute glycolyse is echter: 69,43 en 47 mgr. per 100 cc. bloed. Dit feit, door MACLEAN zelf gegeven, is m. i. afdoende. Voor de beoordeeling van de vraag, of men de absolute dan wel de relatieve cijfers moet nemen, is dit laatste het meest overtuigend. Trouwens dit geldt ook voor alle fermentreacties. Zie OPPENHEIMER (56) en EICHWALD und FODOR (57).

De glycolyse is een zeer ingewikkeld proces en weliswaar niet geheel te vergelijken met een fermentreactie van de eerste orde, maar vermoedelijk is het toch wel een fermentreactie.

Op grond van deze overwegingen, benaderen wij, naar mijn meening, het meest de werkelijkheid, als wij de grootste waarde toekennen aan de relatieve cijfers.

Dat glycolyse werkelijk een fermentwerking is, is moeilijk te bewijzen. Ervoor pleit: na een verwarming tot 58° houdt de werking op. Zooals wij later zullen zien, versterkt insuline de glycolytische werking bij diabetici. Aangezien insuline niet direct op het bloed werkt (in vitro toegevoegd is het met betrekking tot de glycolyse onwerkzaam), maar eerst moet worden geactiveerd, pleit dit voor fermentwerking, voor zooverre het afhankelijk is van het pancreas. Want er bestaat nog een andere glycolyse, die niet afhankelijk is van het pancreas.

d. De glycolyse in diabetisch en ander bloed.

Vóórdat LÉPINE in 1891 met de publicatie kwam, dat bij pancreas-

looze honden de glycolyse van het bloed in vitro was verminderd, had FRERICHS reeds in 1884, hoewel misschien meer op klinische gronden, gezegd, dat bij diabetes een verminderd verbruik, doch een vermeerderde productie of vorming van suiker bestond. De glycogene functie van de lever vond hij lager dan normaal. Dit is door CL. BERNARD ook reeds gezegd. FRERICHS onderzocht het glycogeen gehalte bij den levenden mensch door de lever met een troicart te puncteeren. Bij den diabeticus vond hij een lager gehalte aan glycogeen. Dr. SALOMON onderzocht in zijn kliniek het bloed bij een normale en een diabeticus met betrekking tot de vorming van melkzuur; er was geen verschil. (58).

Een der eersten, die LÉPINE bestreed, was KRAUS (59). Het bloed heeft volgens hem diastatische en glycolytische werking. *Er is geen verschil bij nuchtere personen en die in digestie verkeeren.* Het glycolytisch vermogen van het bloed wisselt wel, maar het is afhankelijk van omstandigheden, die wij niet overzien. In elk geval ontstaat er koolzuur; de hoeveelheid daarvan is voor hem de maat der glycolyse. Deze is bij diabetes niet verminderd. Hij heeft vooral bezwaar tegen het percentsgewijs berekenen van het suikerverlies. Bovendien verkreeg hij wisselende uitkomsten.

MACLEOD (54) zegt, dat de glycolyse bij hetzelfde dier van tijd tot tijd varieert, evenzoo bij verschillende dieren van dezelfde soort. Noch bij kamertemperatuur, noch bij 40 graden is er bij normalen en diabetici verschil. Waarschijnlijk is ook de glycolyse niet van beteekenis voor het koolhydraat-metabolisme. Na 5 uur is er 25—26% verdwenen. De „sucre virtuel” van LÉPINE kan hij niet vinden.

Voor ALLAN (60) heeft het belang der glycolyse voor den diabetes slechts *historische waarde*.

VON NOORDEN (61) nam in de vier eerste drukken van zijn boek aan, dat de omzetting van suiker bij diabetes, in de voornaamste spieren was verminderd. Later kwam hij tot de overtuiging, dat de hyperglycaemie het gevolg was van een verhoogde productie van suiker. Op grond van de resultaten van vijf groepen van onderzoekers (pag. 241), die de omzetting van suiker onderzochten in hartspier, lichaams-musculatuur, bloedcellen en darmwand, zou blijken, dat deze weefsels zoowel van normale als pancreasloze dieren, zich niet van elkander onderscheiden, wat de omzetting van suiker betreft. De lever zegt VON NOORDEN dan, vormt glycogeen uit de koolhydraten, die de poortader haar toezendt, bovendien stapelt zij glycogeen op en ten derde bevat zij een diastatisch ferment, dat het glycogeen omzet in de gewone bloedsuiker. Hij beschouwt dit ferment als reversibel. Het pancreas zorgt voor de remming van het diastatisch proces in de lever. De abnor-

maal gestegen suikerproductie is oorzaak, dat er weinig glycogeen wordt gevormd in de lever.

MACLEAN (51) onderzocht de glycolyse bij normalen en diabetici. *Hij komt tot de gevolgtrekking, dat er geen verschil is tusschen beiden.* Ook als men suiker aan normaal bloed toevoegt, krijgt men dezelfde uitkomsten. Twee voorbeelden hiervan, vergeleken met normaal bloed, geven inderdaad dezelfde uitkomsten, wat de absolute waarde betreft. Achtereenvolgens is er 76,74 en 77 mgr. suiker verdwenen, doch als men dit narekent in percenten, dan zijn de verliezen: 85%, 27% en 21%. Vervolgens deelt MACLEAN de uitkomsten mede van de glycolyse bij 7 normalen en 15 diabetici. De absolute verliezen zijn gemiddeld bij de niet-diabetici per uur 16.3 mgr. en bij de diabetici 18.29 mgr.

Voor de *hoogste* en de *laagste aanvangsconcentraties* bij beide groepen heb ik het percentage eens berekend en dan vindt men bij de normalen een verlies van 46% en 72% en bij de diabetici 12,20% en 26%. Om nu te zeggen, dat er geen verschil in glycolyse is bij de beide groepen, is wat sterk. Vergelijken wij nu eens drie gevallen, waarbij de beginconcentraties niet veel verschillen:

		uur	Bloed-	Verlies	
		stoof	suiker	abs.	rel. (%)
normaal	{	0	150		
		3—4	81	—69	—46
diabetes	{	0	166		
		3—4	123	—43	—26
idem	{	0	167		
		3—4	120	—47	—28
idem	{	0	199		
		4	128	—71	—35

Uit deze voorbeelden blijkt duidelijk, hoe voorzichtig men moet zijn met zijn gevolgtrekkingen, maar tevens, dat het percentage en niet het absolute cijfer moet worden genomen.

Het gemiddeld percentage van alle gevallen heb ik bovendien berekend en vond: voor de normalen 60%, voor de diabetici 23%.

Over de proeven van SEESEN, PAVY, SPITZER, LESNÉ en DREYFUS, LANDSBERG en ten slotte MINKOWSKI, zal ik hier niet spreken, omdat de resultaten door VAN STEENIS voldoende zijn gecritiseerd (32). Hij wijst verder op de proeven van VANDEPUT, EDELMANN, LOMBROSO, BÜRGER, HEKMAN en VAN MEETEREN, THALHIMER en PERRY, DENIS en GILES, die de uitkomsten van LÉPINE grootendeels bevestigen.

Toch moet ik over enkelen hunner nog iets zeggen.

HEKMAN en VAN MEETEREN hebben op origineele wijze het suikersplitsend vermogen van het bloed onderzocht (62). Zij hebben de

papiertjes van BANG, voorzien van een bekende hoeveelheid suiker, bij 100° C. gedroogd en daarna voorzien met 0.1 cc bloed. In een voldoende vochtige atmosfeer werden deze daarna in de stoof gezet. Op deze wijze kunnen alle bestanddeelen van het bloed medewerken, wat bij gedefibrineerd bloed het geval niet is. Nu is het jammer, dat zij bij dit onderzoek niet hebben bepaald, hoeveel het bloed van zijn eigen suiker verliest, maar van de toegevoegde hoeveelheid. Bovendien drukken zij hun uitkomsten niet uit in glucose, maar in joodwaarden. Daardoor is een vergelijkende beoordeeling met andere onderzoekers niet mogelijk. In verschillende opzichten zijn hunne uitkomsten echter merkwaardig. Zeer belangrijk is b.v. ook hun opmerking, bl. 505, „*of misschien na eenigen tijd remmende invloeden wegvallen.*” Want dat is inderdaad het geval en een der belangrijkste gevolgtrekkingen van mijn onderzoek.

Zij vonden verder, dat de invloed van de temperatuur tusschen 37 en 40 graden wel degelijk van invloed is. In het laatste geval ging de glycolyse vlugger.

Verder vonden zij, dat *voedselopneming ook van invloed was op de suikersplitsing*. Anderhalf tot twee uur na het opnemen van voedsel werden de hoogste cijfers gevonden. Bij diabetes was dit omgekeerd. Bij diabetes vinden zij evenwel ook hooger waarden bij lichte gevallen. In de verhoogde splitsing zien zij een compensatoire functie. De compensatie is niet volkomen; de glycolyse stijgt niet evenredig aan de bloedsuiker. Bij ernstigen diabetes ligt het suikersplitsend vermogen onder dat van het normale. Bij een pancreaslozen hond vonden zij zeer hoge glycolyse. Zij maken de gevolgtrekking, dat het wezen van den diabetes moeilijk in hoofdzaak daarin kan worden gezocht, dat de weefsels der diabeteslijders het vermogen missen om suiker te verbruiken, al mag dit voor een groot deel het geval zijn bij de meer ernstige gevallen. Zij meenen, dat de vermindering of toeneming van het suikersplitsend vermogen van het bloed prognostische waarde heeft. Bij hyperthyreoidismus vonden zij over het algemeen verlaagde waarden, bij een koolhydraat-gistingsdyspepsie een zeer geringe glycolyse.

DENIS en GILES (64) vonden de glycolyse in normaal bloed werkzaammer dan in zware gevallen van diabetes. Bij coma was er zelfs na 24 uur geen spoor. De sterkte van de glycolyse staat niet in betrekking tot de concentratie van de bloedsuiker. Zij vonden verder, dat de glycolyse toenam, als de diabetes verbeterde.

TOLSTOÏ (65) vergeleek het bloed van 8 normalen met dat van 15 diabetici. Noch bij kamertemperatuur noch bij 37 graden was er verschil in glycolyse. Het percentsgewijs verlies was bij normalen na 1½ uur in de eene groep 12.6%, in de andere 13.7%; bij de diabetici

resp. 6.1% en 7.3%. De absolute verliezen normaal (na 1½ uur) 12.5, andere groep 13.4; bij de diabetici 18.5 en 23.2 mgr per 100 cc bloed, De aanvangsconcentraties waren normaal gemiddeld 98, bij diabetes 304, dus meer dan driemaal zoo hoog, terwijl de absolute glycolyse ruim 1½ maal zoo hoog was bij diabetes, maar de relatieve 50% lager. Men kan dan moeilijk volhouden, dat er geen verschil bestaat.

MAX BÜRGER (37) heeft de glycolyse onderzocht op verschillende leeftijden. Hij vond de volgende cijfers, na 6 uur:

		abs. verlies.	percentage.	
11—20 jaar	bloedsuiker	0.087	60	69
21—30	„ „	0.1	67	67
31—40	„ „	0.106	51	52
41—50	„ „	0.0928	58.3	62.6
51—60	„ „	0.110	61	55.9
61—70	„ „	0.119	59	47.8
71—80	„ „	0.122	54	44.5

De schommelingen in de intensiteit der haemoglycolyse hangen niet af van een wisselende productie van ferment, maar worden veroorzaakt door veranderingen van het milieu, waarin het fermentatieve proces der suikeromzetting plaats vindt. Bovendien speelt de glycolyse in het bloed slechts een ondergeschikte rol, zelfs aangenomen, dat deze in het lichaam veel sneller plaats vindt. *Zij is echter wel een maatstaf voor hetgeen er in de weefsels gebeurt.* Maar het zwaartepunt ligt in de spieren. Hij bestrijdt dan LÉPINE en zegt, „dasz nicht einmal die Hälfte aller Zuckerkranken eine echte Verminderung der Haemoglykolyse aufweist, (damit) bricht die Theorie von der Hemmung der Glykolyse als pathogenetisches Prinzip des Diabetes in sich zusammen.” *Van de 29 diabetici hebben 14 evenwel een kleiner verlies dan 50 mgr. per 100 cc bloed en blijven daarmee onder de normalen.* De relatieve verliezen zijn steeds onder de normalen. Hij gaat dan verder en zegt, „dasz die Hemmung der Haemoglykolyse ein Symptom ausschliesslich des schweren Diabetes ist, welches uns einen Blick in das Schicksal des im Blute und in den Organen des schwer kranken Zuckerkranken kreisenden Zuckers zu gewähren verspricht.” Hij spreekt hiermee zichzelf tegen, want de zware diabetici hebben juist een hoogere absolute glycolyse. Hij brengt dan de vermindering der glycolyse terug tot een tegenwerkende kracht van het aceton. Als dit vermindert, wordt de glycolyse beter. Volgens mijn meening ligt dit voor de hand, omdat het een bewijs is, dat de diabetes verbetert en dus ook de glycolyse. Volgens BÜRGER wordt de glycolyse begunstigd door de verhooging der suikerconcentratie en belemmerd door de acidose.

VAN STEENIS (32) vond de glycolyse in het bloed van lijdens aan diabetes in den regel lager dan bij andere ziekten. In absolute getallen uitgedrukt, vond hij bij 18 diabetici in 6 uur gemiddeld 49.5 mgr suikerverlies en bij 19 niet-diabetici 65.2 mgr. Hij acht het echter onwaarschijnlijk, dat het verschil in glycolyse afhankelijk is van een verschillende hoeveelheid glycolytisch ferment. Hij acht het waarschijnlijker, dat het verschil afhankelijk is van den vorm, waarin de suiker in het bloed voorkomt, omdat het suikerverlies door glycolyse *na toevoeging van suiker* per tijdseenheid, de eerste vier uren belangrijk minder is dan in de volgende twee uren.

CAJORI en CROUTER (66) komen tot de gevolgtrekking, dat er in diabetisch bloed geen vermindering van glycolytische kracht aanwezig is. Bij gelijke suikerconcentratie heeft men bij beide groepen nagenoeg dezelfde glycolyse. In hun tabellen wordt echter geen enkel voorbeeld gegeven van gelijke bloedsuiker. Zij trachten dit te benaderen door suiker toe te voegen. Zij werken nu eens met citraat-bloed dan weer met gedefibrineerd en een ander maal met oxalaat-bloed. Vergelijkt men echter weer het percentsgewijs verlies, dan is dit bij diabetes veel lager:

diab.	aanv. conc.	0.208	verlies na 6 uur	46%
"	"	0.500	" " 6 "	47%
"	"	0.509	" " 6 "	36%
norm.	"	0.093	" " 6 "	73%
"	"	0.105	" " 6 "	65%

Het blijkt bovendien niet, of zij het bloed nuchter, of anders hebben genomen. Voedsel is volgens hen van weinig of geen invloed op de glycolyse.

GIGON (67) meent, dat de rol van de bloedsuiker wordt overschat, omdat er geen evenwijdigheid bestaat tusschen koolzuuruitscheiding en glycaemie, evenmin tusschen glycaemie en glucosurie, noch tusschen glycaemie en vorming van glycogeen. Hij houdt het ervoor, dat de glucose in het bloed dadelijk aan N-houdende stoffen wordt gebonden, zoodat deze een groote rol speelt in de eiwitstofwisseling.

MAURIAC en SERVANTIE hebben ook de glycolyse nagegaan bij diabetici en anderen. Zij voegden enkele druppels bloed op een getitreerde suikeroplossing (68) (69). Er werd een vergelijking gemaakt tusschen de glycolyse in een hypo- en in een isotonische oplossing en deze verhouding noemden zij „l'indice glycolytique”. De index was bij beide groepen gelijk. In verband met mijn eigen onderzoek zij verder gewezen op hetgeen zij zeggen van den invloed nuchter en na digestie.

Het verschil was niet duidelijk; bij magere menschen wordt de invloed van de voeding niet ontkend.

BIERRY, RATHERY en KOURILSKY onderzochten de glycolyse bij 20 lichte en ernstige diabetici en bij canes apancreatici. (70). De eiwit-suiker kan toenemen en soms ook de vrije suiker, maar de totale neemt steeds af. Zelf meenen deze onderzoekers, dat er geen verschil is bij beide groepen. Dat komt weer door de m.i. foutieve opvatting, dat men de absolute cijfers neemt. De absolute cijfers zijn gemiddeld bij drie zware gevallen: 0—112 mgr per 100 cc. bloed na twee uur; relatief: 7.4—28%. In lichtere gevallen was het gemiddelde 19—52 mgr. na drie uur en 17.6—23%. In een geval van acidose 36—57 mgr. en 9.6—11%. Wanneer men nu ziet, dat hier aanvangsconcentraties zijn van 3.27—4.97, dan is het duidelijk, dat men een verlaagde glycolyse heeft. In een der lichtere gevallen was de aanvangsconcentratie 1.08, het absoluut verlies 19 mgr. en het relatieve 17.6. Dit is beneden het gemiddeld normale. In één geval was er na 2 uur zelfs heelemaal geen glycolyse. Volgens hen, zijn in het bloed de elementen voor ontleding, zoowel als voor vorming van suiker aanwezig.

THALHIMER en PERRY (71) vinden bij diabetes verminderde glycolyse naar mate van den ernst van den diabetes. Dat ik hen hier noem, ligt in het feit, dat ook zij glucose toevoegden, zelfs veel. Naar mijn meening moet men dit niet doen en alleen onderzoeken, of er bij diabetes sprake is van een verlaging der glycolyse met betrekking tot de suiker, *zoals* die in het bloed voorkomt.

Door de methyleenblauw-methode van Thunberg heeft men getracht te bepalen, of er in vitro invloed op de gaswisseling kan worden uitgeoefend. AHLGREEN (73) heeft op deze wijze willen uitmaken, welke van de beide theorieën over diabetes de juiste is: de vermeerderde productie of de verminderde verbranding. Hij komt tot het resultaat, dat glucose alleen niet versnellend werkt op de glycolyse, insuline alleen heeft een matige werking, tezamen werken zij evenwel sterk versnellend.

Dit overzicht wil ik eindigen met hetgeen op het twintigste Nederlandsche Natuur- en Geneeskundig Congres te Groningen door HIJMANS VAN DEN BERGH en SNAPPER over dit onderwerp is gezegd. (74). Sprekende over de glycolyse, zegt HIJMANS VAN DEN BERGH, dat de onderlinge tegenspraak daarover, moet worden geweten aan het feit, dat diabetes niet één ziekte is, maar een symptomencomplex, dat zich bij verschillende ziekten kan voordoen. SNAPPER zegt, dat bij een mensch met diabetes volkomen normale glycolyse in het bloed bestaat. Wanneer hij hiermee wil zeggen, zooals in het uittreksel van het referaat staat, omzetting van glucose tot melkzuur, dan is dit waar: want

de zwaarste diabeticus kan nog glucose omzetten. Maar als uit de onderzoekingen, zonder uitzondering blijkt, dat tenminste de relatieve glycolyse bij diabetes is verminderd, dan kan men moeilijk spreken van „*volkomen normale glycolyse*”. Wanneer de lever wordt weggenomen, en de glycolyse gaat dan normaal door, dan is dit een bewijs, dat de glycogenetische factor, waarover in mijn onderzoek sprake is, in de lever wordt geactiveerd, terwijl de glycolytische factor derhalve ook in andere organen kan worden gevonden of geactiveerd.

e. Bloedsuikergehalte van arterie, vene en capillairen.

V. PACHON vestigt in de C. R. de la Soc. de la Biol. T. 91, 1924/25, p. 557, nog eens de aandacht op het feit, dat CHAUCHEAU in 1856 (17) heeft gezegd, dat de suiker gedeeltelijk in de capillairen verdwijnt. Dit is naar mijn meening een zaak van groot gewicht, ook in verband met mijn eigen onderzoek en daarom vermeld ik het hier nog eens.

CHAUCHEAU en KAUFMANN (75) vonden bij diabetes een vermeerdering van suiker, maar geen vermindering van het verbruik in de capillairen. Na pancreas-exstirpatie bestaat er hyperglycaemie en het arterieele bloed bevat meer suiker dan het veneuse. Zij beschouwen dit als een bewijs, dat de weefsels niet minder suiker verbranden. Volgens hen zit de stoornis in de organen, die glycogeen bevatten.

LÉPINE (24, p. 567) vindt de bloedsuiker in arterie en vene wisselend. De glycolyse in het bloed uit den rechter ventrikel vindt hij sterker dan uit de carotis: het bloed zou ferment afgeven aan de weefsels.

FOSTER onderzocht bij honden het bloedsuikergehalte nuchter en na 50 gram glucose, van de vena femoralis, arteria femoralis en den voet. (76) Nuchter zijn de verschillen uiterst gering. Na glucose vond hij:

vena fem.	0.176	vena iugul.	0.184
art. fem.	0.210	carotis	0.208
voet	0.208	voet	0.203

Hoewel de verschillen wel eens kleiner waren, bleken zij meestal zooals hier is medegedeeld.

Verder deed hij proeven met galactose, waarna hij een veel hooger stijgen van de bloedsuiker kreeg, ook van langeren duur. Zijn gevolgtrekking is, dat de hyperglycaemie na glucose de vorming van glycogeen versterkt tot grooter werkzaamheid. Dit blijkt vooral uit het geven van een tweede dosis glucose, die slechts een geringe stijging van de bloedsuiker tengevolge had. De hypoglycaemie na glucose is een „overactivity” van het glycogeen-vormend mechanisme. (De honden verkeerden gedurende de proeven in lichten aetherroes).

TURBAN vond (77) in het slagaderlijk bloed de meeste suiker (bij honden), maar nuchter zijn de verschillen zeer klein. Wanneer men een hond, die gevast heeft, 150 gram glucose geeft, kan het verschil 80 mgr. per 100 cc. bloed bedragen, wat zeer veel is. Na rijst en aardappelen bestaat er een verschil van 25 mgr. per 100 cc. bloed.

WERTHEIMER (78) heeft arterieël en veneus bloed van gezonden en diabetici vergeleken. Bij de eersten bestaan groote verschillen, bij de laatsten is het vrijwel gelijk. Daarom zegt hij, is het pancreashormoon volstrekt noodig. Helaas staat er niet bij, of hij zijn onderzoek deed bij nuchtere patiënten, evenmin verdere bijzonderheden.

HENRIQUES en EGE onderzochten de bloedsuiker in het rechter hart en de art. carotis; er bestond geen verschil. Evenmin in cava sup. en carotis. (79) Vervolgens het bloed uit de carotis en de vena cava inf. Hier bleek, dat in rust het slagaderlijk bloed meestal iets meer suiker bevatte. (Er was zelfs een geval met een verschil van 12 mgr. per 100 cc. bloed). Dit betrof honden, waar door phloridzine of arbeid alle glycogeen was verwijderd. Bij honden met behoorlijke depots van glycogeen was het verschil grooter. Bij een geit in goeden voedingstoestand vonden zij zelfs meer suiker in de ader. De toestand werd anders als zij glucose inspotten. In rust klommen nu de verschillen tot 10 mgr., bij arbeid 17 mgr. en zelfs tot 45 mgr. Samenvattend komen zij tot het besluit, dat bij een alimentaire hyperglycaemie het verschil in het glucose-gehalte in ader en slagader slechts te verklaren is door „Ablagerung” in de spieren, d. i. vorming van glycogeen. Zelfs wanneer er geen koolhydraat-reserven meer kunnen zijn, wordt er glucose verbruikt in de spier; derhalve moet de glucose uit andere stoffen (buiten de spier) worden voortgebracht.

FABER (80) vindt het bloed van diabetici in ader en slagader gelijk, in tegenstelling met dat van gezonden. Door insuline wordt bij suikerzieken de gewone verhouding hersteld.

LAWRENCE (82) onderzocht het slagaderlijk en aderlijk bloed bij diabetici, vóór en na insuline en na een combinatie van insuline en koolhydraten; verder in een geval na het ontbijt zonder insuline. Van de vijf gevallen vond hij nuchter driemaal meer suiker in de ader. Na insuline was het omgekeerd, behalve in één geval, maar ook daar was het verschil kleiner geworden.

In één geval bepaalde hij het verschil nuchter en na het ontbijt zonder insuline:

	oor	vene	verschil
nuchter	0.248	0.239	— 9
na ontbijt	0.218	0.234	+ 16

Koolhydraten schijnen dus de verhouding om te keeren: het suikergehalte in de ader neemt toe ten opzichte van de slagader. Daarentegen herstelt insuline de verhouding zooals bij de normalen.

LAWRENCE nam het bloed uit het oor en de armvene; m. i. is het beter om dit uit den vinger en de ader van denzelfden arm te nemen; deze gebieden liggen dicht bij elkaar.

FRANK, NOTHMANN en WAGNER (83) vonden bij konijnen en pancreaslooze honden na insuline een grooter verschil dan tevoren. Waar de verschillen bij normale dieren 4—6 mgr. bedroegen, stegen deze na insuline tot 25—46 mgr. Bij den pancreasloozen hond bevatte het veneuse bloed somtijds vóór de insuline-injectie meer suiker. Na de injectie was het omgekeerd. De slagaderen, feitelijk dus de capillairen, geven aanzienlijke hoeveelheden glucose af aan de weefsels na insuline-injectie.

C. CORI en G. CORI (85) hebben een onderzoek ingesteld naar het suikergehalte van aderlijk en slagaderlijk bloed bij ratten, gezonde menschen en suikerzieken, nuchter en na glucose en insuline. Het verschil beschouwen zij „as an indication of the sugar intake by the muscles”. De ratten worden onder plaatselijke verdooving onderzocht. Er was geen emotioneele hyperglycaemie. De „intake” was na glucose en insuline sterker dan na glucose alleen. De dieren waren 24—48 uur nuchter. De injectie gebeurde in een ader, de hoeveelheid glucose, die de ratten kregen, bedroeg 5 gram.

Zij onderzochten verder 16 normale personen, 3—4 uur na een licht maal. Het verschil bedroeg gemiddeld 5.5 mgr. per 100 cc. bloed, wat zeer gering is. Verder onderzochten zij drie normale personen, waar de verschillen achtereenvolgens 3.5 en 5. mgr. bedroegen; daarna kregen zij een injectie van 7-8 en 10 eenheden insuline. De verschillen stegen thans na 60' tot 15, 16 en 16 mgr.

Een andere gezonde, waar het verschil 7 mgr. bedroeg, kreeg 100 gr. glucose; na 60' was het nu 21 mgr.

Bij diabetici neemt het verschil zoowel na insuline als na glucose toe. Dit geldt echter alleen van den eersten tijd na de glucose. Ik vind dit zóó belangrijk, dat ik het hier citeer:

(het bloed werd uit de ader en den vingertop genomen).

art.	vena	verschil	
330	330	0	vóór injectie
284	252	32	60' na subcutane injectie.
164	129	35	120' na injectie

art.	vena	verschil	
105	93	12	150' na injectie
138	132	6	vóór glucose
372	338	34	60' na glucose
314	298	16	120' na glucose
256	254	2	150' na glucose.

Hun conclusie is, dat de glucose in de spieren verdwijnt.

MAURIAC en AUBERTIN (84) hebben de *glycolyse in vivo* onderzocht. Zij deden bij normale en pancreasloze honden laparotomie en namen bloed uit de aorta, ter hoogte van de art. renalis; vervolgens uit de venae renales, intestinales en splenicae. Daarna werd er insuline in de vena cava gespoten en de tweede proef bloed werd op dezelfde wijze 40' later genomen. Hoewel een dergelijke proef niet geheel physiologisch is te noemen door den geweldigen ingreep van een laparotomie, wil ik ze toch iets uitvoeriger bespreken, omdat ik tot een andere gevolgtrekking kom dan de schrijvers zelf. Zij zeggen, dat het verlies van suiker bij beide groepen even groot is en de diabetes dus niet wordt veroorzaakt door vermindering der glycolyse. Wat zij echter onderzoeken en de „pouvoir glycolytique” noemen, heeft met *glycolyse* niets te maken. Immers zij onderzoeken het bloedsuikergehalte in arterie en vene, vóór en na een injectie van insuline. Door dit onderzoek komt men te weten, hoeveel suiker er aan de weefsels wordt afgegeven, maar het beteekent niet de „pouvoir glycolytique” der weefsels.

In tegenstelling met de meeste onderzoekers vinden zij het verschil tusschen ader en slagader na insuline kleiner. Dit wil dus zeggen, dat er *na insuline* minder suiker aan de weefsels wordt afgegeven. Als nu toch de bloedsuiker daalt en er wordt minder aan de weefsels afgegeven, dan zou dit m. i. er voor pleiten, dat de suiker glycolytisch is verdwenen.

De gemiddelde daling van de bloedsuiker bij den normalen hond na insuline bedraagt 14 mgr. per 100 cc. bloed, maar bij den apancreaticus 51 mgr.

Waar de afgifte bij beide groepen bij de vena intestinalis gelijk is en bij de vena renalis — na aftrek van hetgeen verloren ging met de urine — niet veel verschilt, en er toch bij den apancreaticus veel meer suiker is verdwenen (51 mgr. tegen 14 normaal), daar is dat hoogstwaarschijnlijk door glycolyse in het bloed, na insuline verdwenen.

HEPBURN c.s. (91) hebben bij konijnen en honden (zoowel met als zonder pancreas) de bloedsuiker bepaald in de vena portae en de venae hepaticae; verder in de art. en vena femoralis, in beide gevallen vóór en na insuline en glucose, en ook na de combinatie van beide. De dieren

waren genarcotiseerd. Mijn grootste bezwaar tegen hunne proeven is de enorme hoeveelheid insuline, die zij inspoten, (eenmaal zelfs 470 eenheden). Hun conclusie is, dat er bij genarcotiseerde dieren geen verschil bestaat tusschen het arterieële en veneuse bloed, vóór en na de injectie. Wel na suiker, evenzoo na een combinatie van glucose en insuline. Bekijkt men hun cijfers nauwkeuriger, dan blijkt er echter wel verschil te bestaan, maar de uitkomsten zijn wisselend. Bij een canis apancreaticus, die met groote hoeveelheden insuline werd ingespoten, zien wij een *toename* van de bloedsuiker van 0.373 op 0.460 en 0.472; vóór de injectie bevatte de vena 11 mgr. meer dan de arterie, na de injectie werd de verhouding omgekeerd en bevat de arterie 29 mgr. meer dan de ader; m. a. w. er bestaat nu afgifte aan de weefsels.

f. De glycolyse in het bloed na injectie van insuline.

MAURIAC en AUBERTIN (84a) vonden bij den pancreasloozen hond wisselende uitkomsten. Zij bepaalden den „indice glycolytique” volgens MAURICE en SERVANTIE (84). Zij geven niet op, hoeveel insuline zij inspoten, noch hoelang na de injectie het onderzoek plaats had. Zij vonden zoowel bij normale als pancreaslooze honden even dikwijls vermeerdering als vermindering van de glycolyse.

CAJORI en GROUTER (66) vonden na insuline geen verschil in glycolyse.

Evenmin EADIE c.s. (88), ook niet als zij in vitro insuline aan het bloed toevoegden.

NITZESCU en POPESCU-INOTESTI (108) onderzochten normale en pancreaslooze honden in nuchteren toestand en na een injectie met insuline. Zij bepaalden ook den glycolytischen index volgens MAURIAC (84). Het percentsgewijs verlies van acht onderzoekingen was gemiddeld:

normaal:	pancreaslooze honden:		
	bloed alleen	bloed en insuline	bloed 4 uur na insuline
12.8%	5.6%	5.57%	5.41%
De glycolytische index bedroeg:			
1.18	1.02	1.02	1.02

Dit wil dus zeggen, dat de glycolyse bij de pancreaslooze honden percentsgewijs lager is dan bij de normalen, maar dat de glycolyse door insuline niet is toegenomen.

g. De „sucre virtuel” van LÉPINE.

In 1891 deed LÉPINE met BARRAL (109) de volgende proef: twee hoeveelheden bloed werden opgevangen, de eene in kokende natrium-

sulfaat-oplossing voor dadelijke bepaling van de bloedsuiker en een ander deel werd een kwartier of een half uur bij 58 graden of even boven nul bewaard. Daarna werd dit op dezelfde wijze behandeld als het eerste gedeelte. Het verwarmde of afgekoelde bloed bleek dan meer suiker te bevatten dan het andere. Niet alleen in vitro, maar ook in het circuleerende bloed kon hij deze toename aantoonen. Hij vergeleek het bloed uit de vena iugularis en de carotis en kon onder de volgende omstandigheden de vermeerdering van suiker aantoonen:

1. als de hond minstens een half uur in een toestand van asphyxie heeft verkeerdt (waardoor hyperglycaemie ontstaat);
2. als het dier een voldoende hoeveelheid chloroform heeft ingeademd of 2—3 gram alcohol per kilogram lichaamsgewicht heeft gehad;
3. als het dier een onderhuidsche injectie van phloridzine of invertine heeft gehad.

LÉPINE zegt (24, p. 378), dat men wel onderscheid moet maken tusschen deze beide gebonden suikers: voor de eene heeft men sterk werkende middelen noodig om ze vrij te maken, terwijl de andere gemakkelijk overgaat in de „sucre libre”, zoowel in vitro als in het circuleerende bloed. Tot 1913 noemde hij elke „sucre combiné” „sucre virtuel”. (24, p. 391, noot). Daarna verstaat hij dus onder „sucre virtuel” die licht gebonden suiker, die zoowel in vitro als in het circuleerende bloed gemakkelijk overgaat in „sucre libre”. In het circuleerende bloed is de vermeerdering aan te toonen door bloed te nemen uit de rechter ventrikel en de carotis: het glycolytisch vermogen van dit laatste is veel sterker dan dat van het bloed uit de rechter ventrikel, dat is dus bloed uit de longen. LÉPINE verklaart dit door de werking van een ferment, dat de te voren licht gebonden suiker vrij maakt. Vooral de longen zouden bijzonder rijk zijn aan dit ferment.

Daarentegen is er nog een andere soort gebonden suiker, door LÉPINE „sucre combiné” genoemd. Deze kan slechts worden bepaald, als het bloed bij 120 graden C in de autoclave wordt verhit met zwavelzuur of fluoorwaterstofzuur. Om kort te gaan, deze suiker is door alle onderzoekers ook gevonden en te beschouwen als „sucre protéidique” (BIERRY en FANDARD (111)).

Anders is het met de „sucre virtuel”.

In 1855 heeft FIGUIER ontdekt, dat er vergistbare suiker in het bloed ontstond, als men dit enkele minuten met salpeterzuur kookte. Hij dacht, dat het bloed een stof bevatte, die zich tegen de fermentatie verzette en dat deze stof door het koken met zuur werd vernietigd, waardoor dus de vergisting aantoonbaar werd. LEHMANN zag de zaak echter juist in en hij zei: het bloed bevat een koolhydraat, dat door

het zuur wordt omgezet in een suiker die fermenteerbaar is, of wel het bloed bevat een binding met suiker, die door dit proces wordt losgemaakt. (24, p. 377).

Mme LUCIE RANDOIN-FANDARD (111) verklaart in haar Thèses, deze „sucre virtuel” niet te hebben kunnen aantoonen.

Evenmin MACLEOD (54).

Bij MACLEAN (51) vind ik één geval van vermeerdering van suiker bij een diabetes-patiënt. Eveneens één geval bij VAN STEENIS (34, bl. 60).

Bij deze laatste twee onderzoekers geschiedde de vermeerdering in de broedstoof, zonder een voorafgaande verwarming op 58 graden of een afkoeling tot nul graden.

VAN STEENIS (32, bl. 55) onderzocht ook het bloed zooals LÉPINE dit deed; hij verwarmde echter tot 56 graden, terwijl LÉPINE tot 58 graden verhitte. In tien gevallen vindt hij zeven maal een zeer geringe toename van de suiker.

Vervolgens onderzocht hij, wat er gebeurde, als men suiker aan het bloed toevoegde. Van de 25 gevallen vond hij 15 maal toename van de suiker. (32, bl. 57).

Ook RICHARD EGE (112) heeft de proeven van LÉPINE nagedaan. Hij komt tot een „durehaas” negatief resultaat: er is geen reden om in het bloed een stof aan te nemen, die door de werking van een enzym in een reduceerbare suiker overgaat.

WITTOP KONING (63) heeft de glycolyse op dezelfde wijze onderzocht als HEKMAN en VAN MEETEREN, evenwel zonder suiker toe te voegen, wat m. i. een voordeel is. Hij vond in de eerste acht of negen uren steeds glycolyse, maar daarna zag hij dikwijls een toeneming van de suiker, of laat ik liever zeggen, van de reductie. Hij meent op deze wijze de „sucre virtuel” van LÉPINE te hebben aangetoond. Hij onderscheidt dus twee processen: een glycolytisch en een glycogenetisch (hij noemt echter dit woord niet). Door het bloed tot op 58 graden C te verhitten, kon hij aantoonen, dat beide processen van fermentatieven aard zijn: na verhitting vond hij na 24 en 48 uur geen vermindering of vermeerdering van glucose. Hij wijst er nog eens op, dat fermentatieve processen bij deze verhitting ophouden, doch dat bacterieële daarna doorgaan. Ten slotte vond hij, dat de fermenten van beide processen aan de bloedlichaampjes zijn gebonden.

Mej. SLUITER en KOK (72) onderzochten de glycolyse in bloed van honden. Zoowel bij kamertemperatuur als in de broedstoof vinden zij somtijds *glycogenese*, b.v. proef no. 1, bij kamertemperatuur, na 5 uur en proef no. 3 na broedstoof-temperatuur na 3 uur. Bij de verschillende dieren is de glycolyse zeer verschillend. In sommige gevallen vinden zij na drie uur in het geheel geen suiker meer, maar dat ligt aan de

methode van onderzoek. Ik zeg dit op grond van vele honderden proeven, met deze werkwijze. Met de methode Bang komt dit niet voor. In hun samenvatting zeggen zij: „Om de schommelingen van de hoeveelheid reduceerende stof in het bloed in vitro te verklaren, kan men denken aan de vorming van reduceerende tusschenproducten bij de glucoseontleding.”

h. Reduceerende tusschenproducten of glycogenese?

Zooals reeds in het litteratuur-overzicht is gezegd, kan men aannemen, dat de suiker in melkzuur wordt omgezet. Dit is ook later bevestigd door LAQUER (113), EMBDEN c.s. (114), BRUGSCH c.s. (115), BAUER (116), HIMWICH (117), TOENNISSEN (118) enz.

Volgens Embden is de moedersubstantie van melkzuur glycerine-aldehyde, dat ook reduceert. Maar in een alkalisch milieu wordt het snel omgezet in melkzuur, zoodat het niet erg waarschijnlijk is, dat men het zal kunnen aantoonen. Dit is dan ook aan SLUITER en KOK niet gelukt. En al vindt men in een suspensie van roode bloedlichaampjes in een 0.9% NaCl oplossing een verschuiving naar den aldehyde kant, wat bij hen slechts ten deele het geval was, dan kan men daaruit naar mij voorkomt, nog niet de gevolgtrekking maken, dat de schommelingen van de hoeveelheid reduceerende stof in het bloed in vitro te verklaren is, door reduceerende tusschenproducten.

Het ligt veel meer voor de hand, dat de vorming van glucose ook in vitro doorgaat. Uit welke stof dit geschiedt, laat ik in het midden. Met chemische middelen is het mogelijk, uit eiwitsuiker vrije suiker voort te brengen. WITTOP KONING toonde aan, dat de vermeerdering der reductie aan de levende bloedcellen is gebonden.

Uit mijn onderzoek blijkt, dat de toename der reductie meer bij diabetici dan bij anderen voorkomt, terwijl de glycolyse lager is. Waarom zou er geen suiker kunnen ontstaan uit deze „sucre protéidique”, temeer waar deze volgens de Fransche onderzoekers bij diabetici is vermeerderd?

Ik meen door mijn onderzoek verder te hebben aangetoond, dat de „glycogenetische factor” bij diabetes dikwijls sterker is dan bij de niet-diabetici. Op grond van deze overwegingen blijf ik voorloopig vasthouden aan de opvatting, dat de vermeerdering der reductie door glucose wordt veroorzaakt.

In het lichaam zou dan een wisselend spel van vorming en omzetting van suiker plaats vinden.

Waar de vermeerderde vorming van suiker den diabeticus noodlottig

wordt, kan de normale glycogenese op elk oogenblik in de behoeften van het lichaam voorzien.

Ons geheele bestaan is afhankelijk van elkaar tegenwerkende krachten. En slechts dan noemen wij het lichaam normaal en gezond, als die tegenwerkende krachten harmonisch samenwerken. Hun disharmonie beteekent ziekte. Denken wij slechts aan vagus en sympathicus en aan de geheele interne secretie.

i. Samenvatting van het litteratuur-overzicht.

In de lever bestaat een glycogenese (CL. BERNARD—18—).

In de urine vindt men onder omstandigheden somtijds toename van suiker (oudere waarneming van BOS—21— en nieuwe van FOLIN c.s. 22).

De glycolyse is bij suikerzieken *verminderd* volgens Frerichs (58), LÉPINE en BARRAL (26), VAN STEENIS (32) en volgens hem: ARTHUS, VANDEPUT, RONA en DÖBLIN, RONA en WILENKO, KANITZ, ACHARD en WEIL, BIERNACKI, EDELMANN, LOMBROSO. Verder bij HEKMAN en VAN MEETEREN (62), DENIS en GILES (64) en THALHIMER (71), ook alle door VAN STEENIS genoemd; MAURIAC en SERVANTIE (84) NITZESCU en POPESCU-INOTESTI en eigen onderzoek.

Daarentegen is de glycolyse *niet verminderd* volgens: KRAUS (59), VON NOORDEN (61), ALLAN (60), MACLEOD (54), MACLEAN (51), BÜRGER (37), GIGON (67), BIERRY (70), TOLSTOÏ (65), SNAPPER (74).

Volgens hun eigen gevolgtrekking is de glycolyse niet verminderd, maar naar hetgeen ik uit hun onderzoek meen te mogen opmaken, wel, bij MAURIAC en SERVANTIE (68, 69).

De oorzaak van dit verschil van meening ligt voornamelijk in het feit, dat de onderzoekers van de tweede groep alleen rekening houden met de absolute cijfers. *Want de relatieve cijfers zijn bij bijna alle onderzoekers lager dan bij de normalen.*

Bovendien zijn zelfs een groot deel der absolute cijfers lager. Neemt men gelijke aanvangsconcentraties — wat ik heb gedaan bij de cijfers van MACLEAN — zonder glucose toe te voegen, dan vindt men ook de absolute cijfers lager.

Over den invloed van glucose of voedsel op de glycolyse vindt men iets bij HEKMAN en VAN MEETEREN (62), MAURIAC en SERVANTIE (68) en CAJORI en GROUTER (66).

Over den invloed van een insuline injectie op de glycolyse heb ik alleen iets gevonden bij CAJORI en GROUTER, EADIE c.s. (88), NITZESCU en MAURIAC en AUBERTIN. Geen van deze groepen vond verschil.

Vervolgens is een litteratuur-overzicht gegeven van *het verschil in bloedsuiker van ader en slagader*, omdat hieruit valt af te leiden, of er glucose aan de weefsels is afgegeven of niet.

In het algemeen is er nuchter weinig verschil, maar dikwijls ook een geringe hoeveelheid meer in de slagader. Bij diabetici vindt men dikwijls zelfs meer suiker in de ader. Na glucose vindt men bij gezonden steeds het bloedsuikergehalte van de slagader toegenomen ten opzichte van de ader, waaruit dus volgt, dat er glucose aan de weefsels is afgegeven, wat men als een glycogeen-synthese zou kunnen opvatten. Maar het is ook mogelijk, dat er phosphorverbindingen van suiker ontstaan, of binding aan eiwit of disaccharieden. Bij diabetici wordt er meestal geen verschil gevonden, of zelfs een toename in de ader. Insuline verandert dit in de richting als bij de normalen.

De vraag, of de glycolyse een vitaal proces is, wordt door verreweg de meeste onderzoekers in bevestigenden zin beantwoord.

De reactie van het bloed met betrekking tot de glycolyse, is van het hoogste belang. Geringe wijzigingen zijn van invloed. De temperatuur wijzigt slechts in zeer geringe mate de pH, volgens MAURICE VINCENT (49). Zie echter ook p. 72.

De „sucre virtuel” bestaat niet volgens Mme RANDOIN-FANDARD (111), MACLEOD (54) en EGE (112). Evenwel, vermeerdering van suiker vinden in sommige gevallen: MACLEAN (51), VAN STEENIS (32) WITTOP KONING (63), Mej. SLUITER en KOK (72) en volgens eigen onderzoek.

Mej. SLUITER en KOK beschouwen hun toename in reductie niet als vermeerdering van glucose, maar als reduceerende tusschenproducten.

HOOFDSTUK II.

Eigen onderzoekingen.

a. Methode van onderzoek.

In de eerste plaats kwam het er op aan, een betrouwbare werkwijze te hebben voor de bloedsuikerbepalingen. Na deze meer dan 2000 maal te hebben gedaan op andere wijzen, bleek mij toch die van BANG het meest betrouwbaar. Dit geldt vooral voor de kleine hoeveelheden van 0.01 tot 0.3 tot 0.4%.

Door gedurende vier minuten kokende stoom door de oplossing te leiden, ontgaat men de moeilijkheid van een niet-constante gasvlam. Wel moet men er voor zorgen, dat de vloeistof na ongeveer $1\frac{1}{4}$ minuut kookt, wat gemakkelijk te regelen is.

Met HOLBØLL (89) meen ik, dat men niet door 0.28, maar door 0.265 moet deelen, op grond van voorafgaande proeven met glucose-oplossingen.

Alle bepalingen werden in duplo gedaan, in het geheel ongeveer 1500.

Het bloed werd uit een armvene genomen, de huid vooraf met aether afgewreven en daarna met een steriel gaasje met alcohol bedekt, dat een paar minuten bleef liggen. De arm werd zoo weinig mogelijk gestuwd en het bloed daarna door punctie in een bekerglas opgevangen en onmiddellijk verdeeld in een aantal kleine fleschjes van 5—10 cc. met geslepen glazen stoppen; in de fleschjes bevonden zich enkele glasparsels.

Het spreekt van zelf, dat alle glaswerk, elk stuk afzonderlijk in papier verpakt, vooraf behoorlijk werd gesteriliseerd (1 uur bij 115—120 graden). Nadat de stopjes op de fleschjes waren gedaan, werd even voorzichtig geschud. In den beginne werd van elke proef na het onderzoek een agar-cultuur aangelegd. Toen er echter na een reeks proeven nooit infectie optrad, deed ik slechts enkele steekproeven. Ten slotte werden er bij de laatste onderzoeken weder een reeks proeven gedaan op steriliteit, maar ik heb nooit infectie gezien.

Oorspronkelijk onderzocht ik het bloed na 2, 4, 6, 8 en 24 uur stoof. Het was mij echter fysiek onmogelijk, zonder assistentie dit op zoo een uitgebreide schaal te doen, zoodat ten slotte alleen na 2 en 5 uur werd onderzocht. De doorslag gaf evenwel de overweging, dat hetgeen de eerste uren geschiedde, toch van het meeste belang was; het bloed is dan het minst veranderd.

In dit bloed is dus ook de fibrine nog aanwezig.

Ik heb eerst op andere wijze getracht het onderzoek te doen. In kleine, geparaffineerde buisjes werd het bloed gebracht; deze bevestigde ik aan de wijzer van een uurwerk en plaatste dat in de broedstoof. In meerdere gevallen bleef het bloed ongestold, doch niet altijd. Zonder behoorlijke assistentie is het niet mogelijk op eenigszins uitgebreide schaal proeven te nemen, zoodat ik dit heb moeten opgeven.

Ik meen echter op boven beschreven wijze, door alle bestanddeelen er in te laten, den physiologischen toestand eenigszins te benaderen, en beschouw hetgeen in deze fleschjes gebeurt, als een zwakke, maar ware afspiegeling van hetgeen geschiedt in het normale bloed en de levende weefsels.

b. Onderzoek van de glycolyse in het bloed.

Tabellen en gevolgtrekkingen.

TABEL I. Niet-diabetici, nuchter.

Naam.	Diagnose.		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
1. S.	maagklachten	ader	0	100		
			2	126	+ 26	+ 26
			6	96.2	— 3.8	— 3.8
2. U.	genezen ulcus.	„	0	81.5		
			2	107	+ 25.5	+ 31.2
			4	84.9	+ 3.4	+ 4.1
			6	63.2	— 18.3	— 22.4
3. eadem		„	0	71.4		
			2	89.2	+ 17.8	+ 24.9
			6	49	— 22.4	— 31.3
4. M.	Ca. ventr. op ulc. bodem.	„	0	113		
			2	132	+ 19	+ 16.8
			4	103.7	— 9.3	— 8.2
			6	84.9	— 28.1	— 24.8
5. B.	hypertensie	„	0	111		
			2	120	+ 9	+ 8.1
			4	144	+ 33	+ 29.8
			6	94.3	— 16.7	— 15.1
6. eadem		„	0	111.3		
			2	92	— 19.3	— 17
			4	84.9	— 26.4	— 23.7
			6	56.6	— 54.7	— 49
7. M.	colitis	„	0	142		
			2	93.7	— 48.3	— 34
			6	44.6	— 97.4	— 68.5
8. Ja.	maagklachten	„	0	118		
			2	108	— 10	— 8.4
			4	68.8	— 49.2	— 41.7
			6	42.4	— 75.6	— 64

Naam.	Diagnose.	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
9. H.	adipositas, albumi- nurie	0	141.5		
		2	103.7	— 37.8	— 26.7
		5	42.4	— 99.1	— 70
10. B.	angina pectoris	0	122		
		2	122	0	0
		4	113.2	— 8.8	— 7.2
		6	80.1	— 41.9	— 34.1
11. R.	haemolytische icterus	0	112.2		
		2	70.7	— 41.5	— 37
		4	56.6	— 55.6	— 49.5
		6	37.7	— 74.5	— 66.2
12. eadem		0	103.7		
		2	90.4	— 13.3	— 12.8
		4	56.6	— 47.1	— 45.4
		5	33	— 70.7	— 68.1
13. E.	asthma	vinger ader	141.5		
			0	145	
			2	108	— 33.5 — 23.6
			5	75.4	— 66.1 — 47.6
14. V.	maagklachten	0	122.6		
		2	94.3	— 28.3	— 23
		5	94.3	— 28.3	— 23
15. T.	hypertensie	0	122.6		
		2	94.3	— 28.3	— 23
		5	37.7	— 84.9	— 69.3
16. V. W.	maagklachten	0	141.5		
		2	108.4	— 33.1	— 23.3
		5	84.9	— 56.6	— 40
	gemiddeld	0	116.4		
		2	103.7	— 12.7	— 10.9
		4—6	72	— 44.4	— 38.1

TABEL II.

Diabetici, nuchter.

			Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr	Perce- tage.
1. J.	d + ac +	ader	0	190		
			2	192.5	+ 2.5	+ 1.31
			6	170	— 20	— 10.5
2. eadem		„	0	93.7		
			2	102.6	+ 8.9	+ 9.5
			6	93.7	0	0
3. P.	d + ac +	„	0	272		
			2	220	— 52	— 19.1
			6	223	— 49	— 18
4. idem		„	0	285		
			2	325	+ 40	+ 14
			6	258	— 27	— 9.4
5. P.	d — ac —	„	0	326.4		
			2	283	— 43.4	— 13.2
			4	251.8	— 74.6	— 22.8
			7	221.6	— 104.8	— 32.1
6. V.	d — ac spoor- negatief	„	0	299		
			2	330	+ 31	+ 10.3
			6	285.7	— 13.3	— 4.4
7. idem	d — ac —	„	0	377.3		
			2	316.9	— 60	— 16
			4	268.8	— 108.5	— 28.7
			6	290	— 87.3	— 23.1
8. S.	d — ac licht +	„	0	220		
			2	220	0	0
			6	190	— 30	— 13

ac = aceton.

d = diaceetzuur.

			Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
9. eadem	d — ac —	„	0	127.3		
			2	136.8	+ 9.5	+ 7.4
			5	99	— 28.3	— 22.2
10. Jc.	d — ac —	„	0	125		
			2	116	— 9	— 7.2
			8	62.5	— 62.5	— 50
11. eadem	d — ac —	„	0	147.1		
			2	168.9	+ 21.8	+ 12.8
			5	126.4	— 20.7	— 14
12. D.	d — ac +	„	0	180		
			2	170	— 10	— 5.5
			6	125	— 55	— 30
13. idem	d — ac +	„	0	240		
			2	259	+ 19	+ 7.9
			5	221	— 19	— 7.9
14. idem	d — ac +	„	0	268.8		
			2	235.8	— 33	— 12.2
			5	193.4	— 75.4	— 28
15. Jc.	d — ac —	„	0	174.5		
			2	179.2	+ 4.7	+ 2
			5	125	— 49.5	— 22.6
16. M.	d — ac —	„	0	160.3		
			2	127.3	— 33	— 20.5
			5	70.7	— 80.6	— 50.2
	gemiddeld		0	217.9		
			2	211.4	— 6.5	— 3
			4—8	181.8	— 36.1	— 16.5

Vergelijkend overzicht tusschen de glycolyse in diabetisch en ander bloed, beide in nuchteren toestand.

Zie tabellen I en II.

	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . in mgr.	Perce- tage.
Gemiddelde van 16 niet-diab.	0	116.4		
	2	103.7	— 12.7	— 10.9
	4—6	72	— 44.4	— 38.1
Gemiddelde van 16 diabetici	0	215.3		
	2	209.5	— 5.87	— 2.7
	4—6	179	— 36.4	— 16.9

De glycolyse is hier in het bloed der diabetici zoowel absoluut als relatief zwakker dan in dat der niet-diabetici. Daarentegen is de aanvangsconcentratie ruim 45% hooger bij de suikerzieken. De hoogste absolute waarde bij de laatsten was 108.5 mgr. per 100 cM³. bloed, bij de niet-diabetici 99.1 mgr. Mijn cijfers zijn gemiddeld lager dan bij de andere onderzoekers. Men vindt daarover in de voorafgaande bladzijden een en ander medegedeeld.

Maar bij de 16 niet-diabetici vind ik na 2 uur vijfmaal glycogenese en bij de 16 diabetici negen maal.

Dit verschijnsel vind ik onder de 37 gevallen van VAN STEENIS (32) eenmaal vermeld en ook bij MACLEAN (51) eenmaal, telkens bij suikerzieken. Hiermede is m. i. aangetoond, dat er in het bloed 2 factoren werkzaam zijn: een glycolytische en een glycogenetische. Uit welke stof glycose wordt bereid, zal een later onderzoek moeten uitmaken.

Er blijkt dus, dat de glycolyse bij diabetes is verlaagd en dat de glycogenetische factor sterker aan den dag treedt.

Indien het echter juist is, dat de glycogenetische factor bij Diabetes is verhoogd, dan zou een verlaagde glycolyse ook schijnbaar kunnen zijn, omdat het glycogenetisch proces telkens weer suiker voortbrengt. Voor zoover ik weet, heeft men hiermede in de litteratuur geen rekening gehouden. Voor den patient komt dit practisch weliswaar op hetzelfde neer, maar voor de theorie maakt het een groot verschil.

Uit de proeven met de vóórverwarming blijkt, dat beide factoren een rol kunnen spelen.

TABEL III. Niet-diabetici na glucose.

Naam.	Hoeveelheid glucose en tijdsverloop nadat glucose gegeven is.	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
1. U.	35' na 75 gr. glucose ader per os	0	147		
		2	94	— 50.6	— 35
		6	35.7	— 111.3	— 75
2. ead.	45' na 50 gr. glucose „	0	122.6		
		2	136.7	+ 14.1	+ 11.5
		4	146.2	+ 23.6	+ 19.2
		6	124	+ 1.4	+ 1.1
3. B.	38' na 50 gr. glucose „	0	122.6		
		2	127.3	+ 4.7	+ 3.8
		4	122.6	0	0
		6	78.3	— 44.3	— 36.1
4. ead.	na 90' „	0	87.7		
		2	87.7	0	0
		4	75.4	— 12.3	— 14.1
		6	46.2	— 41.5	— 47.3
5. ead.	na 2 uur 15' „	0	83		
		2	72.6	— 10.4	— 12.5
		4	42.4	— 40.6	— 48.9
6. ead.	45' na 50 gr. glucose „	0	136		
		2	135	— 1	— 0.73
		4	113	— 23	— 16.9
		6	94.3	— 41.7	— 30
7. M.	35' na 75 gr. glucose „	0	212		
		2	215	+ 3	+ 1.4
		4	198.1	— 13.9	— 6.5
		6	141.5	— 70.5	— 33.2
8. J.	1 uur 25' na 50 gr. glucose „	0	80		
		2	61	— 18.8	— 23.4
		6	37.7	— 42.4	— 52.9

Naam.	Hoeveelheid glucose en tijdsverloop nadat glucose gegeven is.	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
9. R.	40' na 50 gr. glucose „	0	183		
		2	150.9	— 32.1	— 17.5
		4	108.4	— 76.6	— 41.8
		6	75	— 108	— 63.5
10. B.	40' na 60 gr. glucose „	0	242.5		
		2	235.4	— 7.1	— 2.9
		4	233.9	— 8.6	— 3.5
		6	233	— 9.5	— 3.9
11. id.	na 1 uur 25' „	0	188.6		
		2	141.5	— 47.1	— 24.9
		4	152.8	— 35.8	— 18.5
		6	122.6	— 66	— 35
12. L.	38' na 60 gr. glucose „	0	183.9		
		2	146.2	— 37.7	— 20.5
		4	117.9	— 66	— 35.8
		6	89.6	— 94	— 51.7
13. S.	1½ uur na middageten „	0	167		
		2	146.2	— 20.8	— 12.4
		4	119.8	— 47.2	— 28.2
		6	66	— 101	— 60
14. H.	39' na 50 gr. glucose „	0	174.5		
		2	141.5	— 33	— 18.8
		5	89.6	— 84.9	— 48.7
15. T.	32' na 50 gr. glucose „	0	155.6		
		2	122.6	— 33	— 21.2
		5	122.6	— 33	— 21.2
16. id.	1 uur 48' na 50 gr. „ glucose	0	66		
		2	54.7	— 11.3	— 17.1
		5	31	— 35	— 53

Hoeveelheid glucose en tijdsverloop nadat glucose gegeven is.	Uren stoof.	Bloed-suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Percentage.
Na glucose, korter dan een uur, gemiddelde van tien gevallen.	0	167.9		
	2	149.9	— 18	— 10.7
	4—6	124.9	— 43	— 25
Na glucose, langer dan een uur, gemiddelde van zes gevallen.	0	112		
	2	93.9	— 18.1	— 16.2
	4—6	77.1	— 34.9	— 31.1
Gemiddelde van zestien gevallen.	0	147		
	2	129	— 18	— 12.2
	4—6	108.4	— 38.6	— 26.2

TABEL IV.

Niet-diabetici, nuchter en na glucose.

		Uren stoof.	Bloed-suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Percentage.
1. U.	nuchter	0	71.4		
		2	89.2	+ 17.8	+ 24.9
		6	49	— 22.4	— 31.3
	35' na 75 gr. glucose	0	147		
		2	94	— 50.6	— 35
		6	35.7	— 111.3	— 75
	nuchter	0	81.5		
		2	106.6	+ 25	+ 30.8
		4	84.9	+ 3.4	+ 4.1
		6	63.2	— 18.3	— 22.4
2. U.	45' na 50 gr. glucose	0	122.6		
		2	136.7	+ 14.1	+ 11.5
		4	146.2	+ 23.6	+ 19.2
		6	124	+ 1.4	+ 1.1

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
3. M.	nuchter	0	113		
		2	132	+ 19	+ 16.8
		4	103.7	— 9.3	— 8.2
		6	84.9	— 28.1	— 24.8
	35' na 75. gr. glucose	0	212		
		2	215	+ 3	+ 1.4
		4	198.1	— 13.9	— 6.5
		6	141.5	— 70.5	— 33.2
	nuchter	0	117.9		
		2	108.4	— 9.5	— 8
		4	68.8	— 49.1	— 41.6
		6	42.4	— 75.5	— 64
4. J.	na 50 gr. glucose 1 uur 25'	0	80.1		
		2	61.3	— 18.8	— 23.4
		6	37.7	— 42.4	— 52.9
	nuchter	0	113		
		2	92	— 19.3	— 17.1
		4	84.9	— 26.4	— 23.7
		6	56.6	— 56.4	— 49.1
	na 50 gr. glucose 38'	0	122.6		
		2	127.3	+ 4.7	+ 3.8
		4	122.6	0	0
		6	78.3	— 44.3	— 36.1
	na 90'	0	87.7		
		2	87.7	0	0
		4	75.4	— 12.3	— 14.1
		6	46.2	— 41.5	— 47.3
5. Ba.	na 2 uur 15'	0	83		
		2	72.6	— 10.4	— 12.5
		4	42.4	— 40.6	— 48.9
		6	42.4	— 40.6	— 48.9

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
6. Ead.	nuchter	0	111		
		2	120	+ 9	+ 8.1
		4	144	+ 33	+ 29.8
		6	94.3	— 16.7	— 15.1
	45' na 60 gr. glucose	0	136		
		2	135	— 1	— 0.73
		4	113	— 23	— 16.9
		6	94.3	— 41.7	— 30
	39' na 50 gr. glucose	0	174.5		
		2	141.5	— 33	— 18.8
		5	89.6	— 84.9	— 48.7
8. Br.	nuchter	0	122		
		2	122	0	0
		4	113.2	— 8.8	— 7.2
		6	80.1	— 41.9	— 34.1
	40' na 60 gr. glucose	0	242.5		
		2	235.4	— 7.1	— 2.9
		4	233.9	— 8.6	— 3.5
		6	233	— 9.5	— 3.9
	1 uur en 25' na glucose	0	188.6		
		2	141.5	— 47.1	— 24.9
		4	152.8	— 35.8	— 18.5
		6	122.6	— 66	— 35
	nuchter	0	112.2		
		2	70.7	— 41.5	— 37
		4	55.6	— 55.6	— 49.5
		6	37.7	— 74.5	— 66.2
9. R.	nuchter	0	112.2		
		2	70.7	— 41.5	— 37
		4	55.6	— 55.6	— 49.5
		6	37.7	— 74.5	— 66.2

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
10. Tr.	40' na 50 gr. glucose	0	183		
		2	150.9	— 32.1	— 17.5
		4	108.4	— 76.6	— 41.8
		6	75	— 108	— 63.5
	nuchter	0	122.6		
		2	94.3	— 28.3	— 23
		5	37.7	— 84.9	— 69.3
	32' na 50 gr. glucose	0	155.6		
		2	122.6	— 33	— 21.2
		5	122.6	— 33	— 21.2
	1 uur 48' na glucose	0	66		
		2	54.7	— 11.3	— 17.1
		5	31	— 35	— 53

Vergelijkend overzicht tusschen de glycolyse in niet-diabetisch bloed, nuchter en na glucose. Zie Tabel IV.

	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ .	Perce- tage.
Gemiddelde nuchter	0	116.4		
	2	103.7	— 12.7	— 10.9
	4—6	72	— 44.4	— 38.1
Glucose korter dan een uur	0	167.9		
	2	149.9	— 17.46	— 10.4
	4—6	124.9	— 43	— 25
Glucose langer dan een uur	0	112		
	2	93.9	— 18.1	— 16.2
	4—6	77.1	— 34.9	— 31.1
Gemiddelde korter en langer dan een uur	0	147		
	2	129	— 18	— 12.2
	4—6	108.4	— 38.6	— 26.2

De glycolyse is hier alleen na 2 uur stoof, in beide categorieën absoluut en relatief sterker dan nuchter, relatief zelfs iets lager, korter dan een uur. In de latere uren is zij absoluut en relatief zwakker. Onderzoekt men echter het bloed, als het langer dan een uur geleden is, dat men de glycolyse per os gaf, dan ziet men een veel lager aanvangsconcentratie, nl. 112; is dit daarentegen korter dan een uur geleden, nadat de glucose is gegeven, dan is de aanvangsconcentratie 167.9. Men krijgt uit deze gegevens den indruk, dat de eerste reactie van het lichaam na de glucose een licht verhoogde glycolyse is, doch dat er daarna iets anders gebeurt en wel een afvoer van de glucose uit het bloed naar de weefsels, immers de bloedsuiker is sterk gedaald, zelfs onder de waarde van het nuchtere bloed. De factor, die de glycolyse veroorzaakt, is zwak, want hij werkt alleen sterker dan nuchter na twee uur stoof. De vermindering van de bloedsuiker kan dus niet het gevolg zijn van glycolyse, er moet een tweede factor in het spel zijn, die door zijn werking een afvoer van de glucose naar de weefsels ten gevolge heeft.

Wil men echter nagaan, of er werkelijk verschil bestaat in de glycolyse nuchter en na glucose, dan moet men elk geval afzonderlijk nemen.

In de eerste plaats blijkt nu, dat het verschil maakt of men veel of weinig glucose geeft. Zie tabel IV. No. 1 en 2 betreft dezelfde persoon. Maar de glycolyse is na 75 gram veel sterker. Dit is eveneens het geval bij 5 en 6, mits vergeleken met nuchter. De glycolyse is wisselend, men kan dus nooit gisteren met heden vergelijken, al kan ik meerdere gevallen aantonen, waar het wel gelijk was. No. 3 — eveneens 75 gr. — is absoluut en relatief sterk toegenomen. Wij zien dit in al de gevallen, waar 60 gr. of meer werd gegeven, zoowel absoluut als relatief.

Nos. 2, 4, 5, 7, 9 en 10, waar 50 gr. werd gegeven, hebben allen een verminderde glycolyse. Toch daalt de bloedsuiker na eenigen tijd. Ik beschouw de glycolyse in het bloed als een afspiegeling van die in de weefsels. Maar volgens LÉPINE is zij in vitro 60 maal zwakker (17e), volgens MACLEOD (54) in vitro per minuut en per 100 cc. bloed 0.03—0.06 mgr. en in vivo 0.83—4.46 mgr. Het schijnt mij echter logisch een zeker parallelisme aan te nemen. Wanneer dus de glycolyse is verminderd en toch de bloedsuiker daalt, dan ligt het voor de hand om aan een synthese tot glycogeen denken. De bloedsuiker daalt, terwijl er een afvoer naar de weefsels plaats vindt. Ongelukkig heb ik in het begin van deze onderzoekingen daar niet aan gedacht. In deze reeks is het bloed uit ader en vinger slechts eenmaal onderzocht.

Nuchter

vinger 141.5

ader 122.6 verschil 18.9 mgr.

32' na glucose	vinger	188.6	
	ader	155.6	verschil 33 mgr.
1 uur 48' na glucose	vinger	68.8	
	ader	66	verschil 2.8 mgr.

Het is duidelijk, dat de groote daling van de bloedsuiker niet heeft plaats gevonden door glycolyse, maar door afgifte aan de weefsels. Neemt men aan, dat de glycolyse in vitro 60 maal zwakker is, dan zou 6 L. bloed van dezen man in één uur 41.4 gram glucose kunnen omzetten. Doch dan is er nog geen rekening gehouden met den glycogenetischen factor. Het lichaam werkt echter veel te oeconomisch om in één uur 41.4 gram glucose te verspillen. Het ligt veel meer voor de hand, dat er een opbouw tot glycogeen heeft plaats gevonden. Hiervoor pleit de groote afvoer naar de weefsels na 32 minuten, nl. 33 mgr. per 100 cm³. bloed.

TABEL V.

Diabetici na glucose.

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cm ³ . in mgr.	Perce- tage.
1. J.	d+ ac+ 65' na 50 gr. glucose	0	330		
		2	302.5	— 27.5	— 8.33
		6	237.5	— 92.5	— 28
2. P.	d— ac— 2uur 18' na 50 gr. glucose	0	386.7		
		2	363.2	— 23.5	— 6
		4	355.5	— 31.2	— 8
		6	344.3	— 42.4	— 10.9
3. S.	d— ac— 1 uur 3' na 50 gr. glucose	0	292.4		
		2	254.7	— 37.7	— 12.8
		5	217	— 75.4	— 25.9
4. Jc.	45' na 50 gr. gluc. d— ac—	0	156		
		2	164	+ 8	+ 5.1
		8	80.3	— 83.7	— 51
5. Je.	d— ac— 1 uur na 50 gr. glucose	0	245.3		
		2	226.4	— 18.9	— 7.7
		5	219.8	— 25.5	— 10.4

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . in mgr.	Perce- tage.
6. M.	3 uur 15' na 50 gr. glucose	0	141.5		
		2	141.5	0	0
		5	103.7	— 37.8	— 26.9
	1 uur 2' na 50 gr. glucose	0	301.8		
		2	254.7	— 47.1	— 15.6
		5	226.4	— 75.4	— 24.9
	d— ac—	0			
		2			
		5			
	3 uur 24' na 50 gr. glucose	0	136.7		
		2	108.4	— 28.3	— 20.7
		5	70.7	— 61.6	— 48.2

Diabetici na glucose.

	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ .	Perce- tage.
2—3 uur nadat deze per os is ge- nomen	0	221.6		
	2	204.4	— 17.2	— 7.76
	4—6	193.5	— 28.1	— 12.7
een uur na glucose	0	265.1		
	2	240.5	— 24.6	— 9.3
	4—8	196.2	— 68.9	— 26
gemiddelde van alle gevallen	0	248.8		
	2	226.9	— 21.9	— 8.8
	4—8	195	— 53.8	— 21.2

TABEL VI.

Diabetici, nuchter en na glucose.

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . in mgr.	Perce- tage.
1. J.	nuchter	0	190		
		2	191.5	+ 2.5	+ 1.3
		6	170	— 20	— 10.5
	65' na 50 gr. glucose	0	330.7		
		2	302.5	— 27.5	— 8.3
		6	237.5	— 92.5	— 28
2 Pij.	nuchter	0	326.4		
		2	283	— 43.4	— 13.2
		4	251.8	— 74.6	— 22.8
		7	221.6	— 104.8	— 32.1
	2 uur 18' na 50 gr. glucose	0	386.7		
		2	363.2	— 23.5	— 6
		4	355.5	— 31.2	— 8
		6	344.3	— 42.4	— 10.9
3. S.	nuchter	0	127.3		
		2	136.8	— 9.5	— 7.4
		5	99	— 28.3	— 22.2
	1 uur 3' na 50 gr. glucose	0	292.4		
		2	254.7	— 37.7	— 12.8
		5	217	— 75.4	— 25.9
4. Jc.	nuchter	0	174.5		
		2	179.2	+ 4.7	+ 5.1
		5	125	— 49.5	— 22.6
	1 uur na 50 gr. glucose	0	245.3		
		2	226.4	— 18.9	— 7.7
		5	219.8	— 25.5	— 10.4
	3 uur 15' na 50 gr. glucose	0	141.5		
		2	141.5	0	0
		5	103.7	— 37.8	— 26.9

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ . in mgr.	Perce- tage.
5. M.	nuchter	0	160.3		
		2	127.3	— 33	— 20.5
		5	70.7	— 80.6	— 50.2
	1 uur 2' na 50 gr. glucose	0	301.8		
		2	254.7	— 47.1	— 15.6
		5	226.4	— 75.4	— 24.9
	3 uur 24' na 50 gr. glucose	0	136.7		
		2	108.4	— 28.3	— 20.7
		5	70.7	— 61.6	— 48.2

Vergelijkend overzicht tusschen de glycolyse nuchter en na glucose bij diabetici. Zie Tabel VI.

	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 cM ³ .	Perce- tage.
Gemiddelde nuchter	0	215.3		
	2	209.5	— 5.87	— 2.7
	4—6	179	— 36.4	— 16.9
Bloed onderzocht 1 uur na glucose	0	265.1		
	2	240.5	— 24.6	— 9.3
	4—6	196.2	— 68.9	— 26
Bloed onderzocht 2—3 uur na glucose	2	221.6		
	2	204.4	— 17.2	— 7.8
	4—6	193.5	— 28.1	— 12.7
Gemiddelde van beide	0	248.8		
	2	226.9	— 21.9	— 8.8
	4—6	195	— 53.8	— 21.2

Wanneer men het bloed onderzoekt, ongeveer een uur nadat de glucose is gegeven, ziet men een sterke toename der glycolyse, zoowel absoluut als relatief. 2—3 uur, nadat de glucose is gegeven, vermindert de glycolyse aanzienlijk. Na 4—6 uur stoof is zij lager dan nuchter. Het bloed-

suikergehalte is 2—3 uur na de glycose nog hooger dan nuchter. Dit wil dus zeggen, dat er geen afvoer naar de weefsels plaats vindt, of met andere woorden, geen opbouw tot glycogeen. De glucose doet derhalve bij den diabeticus een heftige glycolytische reactie ontstaan, die spoedig verzwakt. Want na 4—6 uur stoof (2—3 uur na glucose) is het bloedsuikergehalte (193.5) nog veel hooger dan nuchter (179), hoewel de beginconcentratie slechts 6.3 meer bedraagt.

Vergelijking tusschen de glycolyse in niet-diabetisch en diabetisch bloed, na glucose. Zie Tabel IV en VI.

Het glycolytisch proces in beide groepen is analoog: in den beginne een toename en daarna vermindering. Toch is er een groot verschil, want bij de niet-diabetici is er slechts een minieme toename. Hier is ook geen verdere glycolyse noodig, omdat er een sterke afvoer naar de weefsels plaats vindt, terwijl deze bij de diabetici ontbreekt, of althans weinig aangeduid is. Het bloedsuikergehalte daalt heel langzaam.

Uit deze cijfers blijkt ook, dat het niet alleen de aanvangsconcentratie is, die een rol speelt.

Ook voor de diabetici is het wenschelijk de gevallen afzonderlijk te beschouwen. Zie tabel VI.

Nos. 1 en 3 vertoonen een sterke toename, zoowel absoluut als relatief. No. 4 een lichte toename, no. 5 een lichte afname en no. 2 een sterke afname. Deze laatste patiënte had reeds een zeer hooge bloedsuiker vóór de glucose werd toegediend. Het schijnt dus, dat de glucose in zware gevallen, met een hooge bloedsuiker, de glycolyse vertraagt. *De minder zware gevallen reageeren ongeveer als de niet-diabetici na een grootere gift glucose (60—75 gram);* er is een sterkere glycolyse dan nuchter. Vergelijkt men de beide groepen na 50 gr. glucose, dan ziet men het volgende:

	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Glycolyse per 100 c.c. bloed.	Perce- tage.
diabetici gemiddeld na 50 gr. glucose	0	248.8		
	2	226.9	— 21.9	— 8.8
	4—8	195	— 53.8	— 21.2
niet-diabetici gemiddeld na 50 gr. glucose	0	119.4		
	2	106.1	— 13.3	— 11.1
	4—6	81.5	— 37.9	— 31.6

De relatieve glycolyse is bij de niet-diabetici 30—50% sterker, de absolute na 2 uur 39% zwakker en na 4—6 uur 29%, maar het bloedsuikergehalte is bij de diabetici 52% hoger.

Schijnbaar is de glycolyse bij de diabetici niet verminderd, maar dat het percentsgewijs verlies zooveel lager is, geeft toch te denken. *Het groote verschil van beteekenis bij de beide groepen ligt vooral in de geringe en langzame daling van de bloedsuiker, m. a. w. er wordt weinig glucose aan de weefsels afgegeven.*

No. 4. Tabel VI.

nuchter	vinger	bloedsuiker	226	
	ader	„	174	verschil 52 mgr.
1 uur na glucose	vinger	„	302.8	
	ader	„	245.2	verschil 57.6 mgr.
3 uur 15' na glucose	vinger	„	146.2	
	ader	„	141.5	verschil 4.7 mgr.

Nuchter bestaat er een afgifte, die door de glucose zwak wordt versterkt, maar na 3 uur onbeteekenend is geworden, hoewel de bloedsuiker nog te hoog is.

No. 5. Tabel VI.

nuchter	vinger	bloedsuiker	146.2	
	ader	„	160.3	
1 uur na glucose	vinger	„	287.7	
	ader	„	301.8	
3 uur 24' na glucose	vinger	„	150.9	
	ader	„	136.7	verschil 14.2 mgr.

Bij dezen patient bestaat nuchter een glycolyse, die ver boven het gemiddelde bij diabetici gaat, maar hij heeft een verzwakt vermogen om glucose af te geven aan de weefsels, wat vermoedelijk een gebrekkig vermogen beteekent om glycogeen op te bouwen. De reactie, die de glucose in het pancreas opwekt, heeft twee gevolgen: het ontstaan van een glycolytischen factor en van een anderen, een synthetischen, die den opbouw van glycogeen bewerkt. Deze laatste gevolgtrekking wordt des te waarschijnlijker door hetgeen wij zien bij deze diabetici; als de glycolyse in het bloed is toegenomen, waarom zou deze dan ook in de weefsels niet toenemen? Niettegenstaande een vermeerderde reactieve glycolyse na glucose bij de diabetici aanwezig is, blijft de bloedsuiker hoog en er heeft slechts een geringe afgifte plaats aan de weefsels.

TABEL VII.

Niet-diabetici na insuline.

			Uren stoof.	Bloed- suiker.	Verlies per 100 cM. bloed in mgr.	Perce- tage.
1. V.	nuchter	ader	0	122.6		
			2	94.3	— 28.3	— 23
			5	94.3	— 28.3	— 23
	45' na 0.35 cc insu- line	vinger ader		103.7		
			0	84.9		
			2	84.9	0	0
			5	47.1	— 37.8	— 44.5
2. v. W.	nuchter	vinger ader		141.5		
			0	141.5		
			2	108.4	— 33.1	— 23.3
			5	84.9	— 56.6	— 40
	50' na 0,35 insuline	vinger ader		146.2		
			0	122.6		
			2	103.7	— 18.9	— 15.4
			5	78.3	— 44.3	— 36.1
	gemiddeld nuchter		0	132		
			2	101.3	— 30.7	— 23.2
			5	89.6	— 42.4	— 32
	na insuline		0	103.7		
			2	94.3	— 9.4	— 9
			5	62.7	— 41	— 39.5

Vergelijking tusschen de glycolyse in het bloed van niet-diabetici, nuchter en na insuline. Zie tabel VII.

Gemiddeld is de glycolyse na insuline lager. Ik geloof evenwel, dat men niet verschillende menschen met elkaar moet vergelijken, doch steeds nuchter en na insuline bij dezelfde persoon. En ook dan kan men niet zeggen, dat de glycolyse toeneemt. No. 1 vertoont na 5 uur wel een toename, maar na 2 uur stoof is er afname. Vergelijkt men nu vinger en ader, dan ziet men het volgende:

No. 1 na 0.35 cc insuline	vinger	bloedsuiker	103.7	
	ader	„	84.9	verschil 18.8 mgr.
No. 2 idem	vinger	„	146.2	
	ader	„	122.6	verschil 23.6 mgr.

De werking van deze kleine gift insuline gaat geheel parallel met die van 50 gr. glucose, immers ook daar zagen wij vermindering van glycoyse, maar toegenomen afgifte van glucose aan de weefsels. En in beide gevallen (na glucose en na insuline) daalt de bloedsuiker na ongeveer denzelfden tijd.

Bij den eersten patient heb ik helaas dien morgen verzuimd ook het bloed uit den vinger te onderzoeken. Eenige dagen later heb ik dit echter gedaan en dadelijk vergeleken met het bloed uit de ader (nuchter). Het verschil bedroeg toen 9.5 mgr. en hier na insuline 18.8 mgr.

TABEL VIII.

Diabetici na insuline.

			Uren stoof.	Bloed- suiker.	Verlies per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
1. Jc.	nuchter	vinger ader		168.1		
			0	147.1		
			2	168.9	+ 21.8	+ 12.8
	1 uur 20' na 0.6 insuline	vinger ader	5	126.4	— 20.7	— 14
				140		
			0	131		
			2	88.6	— 42.4	— 32.3
			5	74.6	— 56.4	— 43
	2. D.	nuchter	vinger ader	238.6		
			0	240		
			2	259	+ 19	+ 7.9
		37' na 1 cM. insuline	5	221	— 19	— 7.9
				254.7		
			0	264.1		
			2	245.2	— 18.9	— 7.1
			5	212.2	— 51.9	— 19.6

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Verlies per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
	3 uur 20' na 1 cM ³ . vinger insuline ader	0	174.1 144.3		
		2	132	— 12.3	— 8.5
		5	84.9	— 59.4	— 41.1
3. Pij.	nuchter ader	0	326.4		
		2	283	— 43.4	— 13.2
		4	251.8	— 74.6	— 22.8
		7	221.6	— 104.8	— 32.1
	2 uur 37' na 0.7 insuline „	0	254.7		
		2	219.8	— 34.9	— 13.7
		4	237.7	— 17	— 6.6
		6	186.7	— 88	— 34.5
4. V.	nuchter	0	299		
		2	330	+ 31	+ 10.3
		6	285.7	— 13.3	— 4.4
	3 uur 20' na 1 cM ³ . insuline „	0	263.4		
		2	232	— 31.4	— 11.9
		6	196.4	— 67	— 25.4
5. V.	nuchter „	0	377.3		
		2	316.9	— 60	— 16
		4	268.8	— 108.5	— 28.7
		6	290	— 87.3	— 23.1
	2 uur 7' na 1.5 cM ³ . insuline „	0	127.3		
		2	122	— 5.3	— 4.1
		4	117.9	— 9.4	— 7.3
		6	99	— 28.3	— 22.2
	gemiddeld nuchter	0	277.9		
		2	271.5	— 6.4	— 2.3
	na insuline korter dan 1 uur zie no 2..	4—6	237.9	— 40	— 14.3
	geheele gemiddelde	0	197.4		
		2	173.2	— 24.2	— 13.1
		4—6	151.1	— 46.3	— 26.7

Vergelijking tusschen de glycolyse in het bloed van diabetici, nuchter en na insuline. Zie tabel VIII.

Zoowel absoluut als relatief bestaat er vrij groot verschil: de glycolyse is na insuline aanzienlijk toegenomen. Hetzelfde zagen wij na 50 gr. glucose. Een uitzondering maakt no. 5, waar de glycolyse is verminderd. Na een zeer groote dosis insuline (1.5 cc) heeft er klaarblijkelijk alleen afgifte aan de weefsels plaats, terwijl de glycolyse is verminderd. Een groote gift insuline heeft dus dezelfde werking bij den diabeticus als een kleine bij den normale, ook hetzelfde gevolg als 50 gram glucose. Waarschijnlijk is dus de eerste werking van het insuline een glycolytische, maar daarna gebeurt er wat anders: er heeft vermoedelijk een opbouw plaats tot glycogeen. Vergelijken wij daartoe bloed uit vinger en ader:

No. 1 nuchter	vinger	168.1	
	ader	168.9	
1 uur na 0.6 cc insuline	vinger	140	
	ader	131	verschil 9 mgr.

Hier overweegt de glycolyse en is de afgifte aan de weefsels nog zwak.

No. 2. nuchter	vinger	238.6	
	ader	240	
37' na 1 cc insuline	vinger	254.7	
	ader	264.1	
3 uur 20' na insuline	vinger	174.1	
	ader	144.3	verschil 29.8 mgr.

Na 37' is er van afgifte aan de weefsels nog niets te bespeuren, hoewel de glycolyse reeds veel sterker is dan nuchter. Na 3 uur daarentegen is er zoowel een sterke glycolyse als een flinke afgifte aan de weefsels, die van het normale niet verschilt.

Ten slotte wijs ik nog op het dalen van den glycogenetischen factor (no. 1, 2 en 4).

TABEL IX.

Niet-diabetici na glucose en insuline tezamen.

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
1. U.	nuchter	0	71.4		
		2	89.2	+ 17.8	+ 24.9
		6	49	— 22.4	— 31.3

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
2a. ead.	35' na 75 gr. glucose	0	147		
		2	94	— 50.6	— 35
		6	35.7	— 111.3	— 75
	1 uur 35' na glucose	0	107		
	50' na 0.5 cM ³ . insuline	2	83.9	— 23.1	— 21.5
		6	49	— 58	— 54.2
	3 uur na glucose	0	75.9		
	1½ uur na insuline	3	29.4	— 46.5	— 61
	nuchter	0	81.5		
		2	106.6	+ 25	+ 30.8
		4	84.9	+ 3.4	+ 4.1
		6	63.2	— 18.3	— 22.4
	b. 45' na 50 gr. glucose	0	122.6		
		2	136.7	+ 14.1	+ 11.5
		4	146.2	+ 23.6	+ 19.2
		6	124	+ 1.4	+ 1.1
	c. 2 uur 45' na glucose	0	70.7		
	55' na 0.5 cM ³ . insuline	2	61.3	— 9.4	— 13.2
		4	42.4	— 28.3	— 40
		6	60.3	— 10.4	— 14.7
	d. 3 uur 50' na glucose, 1 u. na opnieuw 50 gr. gluc.	0	103.7		
		2	71.7	— 32	— 30.8
	2 uur na insuline	4	73.5	— 30.2	— 29.1
		6	76.4	— 27.3	— 26.3
3. M.	nuchter		142		
	vinger ader	0	142		
		2	93.7	— 48.3	— 34
		6	44.6	— 97.4	— 68.5

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cM ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
	2 u. na 50 gr. gluc. vinger		89.2		
	2 u. na 0.5 cM ³ . ins. ader	0	89.2		
		2	49.1	— 40.1	— 44.9
		6	49.1	— 40.1	— 44.9
	bloed onmiddellijk vóór				
	gluc. en insul. vinger		142		
	na 30'		138		
	„ 60'		98.2		
	„ 90'		103		
	„ 120'		89.2		
	„ 195'		129		
4. V.	nuchter vinger				
	ader	0	122.6		
		2	94.3	— 28.3	— 23
		5	94.3	— 28.3	— 23
	45' na 0.35 insul. vinger		103.7		
	ader	0	84.9		
		2	84.9	0	0
		5	47.1	— 37.8	— 44.5
	2 uur 15' na 0.35				
	insuline vinger		122.6		
	1 uur 24' na 50 gr. ader	0	89.6		
	glucose	2	84.9	— 4.7	— 5.2
		5	37.7	— 51.9	— 57.9
5. v.W.	nuchter vinger		141.5		
	ader	0	141.5		
		2	108.4	— 33.1	— 23.3
		5	84.9	— 56.6	— 40
	50' na 0.35 cM ³ . vinger		146.2		
	insuline ader	0	122.6		
		2	103.7	— 18.9	— 15.4
		5	78.3	— 44.3	— 36.1

	Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cm ³ . bloed in mgr.	Perce- tage.
2 u. 54' na 0.35 insuline		94.3		
1 u. 57' na 50 gr. glucose	0	75		
	2	66	— 9	— 12
	5	66	— 9	— 12
nuchter gemiddeld	0	111.8		
	2	98.4	— 13.4	— 11.9
	4—6	70.1	— 41.7	— 35.3
na glucose en insuline gemiddeld	0	87.3		
	2	63.7	— 23.5	— 26.9
	4—6	56.8	— 30.5	— 34.9

Vergelijking tusschen de glycolyse in het bloed van niet-diabetici, nuchter en na glucose en insuline tezamen. Tabel IX.

De gemiddelden doen een geringe toename zien. De sterkste toename is na een grootere dosis glucose (zie no. 1 en 2. d.)

De gezamenlijke werking geeft meestal een geringe verhooging der glycolyse, maar de hoofdwering schijnt toch een afgifte aan de weefsels te zijn. Vergelijken wij vinger en ader:

No. 3. nuchter	vinger 142
	ader 142
2 uur na 50 gr. glucose	vinger 89.2
en 0.5 insuline	ader 89.2
na 30'	vinger 138
na 60'	„ 98.2
na 90'	„ 103
na 120'	„ 89.2
na 195'	„ 129

De glycolyse is hier hoog, maar tevens bestaat er een flinke afgifte aan de weefsels.

No. 4. 45' na 0.35 cc. insuline	vinger 103.7
	ader 84.9 verschil 18.8 mgr.
2 uur 15' na insuline	
1 uur 24' na 50 gr. glucose	vinger 122.6
	ader 89.6 verschil 33 mgr.

De combinatie heeft dus duidelijk een grooter afgifte aan de weefsels
tengevolge.

No. 5. nuchter

vinger 141.5

ader 141.5

2 uur 54' na 0.35 insuline

1 uur 57' na 50 gr. glucose vinger 94.3

ader 75 verschil 19.3 mgr.

TABEL X.

Diabetici na glucose en insuline te zamen.

			Uren- stoof.	Bloed- suiker.	Verschil per 100 cc. bloed in mgr.	Percen- tage.	
1. Ja.	nuchter	ader	0	190			
			2	192.5	+ 2.5	+ 1.31	
			6	170	— 20	— 10.5	
	65' na 50 gr. glucose per os	„	0	330			
			2	302.5	— 27.5	— 8.3	
			6	237.5	— 92.5	— 28	
	2 u. 40' na 50 gr. glucose	„	0	247.5			
			2	185	— 62.5	— 24.8	
			6	160	— 87.5	— 35	
	1 u. 30' na 1½ cM³. insuline	„	0	185			
			2	185	— 62.5	— 24.8	
			6	160	— 87.5	— 35	
2. ead.	nuchter	„	0	93.7			
			2	102.6	+ 8.9	+ 9.5	
			6	93.7	0	0	
	1 u. 10' na 75 gr. gluc. en 1 cM³. ins.	„	0	107			
			2	80.3	— 26.7	— 24.9	
			6	71.4	— 35.6	— 33.2	
	3 u. na glucose en insuline	„	0	116			
			2	102	— 14	— 12	
	3. Jc.	nuchter	„	0	125		
				2	116	— 9	— 7.2
				8	62.5	— 62.5	— 50
45' na 50 gr. glucose		„	0	156			
			2	164	+ 8	+ 5.1	
			8	80.3	— 83.7	— 51	

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil per 100 cc. bloed in mgr.	Perce- tage.
4. P.	1 u. 35' na glucose ader	0	125		
	40' na 1 cM ³ . insuline	2	67.8	— 57.2	— 45.7
		8	53	— 72	— 57.6
	2 u. 50' na glucose „	0	92		
	1 u. 55' na insuline	2	17	— 75	— 81
		8	21	— 71	— 77
	nuchter „	0	272		
		2	220	— 52	— 19.1
		6	223	— 49	— 18
	2 u. 15' na 100 gr. „	0	245		
	gluc. en 2 cc. insul.	2	214	— 31	— 12.6
		6	200	— 45	— 18.3
5. P.	nuchter „	0	285		
		2	325	+ 40	+ 14
		6	258	— 27	— 9.4
	2 u. 45' na 1 cc. insuline „	0	285		
	1 u. 30' na eieren	2	267	— 18	— 6.3
	en kaas	6	205	— 80	— 28
6. P.	2 u. 10' na 1 cc. insul. 2 eieren en „	0	294		
	kaas	2	250	— 44	— 14.9
		6	191	— 103	— 35
	bloed vinger u. 0'		294		
	2 u. 0'		299		
	2 u. 10'		235		
	4 u. 15'		214		
7. Pij.	nuchter ader	0	326.4		
		2	283	— 43.4	— 13.2
		4	251.8	— 74.6	— 22.8
		7	221.6	— 104.8	— 32.1

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Verschil per 100 cc. bloed in mgr.	Perce- tage.
8. Jc.	2 u. 18' na 50 gr. ader glucose	0	386.7		
		2	363.2	— 23.5	— 6
		4	355.5	— 31.2	— 8
		6	344.3	— 42.4	— 10.9
	4 u. 10' na glucose „ 1 u. 40' na 1.3 cc. insuline	0	256.6		
		2	231.1	— 25.9	— 9.9
		4	235.4	— 21.2	— 8.2
		6	187.7	— 88.9	— 34.6
	nuchter „	0	147.1		
		2	168.9	+ 21.8	+ 12.8
		5	126.4	— 20.7	— 14
	1 u. 20' na 0.6 ins. vinger		140		
		0	131		
		2	88.6	— 42.4	— 32.3
		5	74.6	— 56.4	— 43
	3 u. 35' na 0.6 ins. 2 u. 6' na 50 gr. gluc. 2 u. 5' na opnieuw vinger 0.7 insuline ader		88.6		
		0	87.7		
		2	52.8	— 34.9	— 39.8
		5	52.8	— 34.9	— 39.8
9. S.	nuchter „	0	127.3		
		2	136.8	+ 9.5	+ 7.4
		5	99	— 28.3	— 22.2
	1 u. 3' na 50 gr. „ glucose	0	292.4		
		2	254.7	— 37.7	— 12.8
		5	217	— 75.4	— 25.9
	3 u. 28' na glucose 2 u. 10' na 1.2 cc. vinger insuline ader		169		
		0	150.9		
		2	141.5	— 9.4	— 6.2
		5	133	— 17.9	— 11.8

		Uren stoof.	Bloed- suiker.	Vershil in 100 cc. bloed in mgr.	Perce- tage.
10. D.	nuchter	vinger	231		
		ader	0	240	
			2	259	+ 19
			5	221	— 19
	1 u. 12' na 0.4 ins.	vinger	268		
	1 u. 17' na 50 gr.	ader	0	273	
	glucose		2	240	— 33
			5	235	— 38
	3 u. 42' na 0.4 ins.				
	3 u. 47' na 50 gr. gluc.				
	2 u. 24' na opnieuw	vinger	353.7		
	0.5 insuline	ader	0	303.6	
			2	325	+ 21.4
			5	301	— 2.6
	gemiddelde nuchter		0	200.7	
			2	200.4	— 0.3
			4—7	172.7	— 28
	gemiddelde na een com- binatie glucose-insuline		0	183.3	
			2	169.3	— 14
			4—7	157.4	— 25.9

Vergelijking tusschen de glycolyse in het bloed van diabetici, nuchter, na glucose en insuline tezamen. Tabel X.

De gemiddelden geven een duidelijke toename te zien, vergeleken met nuchter. Vergelijkt men deze gemiddelden evenwel met die van Tabel VIII (na insuline alleen), dan zien wij een vrij sterke vermindering, *m. a. w. glucose heeft in deze samenvoeging een verlagende werking op de glycolyse.*

Het is van belang enkele gevallen afzonderlijk te beschouwen. No. 4, 5 en 6 betreft denzelfden patient, een zeer zwaren diabeticus, met een negatieve balans van ongeveer 100 gr. glucose. De glycolyse nuchter is sterk wisselend, de eene maal hoog, een ander maal met grooten glycogenetischen factor. De groote gift glucose heeft een remmenden

invloed op de glycolyse, als men no. 4 vergelijkt met 5 en 6. Na kaas, eieren en insuline zien wij een sterke glycolyse optreden. Bovendien is er een behoorlijke afgifte aan de weefsels van 59 mgr. Toch daalt het bloedsuikergehalte na 4 uur slechts tot 0.214%. Waarschijnlijk speelt de glycogenetische factor hier een groote rol. *Na insuline-injectie* was deze steeds *verdwenen*, maar dit is niet altijd het geval na glucose of na de samenvoeging van beide.

De invloed van den glycogenetischen factor komt sterk tevoorschijn bij no. 10. Hier zien wij het duidelijkste voorbeeld van de drie factoren, die bij de koolhydraatstofwisseling een rol spelen. In de eerste plaats is er nuchter een duidelijke glycogenese. Na de samenvoeging glucose-insuline is er na ruim één uur een tamelijk sterke glycolyse, maar de afvoer naar de weefsels ontbreekt. Immers het bloedsuikergehalte uit de ader is hoger dan in den vinger. Na een paar uur treedt de glycogenese weer duidelijk te voorschijn in sterke mate. Maar nu is er afvoer naar de weefsels, want het verschil tusschen vinger en ader bedraagt 50 mgr., per 100 cc.bloed, wat aanzienlijk is. Hoewel de glycolyse ontbreekt, zien wij, waarom toch de bloedsuiker kan dalen. Na insuline alleen is er een sterker afvoer naar de weefsels dan na de samenvoeging.

TABEL XI.

De invloed van een vóórverwarming op 45—46 gr. C. op de glycolyse.
Niet-diabetici.

		Bloed uit	Uren stoof.	Bloedsuiker		Per 100 cM ³ . bloed.		Percentage.	
				Niet.	Wel.	Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
1. Ba.	nuchter	ader	0	111	106				
			2	112		+ 9		+ 8.1	
			4	144	97.1	+ 33	— 8.9	+ 29.7	— 8.4
	45' na 50 gr. glucose	„	0	136	136				
			4	113	94.3	— 23	— 41.7	— 16.9	— 30.6
2. J.	nuchter	„	0	117.9	99				
			2	108.4	80.1	— 9.5	— 18.9	— 8	— 19
			4	68.8	56.6	— 49.1	— 42.4	— 41.6	— 42.8
			6	42.4	47.1	— 75.5	— 51.9	— 64	— 51.4
	1 uur 25' na 50 gr glucose		0	80.1	61.3				
			2	61.3	42.4	— 18.8	— 18.9	— 23.4	— 30
			6	37.7	37.7	— 42.4	— 23.6	— 52.9	— 38.5

		Bloed uit	Uren stoof.	Niet.	Wel.	Per 100 cM ³ . bloed.		Percentage.	
						Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
3. R.	Haem. icterus nuchter	„	0	112.2	130				
			2	70.7	75	— 41.5 —	55	— 37 —	— 43.3
			4	56.6	56.6	— 55.6 —	73.4	— 49.5 —	— 56.4
			6	37.7	42.4	— 74.5 —	87.6	— 66.2 —	— 67.3
	40' na 50 gr. glucose	„	0	183	179.2				
			2	150.9	144.3	— 32.1 —	35.9	— 17.5 —	— 20
			4	108.4	122	— 76.6 —	57.2	— 41.8 —	— 31.9
			6	75	94.3	— 108 —	84.9	— 63.5 —	— 47.3
	nuchter	„	0	103.7	132				
			2	90.4	103	— 13.3 —	29	— 12.8 —	— 21.9
			4	56.6	75	— 47.1 —	57	— 45.4 —	— 43.5
5. He.	nuchter	„	0	141.5	174.5				
			2	103.7	80.1	— 37.8 —	94.4	— 26.7 —	— 56.9
			5	42.4	42.4	— 99.1 —	132.1	— 70 —	— 75.7
	39' na 50 gr. glucose	„	0	174.5	202.8				
			2	141.5	155.6	— 33 —	47.2	— 18.8 —	— 23.2
			5	89.6	75.4	— 84.9 —	127.4	— 48.7 —	— 62.8
6. TR.	nuchter	vinger ader		141.5					
			0	122.6	106.6				
			2	94.3	75	— 28.3 —	31.6	— 23 —	— 29.5
			5	37.7	18.9	— 84.9 —	87.7	— 69.3 —	— 82
	32' na 50 gr. glucose	vinger ader		188.6					
			0	155.6	155.6				
			2	122.6	117.9	— 33 —	37.7	— 21.2 —	— 24.2
			5	122.6	84.9	— 33 —	70.7	— 21.2 —	— 45.4
	1 uur 48' na glucose	vinger ader		68.8					
			0	66	68.8				
			2	54.7	47.1	— 11.3 —	21.7	— 17.1 —	— 31.5
			5	31	37.7	— 35 —	31.1	— 53 —	— 45.2
	38' na 60 gr. glucose		0	183.9	179.2				
			2	146.2	132	— 37.7 —	47.2	— 20.5 —	— 26.3
			6	89.6	70.7	— 94.3 —	108.5	— 51.7 —	— 60.5
7. L.	gemiddelde nuchter		0	121.6	124.7				
			2	86.1	73.1	— 35.5 —	51.6	— 28.3 —	— 41.4
			4—6	67.5	54.2	— 54.1 —	70.5	— 44.4 —	— 56.5
	gemiddelde na glucose		0	136.8	140.4				
			2	96.9	91.3	— 39.9 —	49.1	— 29.1 —	— 34.9
			4—6	83.3	77.2	— 53.5 —	63.2	— 39.1 —	— 46.2

		Bloed uit	Uren stoof.	Niet.	Wel.	Per 100 cM ³ . bloed.		Percentage.	
						Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
8. v. W.	nuchter	vinger ader		141					
			0	141	132				
			2	108	78	— 33.1	— 53.7	— 23.3	— 40
			5	85	57	— 56.6	— 75.4	— 40	— 57
	50' na 0.35 insuline	vinger ader		146					
			0	123	116				
			2	104	97	— 18.9	— 18.9	— 15.4	— 16
			5	78	75	— 44.3	— 40.6	— 36.1	— 35
	2 uur 54' na 0.35 insul. 1 uur 57' na 50 gr. gluc.	vinger ader		94					
			0	75	85				
			2	66	58	— 9	— 26.5	— 12	— 31.2
			5	66	38	— 9	— 31.2	— 12	— 55.5
9. Vo.	nuchter	ader		123	118				
			0	123	118				
			2	94	94	— 28.3	— 23.6	— 23	— 20
			5	94	47	— 28.3	— 70.8	— 23	— 60
	nuchter, 45' na 0.35 insuline	vinger ader		104					
			0	85	104				
			2	85	57	0	— 47.1	0	— 45.4
			5	47	26	— 37.8	— 77.4	— 44.5	— 74.6
	2 uur 15' na 0.35 insul. 1 uur 24' na 50 gr. gluc.	vinger ader		123					
			0	90	97				
			2	85	55	— 4.7	— 42.4	— 5.2	— 43.6
			5	38	33	— 51.9	— 64.1	— 57.9	— 66

TABEL XII.

Invloed van een vóór-verwarming op 45—46 gr. C. op de glycolyse.
Diabetici.

		Bloed uit	Uren stoof.	Niet.	Wel.	Per 100 cM ³ . bloed.		Percentage.	
						Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
1. Pij.	2 uur 18' na 50 gr. gluc.	ader	0	387	370				
			2	363	349	— 23.5	— 21	— 6	— 5.8
			4	355	364	— 32.2	— 5.9	— 8	— 1.5
			6	344	366	— 42.4	— 4	— 10.9	— 1

		Bloed uit	Uren stoof.	Niet	Wel.	Per 100 cM ³ . bloed.		Percentage.	
						Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
2. Sw.	4 uur na 50 gr. glucose		0	257	245				
	1 uur 40' na 1.3 cM ³ . insuline		2	231	259	-25.5	+ 14.4	- 9.9	+ 5.4
			4	235	235	-21.2	+ 9.8	- 8.2	+ 4.1
			6	188		-68.9		-26.2	
	nuchter		0	127	165				
			2	137	137	+ 9.5	-28.2	+ 7.4	-17
			5	99	75	-28.3	-89.9	-22.2	-54.5
	1 uur 3' na 50 gr. gluc.		0	292	288				
			2	255	274	-37.7	-14.5	-12.8	- 5
			5	217	217	-75.4	-71.1	-25.9	-24.7
	3 uur 28' na 50 gr. gluc.		0	151	146				
	2 uur 10' na 1.2 cM ³ . insuline		2	141	141	- 9.4	- 4.7	- 6.2	- 3.2
3. Ja.			5	133	85	-17.9	-61.3	-11.8	-41.2
	nuchter		0	147	164				
			2	169	159	+ 21.8	- 4.7	+ 12.8	- 2.8
			5	126	79	-20.7	-84.9	-14	-51
	1 uur 20' na 0.6 insuline	vinger ader		140					
			0	131	157				
			2	89	98	-42.4	-59.4	-32.3	-37
			5	75	60	-56.4	-97.2	-43	-61.7
	3 uur 35' na 0.6 insuline								
	2 uur 6' na 50 gr. gluc.			89					
	1 uur 27' na opnieuw 0.7 insuline	vinger ader	0	88	79				
			2	53	60	-34.9	-18.9	-38.6	-23.7
4. Do.			5	53	41	-34.9	-37.7	-38.6	-47.6
	nuchter	vinger ader		231					
			0	240	250				
			2	259	245	+ 19	- 5	+ 7.9	- 2
			5	221	195	-19	-55	- 7.9	-22
	1 uur 12' na 0.4 insul.								
	1 uur 17' na 50 gr. glucose	vinger ader		268					
			0	273	278				
			2	240	250	-33	-28	-12	-10
			5	235	198	-38	-80	-13.9	-28
	3 uur 42' na 0.4 insuline								
	3 uur 47' na 50 gr. gluc.								
	2 uur 24' na opnieuw 0.5 insuline	vinger ader		354					
			0	304	311				
			2	325	273	+ 21.4	-38	+ 7	-12.5
			5	301	290	- 2.6	-21	-0.8	- 6.7

		Bloed uit	Uren stoof.	Niet.	Wel.	Per 100 cM ³ . bloed.		Percentage.	
						Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
5. D.	nuchter 37' na 1 cM. insuline	vinger		238.6					
				254.7					
		„ ader	0	264.1	264.1				
			2	245.2	221.6	— 18.9	— 42.5	— 7.1	— 16
			5	212.2	207.5	— 51.9	— 56.6	— 19.6	— 21.4
	3 uur 20' na 1 cM. insul.	vinger		174.1					
				144.3	145.3				
		ader	0	132	132	— 12.3	— 13.3	— 8.5	— 9.1
			2	84.9	80.1	— 59.4	— 65.2	— 41.1	— 44.8
			5						

TABEL XIA.

De invloed van een vóórverwarming van 45—46 gr. C. op de glycolyse.
Niet-diabetici.

	Uren stoof.	Bloedsuiker.		Absoluut.		Relatief.	
		Niet.	Wel.	Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
nuchter gemiddeld	0	121.6	124.7				
	2	86.1	73.1	— 35.5	— 51.6	— 29.1	— 41.4
	4—6	67.5	54.2	— 54.1	— 70.5	— 44.4	— 56.5
na glucose gemiddeld	0	136.8	140.4				
	2	96.9	91.3	— 39.9	— 49.1	— 29.1	— 34.9
	4—6	83.3	77.2	— 53.5	— 63.2	— 39.1	— 46.2
na insuline gemiddeld	0	104	110				
	2	94.5	77	— 9.5	— 33	— 9.1	— 30
	4—6	62.5	50.5	— 41.5	— 59.5	— 39.9	— 54
na glucose en insuline gemiddeld	0	82.5	91				
	2	75.5	56.5	— 7	— 34.5	— 8.4	— 37.9
	4—6	52	35.5	— 30.5	— 55.5	— 36.9	— 59.2

TABEL XIIA.

Diabetici.

	Uren stoof.	Bloedsuiker.		Absoluut.		Relatief.	
		Niet.	Wel.	Niet.	Wel.	Niet.	Wel.
Nuchter gemiddeld	0	144.7	158.4				
	2	144.4	102.3	— 0.3	— 56.1	— 0.2	— 35.7
	4—6	98.5	76.3	— 46.2	— 82.1	— 31.9	— 51.8
Na glucose	0	279.3	276.4				
	2	245.2	243.2	— 34.1	— 33.3	— 12.2	— 12
	4—6	242.6	247.7	— 36.7	— 28.7	— 13.4	— 10.33

Gemiddelden Glucose en insuline.

Nuchter	0	171.3	193				
	2	188.3	180.3	+ 17	— 12.7	+ 9.9	— 6.6
	5	148.6	116.3	— 22.7	— 76.7	— 13.2	— 38.6
glucose en insuline	0	192.2	187				
	2	166.2	177.5	— 26	— 9.5	— 13.5	— 5
	5	164	139.7	— 28.2	— 47.3	— 14.6	— 25.2

Gemiddelden alleen insuline.

Nuchter	0	193.5	207				
	2	214	202	+ 20.5	— 5	+ 10.5	— 2.4
	5	173.5	137	— 20	— 70	— 20.3	— 33.8
insuline	0	179.8	188.6				
	2	155	150.2	— 24.8	— 38.4	— 13.6	— 20.3
	5	124	115.8	— 55.8	— 72.8	— 31	— 38.6

Bij de 2e patiente is het bloed van de combinatie glucose-insuline in plaats van 2 uur, bij vergissing slechts een half uur in de stoof geweest. Het bloed van de volgende patiente is nuchter, in plaats van 5 uur, 6½ uur in de stoof geweest.

C. De invloed van een voorafgaande verwarming van het bloed op 45—46 graden C., bij diabetici en niet diabetici, nuchter, na glucose, na insuline en na een combinatie van beide.

Zie tabellen IX, X, IXA en XA.

Uit de voorafgaande onderzoeken heb ik gemeend, de gevolgtrekking te mogen maken, dat er in het bloed van beide groepen een glycolytische en een glycogenetische factor werkzaam is. LÉPINE heeft

oorspronkelijk (tot 1913) de geheele gebonden suiker van het bloed „sucre virtuel” genoemd. (24) Maar daarna noemde hij de „sucre faiblement combiné,” „sucre virtuel.” Door verhitten tot 58 graden zou men de glycolyse kunnen verhinderen en daardoor de andere werkzaamheid, de toename der suiker kunnen aantoonen. Over al deze dingen, „le sucre libre”, „virtuel,” „faiblement combiné” en „protéidique,” bestaat een uitgebreide litteratuur, doch daarover gaat het in dit werk niet. Men heeft de „sucre virtuel” van LÉPINE in het algemeen niet teruggevonden. Alleen VAN STEENIS (32) heeft een uiterst geringe aanduiding in deze richting gevonden, bl. 55.

Zooals men evenwel uit de tabellen kan zien, is door mij 14 maal van de 32, een vermeerdering van suiker kunnen worden aangetoond. Alleen VAN STEENIS (l. c. en MACLEAN (l. c.) hebben ieder één geval van dien aard genoteerd. En verder mej. SLUITER en KOK (72) en WITTOP KONING (63). Wanneer nu werkelijk de twee genoemde factoren in het bloed aanwezig zijn, bestaat de mogelijkheid, dat één van beiden zwakker of minder werkzaam is dan de ander. Misschien is ook de aard van de voeding en de gezondheidstoestand van de te onderzoeken persoon van invloed. Ik veronderstelde, dat een temperatuur, die even boven de lichaamswarmte gaat, misschien in staat was, dit verschil aan den dag te brengen. En inderdaad kwamen er in beide groepen, nuchter en na glucose en insuline, constante uitkomsten, die de directe uitkomsten in tabel I en II, op indirecte wijze bevestigden.

Letten wij eerst op de gemiddelden in tabel IXA en XA. Het blijkt, dat de vóórverwarming bij diabetici en niet-diabetici wel in gelijke richting, maar niet in gelijke mate werkt.

Bij beide groepen is er *nuchter*, absoluut en relatief, *sterke toename* der glycolyse. *Na glucose* is er bij de *niet-diabetici* een *geringe toename* der glycolyse. Maar bij de *diabetici* is er absoluut en relatief een vermindering der glycolyse waar te nemen.

Na *insuline* is er bij beide groepen een *sterke toename* der glycolyse, absoluut en relatief.

Na de *samenvoeging van insuline en glucose* is er bij de *niet-diabetici* nog steeds een aanzienlijke toename, absoluut en relatief, maar bij de *diabetici* is er in de eerste twee uur stoof een afname en in de latere uren weer eenige toename.

Hoe is dit te verklaren?

In de eerste plaats moeten wij vragen: geldt het gemiddelde ook voor elk geval afzonderlijk?

Voor de niet-diabetici: ja, voor alle groepen, behalve na insuline. Voor de diabetici: ja, voor alle groepen, behalve nuchter, waar het in 4 van de 5 gevallen geldt.

Voor de verklaring van het verschijnsel kunnen wij dus de gemiddelden nemen:

Wij hebben te maken met twee mogelijkheden:

1. Door vóórverwarming verandert de reactie van het bloed, of, zooals men tegenwoordig zegt, de pH verandert. Niemand heeft onderzocht of dit door een verwarming van 45—46 gr. C. geschiedt. Noch in de litteratuur, noch door persoonlijke gesprekken heb ik daarvan iets te weten kunnen komen.

MAURICE VINCENT (49) onderzocht het bloed van konijn en mensch onder verschillende voorwaarden bij een temperatuur van 16—22.5 C.

Hij vond bij het konijn:	17	gr. 7.62 pH
	21	gr. 7.58 pH
bij den normalen mensch	16	gr. 7.69 pH
	22.5	gr. 7.40—7.71 pH
bronchopneumonie	16	gr. 7.69 pH
	22	gr. 7.61 pH.

Na verschillende injecties en andere ziektoestanden vond hij verschillen, die de hier geciteerde niet te boven gaan. Het is dus niet erg waarschijnlijk, dat de door mij gevonden uitkomsten het gevolg zouden zijn van een veranderde pH. Maar bovendien zouden dan de voorwaarden voor deze wisselende pH reeds in het bloed aanwezig moeten zijn. Want het bloed werd steeds op dezelfde wijze behandeld, terwijl de uitkomsten voor de verschillende groepen ongelijk zijn, hoewel voor elke groep constant in dezelfde richting. Ik meen dus, de reactie te mogen uitschakelen en de oorzaak in iets anders te moeten zoeken.

F. HIRSCH onderzocht de verandering in H-ionenconcentratie bij stolling van het bloed. (90) (bij konijnen). Wanneer men oppast, dat het koolzuur niet verdwijnt, ontsnapt, dan treedt er slechts een geringe afname der alcaliciteit op, gemiddeld niet meer dan pH 0.09.

2. *Een der beide factoren (de glycolytische of de glycogenetische) wordt verzwakt of versterkt.*

Het meest voor de hand liggende en meest logische lijkt mij, dat beide factoren door deze vóórverwarming worden *verzwakt*, maar niet in gelijke mate. Wanneer wij de glycolyse hierna bv. nuchter zien toenemen, en de glycogenetische factor is meer verzwakt dan de andere, dan is het duidelijk, dat een gevolg moet zijn vermeerderde glycolyse.

En als wij na glucose de glycolyse zien afnemen en bij de diabetici zelfs verminderen, dan gebeurt dit, omdat de glycolytische factor is verzwakt, of de glycogenetische is toegenomen. Ook dit ligt in de rede. Want na glucose treedt er bij de diabetici wel een verhoogde glycolyse op, maar wij moeten ons dat voorstellen als een zweepslag, als een

„overactivity” (76), zooals FOSTER zegt. Nuchter is een kalme, niet „opgezwepte” glycolytische factor aan het werk, die veel meer weerstand heeft tegen de verwarming en vandaar zien wij nuchter dan ook een toename der glycolyse.

Nu is het ook een klinisch feit, dat kleine infecties bij den diabeticus de glycosurie en het aceton dikwijls doen toenemen (86.) Deze zouden derhalve dezelfde rol spelen in corpore als de vóórverwarming in vitro (87).

Van het insuline zouden wij dus een versterkenden invloed mogen verwachten. Dit is inderdaad het geval. Men kan natuurlijk ook zeggen: een verzwakkende werking op den glycogenetischen factor.

Bij de niet-diabetici is de toename na de vóórverwarming na 2 uur stoof, nuchter 45%, maar na insuline zelfs 247%; in de latere uren achtereenvolgens 30% en 43%. Bij de diabetici na 2 uur 20% en 54%, maar in de latere uren is het omgekeerd: 250% en 30%.

Wij hebben dus in het bloed te maken met een heterogeen systeem, een antagonisme van glycolyse en glycogenese. Door een verwarming tot 45—46 graden C. worden beide factoren verzwakt, maar niet in gelijke mate en daardoor is het mogelijk hun verschillende werkzaamheid duidelijk aan den dag te doen treden. Is er na de verwarming toename in glycolyse, dan is de glycogenetische factor het meest verzwakt, is er geen toename of zelfs afname, dan is de glycogenetische factor blijkbaar toegenomen. In het eerste geval heeft het glycolytisch systeem de overhand, in het laatste het glycogenetische. Dit komt hoofdzakelijk voor bij diabetes.

Toediening van glucose versterkt het glycogenetisch systeem: de verschillen zijn dus vóór en na verwarming geringer. Bij de niet-diabetici komt dit minder tot uiting dan bij de diabetici. Bij dezen kan wel een geringe en zelfs sterke vermeerdering van glycolyse optreden na toediening van glucose, maar de glycolytische factor wordt na verwarming verzwakt, immers de glycolyse verschilt vóór en na verwarming heel weinig. Daaruit volgt, dat de werkzaamheid *ten slotte* toch ten achter zal blijven in vergelijking met de niet-diabetici. In de conclusie van tabel VI ziet men dat onmiddellijk. Schijnbaar moge het glycolytisch systeem versterkt zijn, in werkelijkheid is juist het glycogenetisch systeem bij diabetes het meest krachtige.

Het insuline heeft een versterkenden invloed op den glycolytischen factor bij diabetes: de glycolyse neemt krachtig toe; men kan natuurlijk ook zeggen: een verzwakkende werking op den glycogenetischen factor.

Bij de niet-diabetici zien wij een merkwaardig verschijnsel. Zie tabel XI, no. 8 en 9. Na insuline is er bij no. 8 geen verschil vóór en na de verwarming. Dit beteekent, dat er een glycogenetische factor werk-

zaam is. Is dit niet in strijd met het voorgaande, dat insuline den glycolytischen factor zou versterken? Ik geloof het niet. In verband hiermede zij verwezen naar een artikel van DE JONGH (92). Hij komt tot de gevolgtrekking, dat het insuline somtijds twee krampgrenzen heeft. Dit zou worden veroorzaakt door het „anti-insuline”, dat de verlaging van de bloedsuiker tegengaat, omdat het een bloedsuiker-verhoogende stof bevat (bl. 2118). Vergelijkt men nu in tabel XI, no. 8, nuchter, na insuline en na de samenwerking van beide, dan zien wij, dat de glycolyse in de laatste gevallen lager is dan nuchter. De werking van den glycogenetischen factor komt na insuline alleen, duidelijk aan den dag. Toch is de bloedsuiker sterk gedaald. Wij zien hier als het ware voor onze oogen, hoe ingewikkeld het systeem is. Het insuline bevat een glycogenetischen factor en een glycolytischen. Wij zien in dit geval geen glycolyse optreden, omdat er een tegenovergestelde factor werkt. Beschouwen wij dit teleologisch, dan is het duidelijk, dat er hier ook geen glycolyse noodig is, omdat het insuline op andere wijze werkzaam is: uit het verschil in bloedsuiker tusschen ader en vinger zien wij, dat er een sterke afvoer naar de weefsels bestaat. Dit beteekent vrij zeker, althans gedeeltelijk, opbouw tot glycogeen. Maar bij de diabetici is de zaak anders: daar is, wegens de hoge bloedsuiker, in de eerste plaats verlaging daarvan noodig en nu zien wij *juist hier* een sterke glycolyse optreden na insuline, en pas daarna een afvoer naar de weefsels, welke ontbreekt, of in elk geval verminderd is bij den diabetes.

De waarneming van DE JONGH en de mijne bevestigen elkaar dus. De eigenaardige schommelingen in de bloedsuiker, die er na een injectie van insuline kunnen voorkomen, pleiten er ook voor, dat het insuline een glycolytischen en een glycogenetischen factor bevat. Eén voorbeeld moge er hier volgen:
injectie van 1 cc nuchter:

Bloedsuiker			Bloedsuiker.		
na	0'	0.254%	na	1 uur 45'	0.250%
„	15'	0.245 „	„	2 „ 15'	0.218 „
„	30'	0.281 „	„	3 „	0.232 „
„	45'	0.267 „	„	4 „	0.241 „
„	60'	0.272 „	„	5 „	0.205 „
			„	6 „	0.223 „

Als we nu mogen aannemen, dat het insuline beide factoren bevat, dan is het ook waarschijnlijk, dat de antagonistische werking in het normale bloed, zonder insuline, haar oorsprong vindt in het pancreas. De hoogte van de bloedsuiker is voor het pancreas de prikkelwaarde voor de afscheiding van het hormoon. Immers bij diabetici zien wij na glucose een toename der glycolyse. Maar de glucose heeft bij de niet-

diabetici nog een andere werking. Er ontstaat een afvoer van glucose naar de weefsels, wat gedeeltelijk beteekent opbouw tot glycogeen. *En het is juist deze werking, die bij de diabetici verminderd is in meerdere of mindere mate. Dit is het cardinale onderscheid tusschen beide groepen.* Maar bovendien is de glycolyse bij den diabeticus verminderd en de glycogenese verhoogd.

Wat sterk opvalt, dat is de groote toename van de glycolyse na verwarming bij de diabetici en eveneens bij de niet-diabetici na insuline. M. i. moet daaruit de gevolgtrekking worden gemaakt, dat er bij de diabetici een zeer sterke glycogenetische factor werkzaam is en dat het insuline eveneens een glycogenetischen factor bevat.

d. Gevolgtrekkingen uit de resultaten van het onderzoek.

1. In nuchter bloed is de glycolyse in diabetisch bloed lager dan in ander bloed.

2. In beide soorten bloed is er nuchter een glycolytische en een glycogenetische factor aanwezig; de laatste komt in diabetisch bloed het duidelijkst aan den dag.

3. Na 50 gram glucose is de glycolyse in niet-diabetisch bloed zwakker dan nuchter.

4. Na grooter dosis is de glycolyse in dit bloed sterker dan nuchter.

5. Bij diabetici is de glycolyse na 50 gram glucose meestal hoger dan nuchter.

6. Na glucose ontstaat er bij niet-diabetici een verlaging der bloedsuiker door een afgifte van glucose aan de weefsels.

7. Bij diabetici daarentegen is de afgifte van glucose aan de weefsels laag, hoewel er meestal een verhoogde reactieve glycolyse bestaat.

8. Na een kleine gift insuline (0.35 cc) bij niet diabetici, is de glycolyse zwakker dan nuchter, daarentegen is de afgifte van glucose aan de weefsels verhoogd.

9. Een kleine gift insuline heeft bij den niet-diabeticus dezelfde uitwerking als 50 gram glucose.

10. Bij diabetici ontstaat na een grootere gift insuline eerst een verhoogde glycolyse ten opzichte van nuchter en pas daarna een afgifte van glucose aan de weefsels.

11. Een combinatie van glucose en insuline geeft bij den niet-diabeticus een geringe toename der glycolyse, maar een vermeerderde afgifte aan de weefsels.

12. Bij den diabetes heeft de combinatie glucose-insuline gedeeltelijk een verhoogde glycolyse tengevolge, maar daarna is de glycolyse verlaagd en vindt er afgifte aan de weefsels plaats.

13. Glucose versterkt den glycogenetischen factor bij diabetes. Na insuline is deze echter verminderd, althans niet aan te toonen.

14. Na insuline alleen is er bij diabetes ten slotte een sterker afvoer naar de weefsels dan na de combinatie glucose-insuline.

15. Door een vóórverwarming van 45—46 gr. C. komt duidelijk aan den dag, dat het bloed een glycogenetischen en een glycolytischen factor bezit.

16. Door deze vóórverwarming blijkt, dat de glycolytische factor bij diabetici door glucose wordt verzwakt.

17. Door de vóórverwarming blijkt, dat de glycolytische factor bij diabetes door insuline wordt versterkt.

18. De werking van het insuline is in kleine doses bij de niet-diabetici in de eerste plaats gericht op den afvoer van glucose naar de weefsels.

19. De werking van het insuline in grootere doses (bij diabetici) is in de eerste plaats glycolyse en daarna afvoer naar de weefsels.

20. Er bestaat een algemeene glycolyse, die bij diabetes niet is gestoord en een pancreas-glycolyse, die bij diabetes is verminderd.

21. Het wezen van den diabetes is te zoeken:

- a. in een verminderde glycolyse;
- b. in een vermeerderde glycogenese;
- c. in een verzwakt vermogen om glucose af te geven aan de weefsels.

HOOFDSTUK III.

Vergelijkend overzicht van de uitkomsten van dit onderzoek met die, welke op andere wijze zijn verkregen.

Glucose en insuline zijn zeer merkwaardige stoffen.

a. Het respiratoire quotient (R. Q.)

Het is van belang om te weten, of de uitkomsten van dit onderzoek al of niet in overeenstemming zijn met hetgeen andere onderzoekers op andere wijze hebben gevonden.

Dit betreft het respiratoire quotient, vóór en na glucose en insuline; en de doorstroomingsproeven met uitschakeling van de lever.

Het respiratoire quotient is de hoeveelheid koolzuur in een tijdseenheid uitgeademd, gedeeld door de hoeveelheid zuurstof, die werd opgenomen. In een toestand van honger is dit 0.70, bij vet 0.71, eiwit 0.81,

alcohol 0.67, aceton 0.75, diaceetzuur 1.0, koolhydraten 1.0.
JOSLIN (81).

In lichte gevallen van diabetes, als er geen glycosurie bestaat en voldoende koolhydraten worden gegeven, verschilt het R. Q. weinig van het normale. In zwaardere gevallen daalt het, omdat er suiker door de urine verdwijnt en er minder koolhydraten worden gegeven. De invloeden, door verschillende omstandigheden uitgeoefend, zijn echter groot: een negatieve balans, de hoeveelheid eiwit of vet, de ketonen in de urine enz. Met de gevolgtrekkingen mag men dus wel voorzichtig zijn.

Maar in elk geval, als er koolhydraten worden verbrand, is het R. Q. hooger dan wanneer dat niet het geval is.

De koolhydraten kunnen van exogenen en endogenen oorsprong zijn, van koolhydraten zelf geven zij practisch 100%, van eiwit 58% en van vet 10% koolhydraat.

In het algemeen vindt men bij een hooge bloedsuiker, b.v. 0.27% een R. Q. van 0.69—0.73, volgens JOSLIN (81). Daalt nu de bloedsuiker b.v. tot 0.22, dan vindt men een R. Q. van 0.80—0.83. In omgekeerde verhouding geldt dit ook van het vet, in het bloed. Bij een normaal vetgehalte van 0.59—0.75% was het R. Q. 0.77, maar bij een stijgend vetgehalte tot b.v. 1.26—2% was het R. Q. 0.85—0.88. Een onzekere factor in deze bepalingen is altijd het geval, als de koolhydraten niet dadelijk worden verbrand, maar tot glycogeen worden opgebouwd. (JOSLIN).

In verband met mijn onderzoek is het van belang te weten, welken invloed glucose en insuline uitoefenen. Wij hebben reeds gezien, dat het R. Q. door glucose stijgt.

Wat doet nu insuline?

BANTING en zijn medewerkers (93) vonden een verhooging van het R. Q. bij normale en pancreasloze honden, zoowel alleen na insuline als na insuline met koolhydraten.

DUDLEY c. s. (94) vinden bij muizen na insuline en glucose, dat het koolzuur langzaam daalt. Bij konijnen vinden zij geen vermeerdering van koolzuur en afname van zuurstof. Een dergelijke verhooging van het R. Q. mag volgens hen natuurlijk niet als een meerdere verbranding van koolhydraten worden beschouwd. Naar mijn meening spotten zij veel te groote doses in om de physiologische werking van het insuline te bestudeeren. Gaven zij dan daarna een groote gift glucose, dan steeg het R. Q.

KELLAWAY en HUGHES (95) deden het onderzoek bij een vrouwelijk collega, die zich voor deze proeven welwillend beschikbaar stelde en daarvoor 15 uur lang geen voedsel gebruikte. Er was een duidelijke stijging van het R. Q. na insuline-injectie, die overeenkwam met de

daling van de bloedsuiker. (0.123—0.108%). In het tweede experiment daalde de bloedsuiker van 0.125—0.080 in $1\frac{1}{4}$ uur. Zij berekenen, dat er een verlies van 2.9 gram glucose was door het bloed. De stijging van het R. Q. schrijven zij slechts voor een deel toe aan de verbranding van de suiker en voor het overige door de transformatie van glucose in een complex, dat armer is aan zuurstof, omdat de zuurstof *niet evenredig steeg*.

STAUB (96) vond eveneens, dat wel het R. Q. stijgt, maar dit gebeurde door een vermindering van het zuurstofgebruik.

DICKSON c.s. (97) vinden bij honden in het begin, als de bloedsuiker snel daalt, een toename van de zuurstof. Als dan de krampen komen, daalt alles snel. Geeft men even tevoren glucose, dan stijgt het R. Q. weer. Ook hier blijkt dus weer, dat men zeer groote en geen physiologische doses heeft gegeven.

Ook bij ratten vindt men eerst een verhooging en dan weer daling. De vermeerdering van het koolzuur beschouwen zij als een „blowing off” van koolzuur.

LYMAN en zijn medewerkers (98) zagen het R. Q. met het hypoglycaemisch stadium stijgen boven 0.9, maar dit komt, omdat het zuurstofverbruik gelijk blijft.

GEELMUYDEN (99) zegt ook, dat wel het R. Q. stijgt, maar door een vermeerdering van het koolzuur, het zuurstofverbruik blijft gelijk. Wij hebben te maken met twee zaken: de verbranding van koolhydraten, waardoor het R. Q. stijgt en de vorming van koolhydraten uit eiwit en vet, waardoor het daalt. Het insuline werkt de vorming van koolhydraten uit niet-koolhydraat (vet en eiwit) tegen, waardoor het R. Q. kan stijgen.

Insuline heeft volgens MATTON (100) noch in groote noch in kleine giften invloed op de uitscheiding van het koolzuur; dit geldt zoowel in nuchteren als in goed gevoeden toestand. Als de hypoglycaemie begint, daalt de temperatuur en vermindert de afgifte van koolzuur. Als er dan onderhuids glucose wordt ingespoten, herstelt zich het R. Q. en daarna de temperatuur.

HEYMANS en MATTON (101) sluiten elk effect van de „hyperinsulinémie” op de verbranding uit. Insuline veroorzaakt bij een gezond, nuchter konijn onmiddellijk een zeer korte periode van verhooging van het R. Q., maar daarna blijft de uitscheiding van koolzuur normaal.

TSUBARA (102) vindt na insuline een stijging van het R. Q., die gepaard gaat met een meerder verbruik van zuurstof en daarom is terug te brengen tot verbranding van koolhydraat.

AMBARD c.s. (103) nemen aan, dat de concentratie van de glucose in de weefsels gelijk is aan die in het bloed; verder, dat de verbranding

geschiedt door een weefselferment, dat zoowel bij diabetici als bij normalen in gelijke concentratie voorhanden is. Daarentegen is het insuline het co-ferment, dat niet constant is, in tegenstelling met het ferment.

Door chloralose, dat geen hyperglycaemie geeft volgens de schrijvers, wordt het konijn bewusteloos en onbeweeglijk gemaakt en in een broedstoof op constante temperatuur gehouden. Zij nemen de hoeveelheid koolzuur, om de tien minuten bepaald, als maatstaf voor de verbranding der koolhydraten. Zoodra dit constant was, spoten zij intraveneus 2 gram glucose in. De bloedsuiker steeg van 0.13 tot 0.175%, het koolzuur nam met 24 en 33% toe. Ook na inspuiting van insuline neemt de afscheiding van koolzuur nuchter belangrijk toe.

Wanneer zij echter eerst glucose inspuiten (waarna het koolzuur toeneemt) en daarna insuline, dan wordt de uitscheiding van koolzuur onmiddellijk normaal. Volgens hen bestaat er een betrekking tusschen glyceaemie en verbranding, de laatste is een „fonction” van de eerste.

LAROCHE c. s. (104) vinden 45—75 minuten na een kleine gift insuline, zoowel normaal als pathologisch, een stijging van het R. Q. Het verbruik van zuurstof blijft onveranderd.

LAUFBERGER (105) meent, dat er na inspuiting van insuline drie mogelijkheden zijn:

1. de suiker wordt verbrand;
2. de suiker wordt in een ander koolhydraat omgezet, met andere scheikundige eigenschappen, of omgezet in een niet-koolhydraat;
3. de suiker wordt in andere organen opgestapeld. Uit de grootte der gas-stofwisseling en uit die van het R. Q. blijkt, dat men niet te doen heeft met uitsluitende verbranding van suiker. Hij beweert, dat insuline de vorming van glycogeen belemmert. Normaliter worden vetten in koolhydraten omgezet, wat door insuline wordt geremd. Valt deze remming weg, dan vindt er een verhoogde omzetting van koolhydraten in het lichaam plaats.

Het glycogeen zou met dezelfde snelheid als het wordt opgebouwd, ook weer worden omgezet. Dit vindt hoofdzakelijk plaats in de lever. Hij deelt dan twee gevallen mee bij konijnen, waar het R. Q. is bepaald. Na een kleine dosis insuline stijgen R. Q., zuurstof en koolzuur. Na een groote dosis vindt er een groote daling plaats van zuurstof en koolzuur beide. De geheele stofwisseling daalt sterk. Het R. Q. is echter gestegen.

Wanneer men de werking van insuline wil bestudeeren, moet men volgens mijn meening onderscheid maken tusschen de physiologische en de pathologische giften. Voor de theorie van den diabetes is toch de physiologische invloed in de eerste plaats van belang. Daarom acht ik deze proef van LAUFBERGER van veel gewicht.

In een volgend artikel (106) doet hij mededeeling van nieuwe proe-

ven. Hier worden evenwel groote doses ingespoten, wat blijkt uit de gevolgen: de dieren stierven. De uitkomsten zijn nu wisselend. In het algemeen daalde het R. Q. hoewel het koolzuur steeg. Toen een hond een aanval kreeg, steeg ook de zuurstof, wat m. i. niets met het insuline heeft te maken, maar met een verhoogde spierwerking. Hij zegt dan p. 611, dat er wel een vermeerderd verbruik na insuline bestaat, maar dat er ook een niet-oxydatieve splitsing van de suiker plaats vindt. Bovendien is er een zoo groote afvloed naar de organen, dat deze zelfs niet door een vermeerderde mobilisatie van het glycogeen wordt vervangen. Hij blijft bij zijn meening, dat insuline de vorming van glycogeen „blockiert” (Hemmung aus Fette).

LAWN en WOLF (107) komen tot de gevolgtrekking:

1. nuchter doet insuline het R. Q. toenemen;
2. in sommige gevallen vindt er een depressie plaats van het totale metabolisme, afhankelijk van de hoeveelheid insuline;
3. als insuline een half uur vóór het voedsel wordt ingespoten, is er een neiging om het totale catabolisme te verminderen;
4. niet vóór $2\frac{1}{2}$ —3 uur na de injectie doet insuline de oxydatie der koolhydraten toenemen;
5. onmiddellijk na de opname van voedsel is er een verlaging van het R. Q., die niet door het insuline wordt veroorzaakt.

KROGH (119) onderzocht het R. Q. bij gecurariseerde konijnen, onder kunstmatige ademhaling, zoodat men in dit geval moeilijk kan spreken van vermeerderde longventilatie. Hij vond het R. Q. verhoogd, maar de zuurstof neemt niet toe. Insuline bewerkt volgens hem een omzetting van suiker in een meer reactieven vorm.

DAVIES c.s. (120) onderzochten het R. Q. bij diabetische menschen in nuchteren toestand, na kleine giften insuline (10 eenheden of iets meer). Het R. Q. daalt eerst iets, om daarna wat te stijgen, maar het uitgangspunt wordt niet weer bereikt. Een duidelijke stijging zien zij na een combinatie van glucose en insuline tezamen.

PERLZWEIG c.s. (121) zagen bij diabetici wisselende resultaten.

CHABANIER c.s. (122) vinden bij dalende acetonurie, na insuline een stijging van het koolzuur. Van de zuurstof wordt niets gezegd. Als de bloedsuiker van 0.238 tot 0.113 is gedaald, begint ook het koolzuur af te nemen; de daling van de bloedsuiker gaat nog door tot 0.105. Er werden matige doses insuline ingespoten.

TOLSTOÏ c.s. (123) vinden na insuline niet constant een toename van melkzuur. De bloedsuiker kan sterk dalen, zonder dat dit toeneemt. Insuline verlaagt de anorganische phosphor in het bloed. Als er echter na insuline hypoglycaemie ontstaat, neemt het melkzuur wel toe. Na 15—33 eenheden neemt het R. Q. toe van 0.74—0.799. Bij de diabetici

was er steeds toename. Het acidum lacticum nam van de zes, viermaal toe.

BAUER c.s. (116) vonden bij het dier in hongertoestand, na insuline gedurende 30 minuten een stijging van het R. Q. van 0.1, terwijl er melkzuurvorming plaats vond.

GABBE (124) wijst m. i. terecht op het feit, dat men dikwijls met zeer groote giften insuline werkt en daardoor andere conclusies trekt dan na kleinere giften zouden kunnen worden gemaakt. Kleine doses hadden een stijging tengevolge, die slechts een uur duurde. Dat de zuurstof niet stijgt, vinden zij geen argument tegen vermeerderde koolhydraatverbranding. Zij meenen, dat een tweede werking van het insuline in een remming van de omzetting van glycogeen tot suiker bestaat, of ook een vorming van koolhydraatdepot. Dit zou voornamelijk bij kleine doses het geval zijn. Mij dunkt, dat het er juist op aan komt, om de werking van kleine giften te bestudeeren. In de eerste plaats toch is het wenschelijk om de physiologische en niet de pathologische werking van het insuline te kennen. Zij deden hunne proeven met ratten. Vóór de krampen steeg het R. Q. sterk.

FEIERTAG (125) onderzocht drie diabetici op hun zuurstofverbruik, vóór en na insuline. Er bestonden slechts minieme verschillen. Hij trekt daaruit de gevolgtrekking, dat Falta gelijk heeft als hij zegt, dat de grondstofwisseling bij diabetes normaal is.

ZONDEK (126) meent, dat hormonen reversibel zijn. Zoo schijnt het, dat b.v. kalium op thyroxine bevorderend werkt en calcium remmend. Omgekeerd is het met adrenaline. Wanneer men tegelijkertijd met insuline calcium geeft, neemt daardoor het verbruik van zuurstof bij den diabeticus toe.

BERNHARDT (127) vond bij den nuchteren diabeticus na insuline een gelijkblijvend of dalend R. Q. Na toevoegen van 150 mgr. CaCl nam het zuurstofgebruik toe, terwijl het R. Q. minder steeg.

LAUFBERGER (131) heeft in den laatsten tijd opnieuw den invloed van insuline op het R. Q. onderzocht door konijnen 15 gram suiker en 5 gram alcohol te geven. Het R. Q. bedroeg 0.8. Na insuline bestond er niet de minste verandering; dit zou dus geen invloed uitoefenen op de verbranding der koolhydraten. Hij blijft bij zijn opvatting, dat insuline de nieuwvorming van koolhydraten uit niet-koolhydraten remt. Melkzuurvorming wordt door spierarbeid verhoogd (bij het met insuline vergiftigde dier), maar niet door insuline.

RINGER (132) onderzocht den invloed op het R. Q. na glucose en insuline bij dieren, die met phloridzine waren vergiftigd. Een dergelijk dier kan geen suiker verwerken en heeft een lage drempelwaarde voor suiker, van de nier.

Als hij den hond 40 gram glucose gaf, verscheen er 36 gram in de urine; de ontbrekende 4 gram beschouwt hij als „experimental error”.

Na deze 40 gram glucose stijgt het R. Q. van 0.666 tot 0.717, terwijl de zuurstof toeneemt van 6.83 tot 7.32. Men zou dus zeggen, dat er toch suiker wordt verbrand. Na 40 gram glucose en 20 eenheden insuline steeg het R. Q. tot 0.714 en de zuurstof tot 7.33.

Na 20 gram glucose en drie uur tevoren 12 eenheden insuline, steeg het R. Q. tot 0.823, maar de zuurstof daalde tot 6.46.

RAAB (133) zegt, dat de vraag, of er na insuline een gestegen verbruik in de weefsels plaats vindt (anoxymotisch of werkelijk verbrand) voor hem „endgültig bejaht” is. Zoo wil hij tot een „Kompromissformel” komen: het glycogeen depot wordt door insuline in de lever gefixeerd en door adrenaline weer in beweging gebracht. Maar na een hypoglycaemischen aanval, waar dus betrekkelijk veel insuline is ingespoten, vindt men weinig glycogeen. Waar het dus op aan komt, is zijn opvatting: veel insuline doet ook uit de lever het glycogeen verdwijnen, daarentegen wordt het na kleine giften insuline in de lever gefixeerd.

DUSSER DE BARENNE en BURGER (165) onderzochten het R. Q. bij gedecerebreerde katten, waarbij dus van hyperlongventilatie geen sprake was. Zij vonden een verhooging van het R. Q. na insuline. Op dezelfde wijze werkten OLMSTED en TAYLOR (166). Gedurende de eerste drie uren bleef het zuurstofverbruik gelijk. Bij het intreden der krampen daalden R. Q., koolzuur en zuurstof.

Samenvatting van het litteratuur overzicht en der resultaten van andere onderzoekers.

Dit hoofdstuk is voornamelijk geschreven om te zien, of de resultaten van mijn onderzoek in overeenstemming kunnen worden gebracht met die van anderen, doch langs anderen weg verkregen.

In de eerste plaats kunnen wij vragen: waarin bestaat glycolyse? Er is reeds gezegd, dat ik twee vormen van glycolyse aanneem: de eene, die plaats vindt in allerlei weefsels, zonder tussenkomst van het pancreas, en de andere, die afhankelijk is van het pancreas en waarschijnlijk alleen plaats vindt bij overvloedigen toevoer van suiker. Vandaar dan ook, dat wij dezen vorm van glycolyse zien bij de niet-diabetici na 60 gram glucose en meer, en bij de diabetici na een injectie van insuline. Deze twee vormen van glycolyse waren LÉPINE ook reeds bekend. (24 c p. 770).

VON NOORDEN (52) zegt, dat de glycolyse van LÉPINE niets anders is dan de omzetting van glucose in melkzuur. Dat wist LÉPINE in 1909 toen zijn werk *Le diabète sucré* verscheen, ook wel. Hem waren reeds allerlei tussenproducten bekend.

Door talrijke onderzoekers is dit later bevestigd en deze zijn reeds besproken.

In de tweede plaats: bestaat glycolyse ook in de toename van de koolzuurafscheiding?

Om deze vraag te beantwoorden heb ik het moeizaam onderzoek ter hand genomen om na te gaan, wat de onderzoekers zeggen van het respiratoire quotient (R. Q.) Het is niet gemakkelijk in dezen doolhof den weg te vinden, want de eene onderzoeker heeft gewerkt met konijnen, een ander met ratten, honden of katten, weer anderen met den mensch. De eene onderzoeker gaf reusachtige hoeveelheden insuline, een ander kleinere doses of ook weer gecombineerd met glucose.

Er zijn ook gevaren aan dit onderzoek verbonden: er liggen vele voetangels en klemmen.

JOSLIN, zoowel als HIJMANS VAN DEN BERGH, waarschuwen voor de interpretaties van het R. Q. en zeggen, dat men zeer voorzichtig moet zijn met de beoordeeling daarvan.

JOSLIN (81) zegt, bl. 260, dat bij diabetes het R. Q. laag is, als het metabolisme hoog is en het R. Q. is hoog, als het metabolisme laag is. Maar het probleem is zeer ingewikkeld, want (bl. 283) het R. Q. zal onder de volgende omstandigheden stijgen: als er meer koolhydraten worden verbrand, maar ook als dit gebeurt met het β -oxy-boterzuur en tevens als koolhydraten niet worden verbrand, maar omgezet in vet, omdat er dan wel koolzuur vrij komt, maar er behoeft geen vermeerderde opname van zuurstof plaats te vinden. Dit geschiedt ook, doch in mindere mate als eiwit in vet wordt omgezet. Evengoed is het echter mogelijk, dat de koolhydraten niet dadelijk worden verbrand, maar opgestapeld als glycogeen.

Hieronder vindt men de resultaten van 28 onderzoekers (of groepen).

Naam.	R. Q.	O	CO ₂	
BANTING	+		+	
DUDLEY	+	—	+	veel insuline.
KELLAWAY	+	+	+	
STAUB	+	—	+	
DICKSON	+	+ begin	+	veel insuline
LYMAN	+	=	+	
GEELMUYDEN	+	=	+	
MATTON	=	=	=	
HEYMANS	+ kort		+	
TSUBARA	+	+	+	
AMBARD			+	chloralose.
LAROCHE	+	=	+	
LAUFBERGER	+	+	+	kleine gift insuline.

Naam.	R. Q.	O	CO ₂
LAUFBERGER	+	—	— groote gift insuline.
dezelfde	=	=	= alc. gluc. insul.
LAWN	+		+
KROGH	+	=	+
DAVIES	—		= alléén insuline.
			+ insuline met glucose.
PERLZWEIG	wisselend		
CHABANIER			+
TOLSTOÏ	+		
BAUER	+		
GABBE	+	—	kleine dosis.
FEIERTAG bij de diabetische menschen vóór en na insul. gering verschil.			
ZONDEK		+	na Ca
BERNHARDT	=	+	door CaCl.
RINGER	+	+	phloridzine vergiftiging.
		+ —	glucose en insuline.
RAAB gestegen verbruik in de weefsels na insuline.			
DUSSER DE BARENNE	+		
OLMSTED	+	=	

Van de acht en twintig onderzoekers of groepen onderzoekers vinden de meesten een verhooging van het R. Q., uitgezonderd MATTON, HEYMANS en MATTON en LAUFBERGER min of meer.

De verhooging van het R. Q. komt echter door een vermeerderde afgifte van koolzuur, maar er is geen verhoogde opname van zuurstof, behalve bij TSUBARA en DICKON, terwijl KELLAWAY, HUGHES en LAUFBERGER, althans eenige vermeerdering van zuurstof vinden, en HEYMANS een korte toename van het R. Q., dat daarna gelijk blijft.

Bij diabetici schijnt er inderdaad na insuline meestal een verhooging van het R. Q. te bestaan, en tevens een toename van de zuurstof, als er Ca wordt gegeven.

Wanneer wij nu zien, dat na insuline wel het R. Q. stijgt, maar niet altijd de opname van zuurstof toeneemt, zou dit verklaard kunnen worden zooals JOSLIN zegt, door een omzetting van koolhydraten in vet.

Maar sommigen vinden ook *wel* toename van zuurstof, zooals KELLAWAY, DICKON, TSUBARA, BANTING (?), LAUFBERGER, ZONDEK en BERNHARDT, BURN en DALE, zie bl. 87.

BENEDICT c.s. (134) vond, dat het R. Q. zoowel bij diabetici als anderen, door glucose werd verhoogd. Zij vonden na weinig koolhydraten bij normalen 0.81 (ongeveer het nuchtere cijfer). Na veel koolhydraten 0.88.

Bij mijn glycolyse proeven zien wij na 50 gram koolhydraten geen

vermeerdering van glycolyse, maar alleen afvoer naar de weefsels. Pas na 60 gram en meer vind ik een toename der glycolyse. Zou dit niet een maatstaf zijn voor de verhooging van het R. Q.?

Bij de 28 groepen van onderzoekers zien wij algemeen een toename van het R. Q., maar dat berust op een vermeerderde afgifte van koolzuur, terwijl de zuurstof bij verreweg de meesten gelijk blijft of zelfs verminderd is. Voor een groot deel komt dat echter door de veel te groote giften insuline: men onderzoekt nu niet de physiologie, maar de pathologie van het insuline. Er zijn evenwel verschillende onderzoekers, die eenige vermeerdering van zuurstof vonden, vooral in het begin of na kleine giften. Bij mijn diabetici zien wij na insuline geregeld een toename der glycolyse, in tegenstelling met de niet-diabetici. Het lijkt mij, in verband met het R. Q. dus hoogstwaarschijnlijk, dat een deel der werking van het insuline, oxydatief glycolytisch is, zoolang er een verhoogd bloedsuikergehalte bestaat.

Met het oog op deze uitkomst, is het omvangrijke litteratuur-onderzoek omtrent het R. Q. wel de moeite waard geweest.

Deze oxydatief-glycolytische werking schijnt dus toe te komen aan de pancreas-glycolyse (d. i. het insuline), terwijl toename van het R. Q., zonder verhooging van het gebruik van zuurstof, kan berusten op een omzetting van koolhydraten in vet (JOSLIN).

JOSLIN (81, p. 294 en 295) heeft bij normalen en diabetici het R. Q. bepaald, na laevulose.

Bij normalen had het R. Q. pas in het tiende half uur dezelfde waarde bereikt als nuchter. Nuchter 0.83 en 0.84 na laevulose. Maar bij de diabetici was het nuchtere cijfer (0.79) reeds in het vijfde half uur bereikt.

Wat zien wij bij mijn glycolyse proeven?

Onderzoekt men het bloed op zijn glycolytisch vermogen een uur, nadat de glucose is gegeven, dan ziet men een groote toename der glycolyse, vergeleken met nuchter, zoowel absoluut als relatief.

	Uur stoof.	Bloed- suiker.	Verlies	
			abs.	rel. (%).
Nuchter	0	215.3		
	2	209.5	— 5.87	— 2.7
	4—6	179	— 36.4	— 16.9
Bloed onderzocht 1 uur nadat glucose is gegeven	0	265.1		
	2	240.5	— 24.6	— 9.3
	4—6	196.2	— 68.9	— 26

Daarentegen zien wij 2—3 uur nadat de glucose is gegeven, de volgende cijfers:

0	221.6		
2	204.4	— 17.2	— 7.8
4—6	193.5	— 28.1	— 12.4

In overeenstemming met de bepaling van het R. Q. zien wij, dat ook de glycolyse na 2—3 uur zeer sterk is gedaald, zelfs bijna opgehouden heeft te werken, hoewel de bloedsuiker nog hoger is dan nuchter.

Wanneer men de litteratuur nagaat van het R. Q. bij diabetes, dan ziet men nog al verschillen (zie JOSLIN l. c. bl. 263-273). Dit is eveneens het geval met de glycolyse, zoowel nuchter, als na glucose. Het zou m. i. van belang zijn, het R. Q. te bepalen en tegelijkertijd de glycolyse.

Samenvatting.

Vergelijking tusschen mijn glycolyse proeven en het R. Q.:

Nuchter: bij de niet-diabetici is de glycolyse en het R. Q. hoger dan bij de diabetici.

Na een kleine gift glucose (tot 50 gram) is de glycolyse en het R. Q. bij de niet-diabetici niet verhoogd. Bij de diabetici zijn beide verhoogd; dit laatste geldt althans van laevulose.

Na een grootere gift glucose (60 gram en meer) is de glycolyse, zoowel als het R. Q. bij de niet-diabetici verhoogd. In tegenstelling met de diabetici is de toename van het R. Q. van langen duur: bij diabetici $2\frac{1}{2}$ uur, bij niet-diabetici 5 uur.

Na insuline is de glycolyse bij de niet-diabetici eerder verlaagd; het kleinste deel der onderzoekers vindt geen verhooging van het R. Q. Bij de diabetici is zoowel de glycolyse als het R. Q. verhoogd.

b. De glycolyse na uitschakeling van de lever.

MACLEOD en PEARCE (128) hebben de verdwijning der suiker onderzocht bij normale en apancreatische honden, die geëviscereerd waren. Bij elf normale honden (zeventien gevallen) verdween per uur per 100 cc bloed, 97.8 mgr. en bij tien diabetische honden (negentien gevallen) 111.6 mgr. De honden waren echter onder aethernarcose of onder verdooving met urethaan of morphine. Ik deel dit dan ook alleen uit historisch oogpunt mede.

MANN en MAGATH (129) hebben den invloed nagegaan, dien de verwijdering van de lever op het verdwijnen der suiker had. Uit vroegere proeven was hun reeds gebleken, dat er dan een sterke afname der bloedsuiker plaats vindt. Glucose deed de verschijnselen teruggaan en het dier herstelt zich. De verwijdering van de lever komt dus overeen met de werking van het insuline.

Als insuline de bloedsuikercurve niet verandert, na verwijdering van de lever (vergeleken met de curve, zooals die gewoonlijk is na de verwijdering), dan is het duidelijk, dat de lever van belang is bij de hypoglycaemische actie van het insuline.

Maar als de curve na insuline niet verandert, door verwijdering van de lever, dan is het duidelijk, dat de aanwezigheid van de lever niet noodig is voor de hypoglycaemische actie van het insuline.

De totale verwijdering van de lever beïnvloedde niet de hypoglycaemische werking van een groote dosis insuline; wat nog niet wil zeggen, dat de lever in het proces niets doet.

Zij deden opnieuw proeven met honden en kleine giften insuline. Het bleek, dat de lever absoluut noodzakelijk is voor een permanent herstel van de bloedsuiker. Bij totale verwijdering is geen sprake van herstel. Bij gedeeltelijke verwijdering vertraagt insuline het herstel zeer.

De proeven bewijzen echter tevens, dat voor de hypoglycaemische actie van het insuline de lever niet noodig is.

BURN en DALE (130) hebben deze proeven herhaald met gedecapiteerde, geëviscereerde katten. De lever was onderbonden en geheel uitgeschakeld. Thyreoïd, nieren en bijnieren waren verwijderd. Er werd kunstmatige ademhaling gedaan. Dit „praeparaat” bestaat dus uit: hart, long, ruggemerg, beenderen, huid, dwarsgestreept spierweefsel en bloed. Soms verwijderen zij ook nog de geslachtsklieren en de huid. De endocrine klieren hadden geen invloed op de glycolyse, evenmin faradisatie van de spieren en daarna injectie met curare. De bloedsuiker daalt voortdurend en moet steeds worden aangevuld door een glucose-oplossing in de vena iugularis te spuiten.

Niet diabetisch dier:

na inspuiting van 4% glucose is de bloedsuiker 0.414—0.420, het zuurstofverbruik 62—58 cc per 5 minuten. In 23 min. daalt de bloedsuiker tot 0.304, de zuurstof tot 54 cc. In een periode van 75 min. daalt de bloedsuiker tot 0.240, de zuurstof tot 40 cc. Wordt er opnieuw suiker gegeven, dan stijgt het zuurstofverbruik.

Na inspuiting van een 2% oplossing van glucose, is de bloedsuiker 0.262—0.227, de zuurstof 44—48 cc. Na 7 krampdoses stijgt de zuurstof tot 52 cc, en de bloedsuiker daalt in 54 min. tot 0.128. Verder vermelden zij wisselende uitkomsten, wat het R. Q. betreft. Zij deelen dan de uitkomsten mede, verkregen bij *een kat, waar twee dagen tevoren het pancreas is verwijderd*. De aanvangsconcentratie van de bloedsuiker was 0.3%. Deze kan alleen constant worden gehouden door een voortdurende infusie van een 1% glucose-oplossing. Ook hier is het „praeparaat” als boven beschreven.

Vóór insuline	Bl. S. 0.322	koolzuur 186.9	zuurstof 177.3 R. Q. 1.05
Na insuline	Bl. S. 0.180	koolzuur 187.3	zuurstof 185.2 R. Q. 1.01.

Uit deze laatste proeven blijkt, dus, dat de glucose, bij uitschakeling der lever, zelfs bij een apancreatisch dier snel verdwijnt. Door insuline wordt dit nog bevorderd. Tevens stijgt daarna het verbruik van zuurstof. De eerste werking, zeggen BURN en DALE van het insuline is een versnelling der oxydatie. Maar het grootste deel moet volgens hen in de spieren verdwijnen.

Uit de ingenieuze proeven van BURN en DALE blijkt, dat er bij uitschakeling van de lever, veel suiker verdwijnt. Nemen wij twee gevallen vóór insuline:

Aanvangsconcentratie: 0.414, verlies in 23' 110 mgr. per 100 cc. bloed. Dat is per uur ongeveer 300 mgr., wat tien maal het normale is. Voor een mensch met 5 L. bloed, is dit in de 24 uur 360 gram.

Aanvangsconcentratie: 0.304, verlies in 75' 174 mgr. per 100 cc bloed. Dit is per uur ongeveer 139 mgr., wat 4 à 5 maal het normale is. Voor een mensch met 5 L. bloed, is dit in de 24 uur 166.8 gram.

Na insuline:

Aanvangsconcentratie: 0.200, verlies in 54' 72 mgr. per 100 cc. bloed. Dit is per uur 80 mgr., ongeveer driemaal het normale.

Voor een mensch met 5. L. bloed, is dit in de 24 uur 96 gram.

Het verlies is nu geringer, maar het beteekent natuurlijk, dat er glucose in de weefsels is verdwenen. Het is jammer, dat BURN en DALE niet het verschil in bloedsuiker van ader en slagader hebben onderzocht; ongetwijfeld zou dit dan gebleken zijn.

Voor zoover uit hunne proeven is te zien, verdween de suiker bij de apancreatische katten even snel.

Maar tevens blijkt, dat de verdwijning van de suiker vlugger gaat, naar mate de aanvangsconcentratie hooger is.

Normale kat:

aanv. conc. 0.245, verlies na insuline in 54' 117 mgr.

Apancreat. kat:

aanv. concentr. 0.322, verlies na 40' (na insuline) 142 mgr.

De lever is dus de groote werkplaats, waar de suiker wordt voortgebracht. In het begin wees ik er reeds op, dat CLAUDE BERNARD dit al heeft gevonden.

In het normale lichaam wordt er dus voortdurend suiker door de lever gemobiliseerd. Het spreekt echter van zelf, dat deze niet voortdurend wordt omgezet. Eén van beiden, de lever geeft slechts af naar behoefte, óf het afgegevene wordt op de een of andere manier weer

opgestapeld. Waar de lever onder bepaalde omstandigheden (grootere giften glucose bv.) meer afgeeft of meer doorlaat, is de tweede veronderstelling zeer waarschijnlijk. Wordt de circuleerende suiker niet opgestapeld (of opnieuw opgestapeld), dan zal de bloedsuikerspiegel toenemen. Dit zien wij bij diabetes.

c. De reactieve vorm der glucose. De glucose-phosphorsynthese. Zonder phosphor geen stofwisseling der koolhydraten.

In de laatste jaren heeft men gedacht, dat de glucose bij de diabetici misschien anders was dan bij de normalen. Deze zou moeilijker „verteerbaar, omzetbaar” zijn.

Voorals WINTER en SMITH hebben hierover talrijke artikelen geschreven. (135—139).

De zaak komt hierop neer: zij gaan van de veronderstelling uit, dat bij den diabetes de zgn. reactieve suiker ontbreekt. Om verbrand te worden, moet alle suiker eerst in dezen vorm worden omgezet. Gebeurt dit niet, dan wordt de „abnormale” glucose door het lichaam uitgescheiden. Zij beschouwen de theorie van de reactieve suiker als een machtigen steun voor de opvatting van een verminderde verbranding. Zij gronden hun opvatting op het verschil in reductie en polarisatie. De laatste is bij mensch en hond normaal lager. In drie dagen, als men de oplossing laat staan, zijn beide waarden gelijk. Zij onderzochten 6 zware en gemiddelde diabetici: de polarimeter wees hooger aan dan de reductie, na insuline werd dit echter normaal.

Wanneer bloed van diabetici met een zwak zuur wordt behandeld, neemt de polarimetrische waarde sterk toe, terwijl de reductie gelijk blijft. Dit is niet het geval bij normalen; zij vermoeden dat een polysaccharide wordt omgezet in een sterk rechts draaiende suiker. Dit gebeurt niet na insuline. Daarentegen zou adrenaline de bloedsuiker in diabetischen zin veranderen. Zij spreken hier de meening uit: „possibly there may be more than one internal secretion of the pancreas”.

In hun laatste artikel (139) ontkennen zij echter de vorming van de γ -glucose, die zij eerst bij de diabetici veronderstelden. Zij houden evenwel vol, dat er verschil is: „There is definite evidence, that a reactive sugar is present in the blood.” En: „There is definite evidence that some of the blood sugar of diabetics is fundamentally different from that of normal persons.”

Deze theorie, waar oogenchijnlijk wel iets voor te zeggen is, vond vele bestrijders.

In de eerste plaats STAUB (96) hoewel meer op theoretischen grond.

DENIS en HUME (140) zorgden voor volkomen steriliteit bij hun

onderzoek. Het bleek nu, dat de waarde, die de polarimeter aanwees, niet veranderde; zij kunnen dus geen beteekeenis toekennen aan de uitkomsten van WINTER en SMITH.

MOZOTOVSKY (141) kon bij den mensch, den os, het paard, schaap en konijn het verschijnsel van WINTER en SMITH niet aantonen.

WOENSDREGT (142) betwijfelt, op grond van de groote labiliteit der glucose-modificaties, of de glucose, na urenlange bewerking met zuren en alcohol, wel dezelfde is, als die in het bloed circuleert.

VISSCHER (143) vindt dezelfde verschillen als WINTER en SMITH, door de pH te veranderen. Is het filtraat ongeveer neutraal, dan is het resultaat als in normaal bloed; is het sterker zuur, dan is het als in diabetisch bloed. Bovendien hebben W. en S. geen rekening gehouden met het β -oxyboterzuur. In een geval van coma met 0.8% suiker, vond VISSCHER geen verschil met het normale bloed.

THANNHAUSER en JENKE (144) vonden na een injectie van β -glucose dezelfde verschijnselen, bij gezonden en suikerzieken, als na $\alpha\beta$ -glucose, wat de bloedsuikercurve en de urinesuiker betreft. De verandering van optische werkzaamheid van onteiwit serum van gezonden en diabetici is niet principieel verschillend. De draaiingsverandering geschiedt waarschijnlijk door de verandering van de pH, tengevolge van het onteiwitten.

LUNDGAARD en AAGE HOLBØLL (145) vonden, dat er uit de gewone d-glucose of $\alpha\beta$ -glucose, door de inwerking van spierweefsel en insuline een andere vorm van glucose zou ontstaan, die zij neo-glucose noemen. Deze komt normaal constant voor en heeft lager draaiingsvermogen; zij konden deze glucose bij diabetes niet aantonen. Leverweefsel en insuline brengen deze verandering niet tot stand in vitro.

NAKAHAYASHI en ABELIN (146) vonden, dat de lever haar glycogeen verloor na voeding met thyreoïd en na injectie met adrenaline. Zij vonden een lagere polarisatiewaarde dan de reductiewaarde, na thyreoïd, terwijl de polarisatiewaarde na adrenaline, hooger was, dan de reductiewaarde. De polarisatiewaarde neemt na adrenaline bij staan, af, daarentegen toe, na thyreoïd.

Het is eigenaardig, dat men veelal aanneemt, dat de suiker eerst in een oxydeerbare vorm zou moeten worden omgezet.

PIPER c.s. (147) denken, dat insuline in samenwerking met de lever de glucose in een vorm omzet, die gemakkelijk kan worden verbrand.

In 1920 meenden HEWITT en PRIDE (148), op grond van hun onderzoek, dat de d-glucose in den darm van een levend dier stereochemische veranderingen ondergaat. Deze nieuwe vorm zou dan de γ -glucose zijn en zich vooral door een sterkere reactiviteit onderscheiden van de

$\alpha\beta$ -glucose (het evenwichtsmengsel van de d-glucose). Wanneer zij de glucose-oplossing 5 minuten in een darmlis van een dier brengen, zou de draaiing veel geringer zijn.

STIVEN en REID (150), LAQUER (151) en HUME en DENIS (140), konden de uitkomsten van HEWITT en PRIDE niet bevestigen, voor een deel ook door de onmogelijkheid om de polarimeter in de eenigszins troebele vloeistof af te lezen.

Later (1923) zegt HEWITT (149), dat γ -glucose geen bestanddeel van normaal bloed is en er daarom geen theorie van den diabetes op kan worden gebouwd.

Van al de pogingen om een zgn. reactieven vorm der glucose te vinden, blijft dus niet veel over.

De zaak is opnieuw ter hand genomen door LAQUER (151), die in een uitnemend artikel een overzicht heeft gegeven van de verschillende soorten suiker, die in de koolhydraatstofwisseling een rol spelen. Men vindt het hier aangehaalde uitvoerig besproken. Hij komt dan tot de volgende overwegingen: de verschillende onderzoeken geven een aanwijzing, dat er waarschijnlijk een of meer vormen van reactieve suiker bestaan. De stoornis in de vorming daarvan zou bij den diabetes een belangrijke rol spelen. Niemand heeft evenwel dezen vorm kunnen aantoonen.

Volgens hem wordt de α -glucose, zoowel door gist als door spierweefsel gemakkelijker omgezet. Hij vermoedt dan, dat de α -glucose als suiker in statu nascendi uit het glycogeen, bijzonder reactief is. Hiertegenover wil ik nog op twee punten wijzen:

1. wanneer men een oplossing maakt van glucose, dan bestaat in het begin veel grooter polarimeterwaarde dan reductiewaarde. Dit komt, omdat de d-glucose uit twee isomeren α - en β -glucose bestaat, met verschillend draaiingsvermogen. Men noemt dit mutatorotatie. Laat men de oplossing staan, b.v. 24 uur, dan zijn beide waarden, reductie en polarimeter, gelijk. Ditzelfde bereikt men evenwel, door een paar druppels ammoniak toe te voegen. Het evenwicht wordt dan oogenblikkelijk hersteld. Het ligt derhalve voor de hand, dat in het lichaam, waar overal een zwak alcalische reactie heerscht (uitgezonderd dan urine en maag), dit evenwicht steeds aanwezig is. Het is dus niet aan te nemen, dat de α -glucose een bijzondere reactieve suikervorm, in statu nascendi, zou zijn.

2. WOENSDREGT (142) heeft zelf α - en β -glucose gemaakt, uit de gewone handelsglucose. Hij onderzocht, hoe lang het duurde, dat de middenstand (specifieke draaiing $52,5^\circ$), was bereikt in een oplossing pH 7.6 (dus ongeveer van het bloed). Dit duurde voor de α -glucose eenige, voor de β -glucose ongeveer 10 minuten. Men kan dus verwach-

sen, dat de middenstand in het bloed snel wordt bereikt. Hetzelfde gebeurde in zwak zure oplossingen (HCL).

Hij berekent, dat er in het bloed 36% α -glucose en 64% β -glucose aanwezig is.

Daarna onderzocht hij, of het serum (waarin geen glycolyse plaats vindt) invloed uitoefende op het bereiken van den middenstand. Dit geschiedde sneller dan in Locke, maar er was toch steeds één tot drie uur voor noodig. Voor het polariseeren was het echter noodig, dat het serum werd verdund met Locke. In zuiver serum zal het dus vermoedelijk vlugger gaan. Uit zijn proeven bleek geen verschil tusschen diabetici en normalen.

Slechts eenmaal vond hij bij een diabeticus in versch geloosde urine in den beginne een verhoogd draaiingsvermogen.

De suiker in de urine van den diabeticus verkeert dus in den evenwichtstoestand.

Uit geen der hier aangehaalde resultaten van onderzoeken kan naar mijn meening de gevolgtrekking worden gemaakt, dat er inderdaad een specifieke reactieve vorm van glucose bestaat, die dan bij diabetici niet, of in geringere mate zou voorkomen.

Veel belangrijker acht ik het, wat LAQUER (151) zegt over de rol van de phosphor. Volgens hem en anderen is het wel bewezen, dat de phosphor bij de omzetting van de suiker in de spier van buitengewoon groot belang is.

In de litteratuuroverzichten is de beteekenis van de phosphor ook reeds af en toe ter sprake gekomen. EMBDEN en zijn medewerkers hebben er over geschreven. Verder HARROP en BENEDICT (48), WINTER en SMITH (152), LAWACZECK (153), AUDOVA en WAGNER (154) en BRUGSCH en zijn medewerkers.

Het blijkt dan, dat de anorganische phosphor na insuline inspuiting in het serum vermindert, wat door STAUB (96), HARROP en BENEDICT en WINTER en SMITH werd aangetoond. AUDOVA en WAGNER vonden na insuline een aanzienlijke toename van het phosphorzuur en een geringe toename van de anorganische phosphor.

Uit de onderzoeken van het R. Q. blijkt, dat de suiker na een injectie van insuline hoogstens voor een klein deel oxydatief wordt omgezet.

GÉZA HETÉNYI (156) heeft uiterst belangrijke onderzoeken gedaan om de vraag te beantwoorden, waar de suiker blijft na de toediening van insuline. Zijn conclusie is, dat de eenige, vastgestelde werking van het insuline de verlaging van het bloedsuikergehalte is. Hij onderzocht bloed, lever, hersenen, hart, milt, nieren, spieren en longen op hun suikergehalte. Dit werd gedaan bij konijnen, die 24 uur

lang, geen voedsel hadden gehad. Andere konijnen werden voor vergelijking met 20 eenheden insuline ingespoten en daarna op dezelfde wijze onderzocht. Het bleek nu, dat de bloedsuiker steeds was verlaagd. Maar nog meer was dit het geval met de suiker in de spieren. In de lever vond hij den toestand zeer wisselend. Het schijnt er van af te hangen, hoe lang na de injectie dit orgaan werd onderzocht. In het hart en de milt vond hij geen verandering. In de lever was het glycogeen verminderd.

Een derde groep konijnen werd in het krampstadium nagegaan. Het bloedsuikergehalte was zeer laag, ook in de organen werd weinig suiker gevonden. Daarentegen is het suikergehalte van de lever sterk gestegen. M. a. w. de lever tracht nog suiker voort te brengen om dit aan de in nood verkeerende organen en het bloed te kunnen afgeven. De suiker daalt eerder in de organen dan in het bloed.

Uit al deze onderzoeken, ook in verband met het R. Q. is het duidelijk, dat de suiker na een insuline injectie voor het grootste deel niet wordt verbrand, maar in anderen vorm omgezet, die niet door reductie is aan te toonen.

PAL (157) denkt, dat de bloedsuiker alleen als haemoglucose in het bloed voorkomt, derhalve gebonden. De niet-gebonden suiker zou door de urine worden verwijderd. Het is niet waarschijnlijk. Vooral de Franschen hebben een duidelijk onderscheid gemaakt tusschen de vrije en de eiwitsuiker.

Uit al deze onderzoeken is het waarschijnlijk, dat LÉPINE wel gelijk heeft gehad met zijn „sucre virtuel”. Waaronder dus is te verstaan een vorm van koolhydraat, die gemakkelijk weer in reduceerbare suiker kan worden omgezet.

Ten slotte wil ik nog opmerkzaam maken op een artikel van EPSTEIN en ROSENTHAL (158). Zij zeggen, dat men bij den diabetes twee tijdperken moet onderscheiden. In het eerste bestaat er een vermeerderde suikervorming en in het tweede een verminderd verbruik van suiker. Zij denken, dat door de stoornis in het pancreas, door de portale circulatie trypsine in de lever terecht komt.

Deze beschouwing deed bij mij de vraag opkomen, of er inderdaad niet iets anders gebeurde, nl. een vervoer van de (pro)diastase uit het pancreas, waardoor een vermeerderde glycogenolyse optreedt. Want het eerste stadium van den diabetes is vermeerderde glycogenese, pas later komen de andere stoornissen.

Toen dit werk bijna klaar was, kreeg ik het pas verschenen boek van GREVENSTUK en LAQUEUR (159) in handen. Zij geven een overzicht van bijna zeshonderd artikelen, die er over het insuline zijn verschenen, zonder vermelding nog van de klinische waarnemingen. Met eenige

aarzeling geven zij hun eigen opvatting omtrent de werking van het insuline. Hun theorie is dan:

„Verringerte Bindung von Glukose an Oxysäuren und deren Derivate ist Folge des Fehlens von Insulin beim Diabetiker, und die normale Grösse solcher Bindungen Ergebnis der Insulinwirkung.”

d. Het werk van BRUGSCH en zijn medewerkers.

Historisch is het wel merkwaardig te herinneren aan hetgeen BRUGSCH in 1906 (Therapie der Gegenwart) zegt: „finden wir einen Diabetes mellitus und zwar die schwere Form mit hochgradiger Azidosis kombiniert, so spricht dieser Befund nach aller unseren bisherigen Erfahrungen gegen einen Pankreasdiabetes”.

Na hun eerste onderzoekingen met insuline bij marmotten en konijnen (115) komen zij tot de gevolgtrekking, dat er in de lever een diastatische afbraak van glycogeen plaats vindt en daarna glycolytisch tot melkzuur. Insuline bewerkt een oxydatieve synthese in de lever en de spier; d. w. z. er is afbraak via melkzuur en over hexosephosphorzuur opbouw tot glycogeen.

In volgende artikelen (160), (161), (163) en (164) komen zij tot dezelfde gevolgtrekking. Bij honden onderzochten zij versche organen (lever en spieren), die gedurende een half uur in een waterbad bij 37 gr. C werden „durchlüftet”, en vóór en na op glucose, anorganische phosphor, melkzuur, vetzuur en glycogeen werden onderzocht. Bij den menschelijken diabetes bestaat slechts schijnbaar een „Ausschüttungs-krankheit” (van suiker); het werkelijke moment is het verlies van de oxydatieve synthese, wat dus eigenlijk wil zeggen, dat deze lijders geen glycogeen kunnen vormen, maar ook min of meer het vermogen hebben verloren om suiker oxybiotisch te verbranden. In een uitvoerig artikel beschrijven zij dan, hoe de gang van zaken is volgens hunne opvatting.

Uit glycogeen ontstaat *door diastase* glucose. Uit glucose *door glycolyse* melkzuur + O_2 + H_3PO_4 . *Door phosphatase* ontstaat uit melkzuur d-fructosediphosphorzuur + CO_2 + HO_2 . *Door phosphatase* ontstaat hieruit d-fructose + H_3PO_4 en ten slotte na een tusschensuiker glycogeen.

In hoeverre hun onderzoekingen hunne gevolgtrekkingen wettigen, laat ik in het midden.

Een kortere samenvatting geeft BRUGSCH in de Klinische Wochenschrift (155).

Bij een diabetischen hond met weinig glycogeen, kan dit weer worden opgestapeld door insuline. In het hypoglycaemisch stadium gebeurt juist het omgekeerde. Bij de spierwerking wordt glycogeen met behulp van het phosphorzuur anoxybiotisch omgezet. Over hexosediphosphorzuur treedt melkzuur, suiker en phosphorzuur op. In een tweede oxyda-

tieve phase vormt zich glycogeen synthetisch onder verbranding van melkzuur en (of) suiker.

Na insuline gaat de opbouw tot glycogeen over dextrine (gekoppelde reactie). Bij den pancreasloozen hond is het optreden van β -oxyboterzuur te beschouwen als het mislukken der synthese tot den opbouw tot vet. Bij het chemisch proces der oxydatieve synthese komen groote hoeveelheden water en koolzuur vrij. Dit zou de retentie van water verklaren bij het gebruik van insuline

e. Slotwoord.

Wanneer ik aan het slot van dit werk nog eens eigen onderzoek vergelijk met de uitkomsten van anderen, dan maak ik deze gevolgtrekkingen:

Bij mijn zwaarste diabetici kan nuchter nog een behoorlijke glycolyse bestaan. Zoowel hieruit als uit de proeven van anderen met pancreaslooze honden blijkt, dat het lichaam een glycolytisch vermogen bezit, onafhankelijk van het pancreas.

In gevallen van grooteren toevoer van glucose, wordt de glycolytische werking door het pancreas versterkt. Dit vermogen is bij de diabetici verminderd. (Eigen onderzoek).

Er bestaat in het lichaam een voortdurende glycogenese. Deze wordt in de eerste plaats bewerkstelligd door de lever (CLAUDE BERNARD, verder bewezen door de proeven met uitschakeling van de lever).

De glycogenese geschiedt ook in het bloed (eigen onderzoek).

De glycogenese wordt bij diabetici door glucose versterkt, zooals uit mijn onderzoek blijkt. Voor de practijk volgt hieruit, dat koolhydraten tot zekere grens schadelijk zijn voor den diabeticus. Dat er in het bloed een glycolytische en een glycogenetische factor voorkomt, wordt duidelijk bewezen door de proeven met de vóórverwarming.

In verband met de resultaten van het onderzoek van het respiratoire quotient, lijkt het mij waarschijnlijk, dat de glycolyse alleen oxydatief moet worden opgevat, als er een grootere dosis glucose wordt gegeven. Dit geldt voor de niet-diabetici. Bij de diabetici werkt een gift van 50 gram glucose gedurende korten tijd versterkend op de glycolyse. Het is mij niet bekend, hoe in dit geval het R. Q. bij diabetici is.

Uit de onderzoekingen van LÉPINE, EMBDEN en vele anderen, blijkt, dat de omzetting der glucose niet direct oxydatief behoeft te zijn, omdat het eerste omzettingsproduct melkzuur is. De werking van 50 gram glucose bij de niet-diabetici, is dezelfde als na een kleine injectie van insuline. De glycolyse wordt niet vermeerderd, eerder verminderd. (Eigen onderzoek).

Daarentegen heeft zoowel glucose als insuline een afvoer van glucose naar de weefsels tengevolge. (Overeenstemmende uitkomsten van anderen en eigen onderzoek).

Bij diabetici daarentegen werkt insuline versterkend op de glycolyse (eigen onderzoek).

Waar er bij diabetici dikwijls meer glucose wordt gevonden in de ader, verandert dit beeld na een injectie met insuline (overeenstemmende uitkomsten van anderen en eigen onderzoek).

De glycolyse is bij diabetici verminderd volgens eigen onderzoek. Hierover bestaat geen eenstemmigheid. Waar echter insuline bij diabetici de glycolyse vermeerderd, daar is het duidelijk, dat de pancreasglycolyse moet verminderd zijn.

De zaak wordt ingewikkelder doordat de glycogenese bij de diabetici is vermeerderd. (Eigen onderzoek).

De werking van het insuline berust in de eerste plaats op een afvoer van de glucose naar de weefsels en pas in de tweede plaats op glycolyse, als het bloedsuikergehalte is gestegen (eigen onderzoek).

Sommige onderzoekers meenen, dat de diabetes berust op een gebrek aan een reactieven vorm van de glucose. Dit is m. i. door niets bewezen, integendeel.

Uit de proeven, na uitschakeling van de lever en uit de resultaten van mijn onderzoek, omtrent de glycogenese, is het zeer waarschijnlijk, dat de lever, zoowel als de weefsels, voortdurend suiker voortbrengen. De glycogenese van bloed en weefsels valt echter in het niet, vergeleken bij die van de lever. De glycogenese van de weefsels is vermoedelijk van onmiddellijk belang, als er op een gegeven oogenblik direct suiker noodig is. Daarentegen is de lever de groote voortbrenger van suiker. Dit proces gaat onophoudelijk door. Wanneer er nu geen inrichting bestond om deze suiker te gebruiken, of liever, op te stapelen, dan zou het bloed ermee overladen worden. Dit is het geval bij diabetes.

Uit de vergelijkende proeven van het bloed uit slagader en ader, van anderen en eigen onderzoek, blijkt, dat er na glucose en insuline voortdurend suiker naar de weefsels wordt afgevoerd. Uit de onderzoeken van anderen blijkt, dat de phosphor hier de groote rol speelt.

De voortdurend toevloeiende suiker wordt naar behoefte door de weefsels en de organen omgezet. Is echter het bloedsuikergehalte tot een bepaald peil gestegen, dan is dit de prikkel voor het pancreas om zijn hormoon af te scheiden. Na activeering wordt de overtollige suiker in lever en spieren met behulp van de phosphor opgestapeld, waarvan het gevolg is de dalende bloedsuiker, die door de opstapeling in de organen, voortdurend aan het bloed wordt onttrokken.

Ik geloof, dat door deze beschouwing, die voor een groot deel op feiten

berust, de zeer ingewikkelde zaak tot eenvoudiger afmetingen wordt teruggebracht.

Er zij nog gewezen op het artikel van EPSTEIN, die meent, dat het trypsine in het *tweede* stadium de werking van het insuline verhindert. Ik vraag mij af, of niet door de stoornis in het pancreas de prodiastase van het pancreas in de lever kan terecht komen, waardoor er een verhoogde glycogenese in de lever ontstaat. Naar mijn meening is dit het eerste stadium. Het bloedsuikergehalte begint daardoor langzamerhand wat hoger te worden. Toenemende vermindering van de insuline-productie (misschien ook vernietiging daarvan door trypsine, volgens EPSTEIN), veroorzaakt vermindering der glycolyse en verminderd vermogen van den afvoer naar de weefsels. Dit wil zeggen verminderde binding van de suiker aan of met behulp van den phosphor. Het gevolg is toenemende vermindering van het glycogeen. Uit mijn onderzoek blijkt, dat de diabetici, die nuchter nog een afvoer naar de weefsels vertoonen, geen aceton in de urine hebben. Hoewel hier nog een missing link is, begrijpen wij, dat de acetonurie iets te maken heeft met het onvermogen om glycogeen te vormen. De eerste werking van het insuline in een zwaar geval (bv. bij coma), is vermindering van diaceetzuur en aceton en pas daarna gaat de suiker uit de urine. Dit geldt vooral, als zij daarbij eenige koolhydraten krijgen. Geeft men hen geen koolhydraten, dan verdwijnt meestal eerst de suiker en daarna pas het aceton.

Het is dus hoogstwaarschijnlijk, dat de omzetting van de ketonen over glycogeen gaat. Uit de doorstromingsproeven van Embden bleek, dat de lever 50% van het toegevoegde β -oxyboterzuur omzette. SNAPPER toonde aan, dat ook de nier dit doet. (162).

Waar in elk geval de lever een groote rol speelt bij de omzetting van het β -oxyboterzuur en dit orgaan tevens de voornaamste bergplaats is van glycogeen, kunnen wij een verband vermoeden, maar de juiste gang van zaken is nog niet duidelijk.

LITTERATUUR.

1. Aristoteles, de partibus animalium IV, 2 677a 19 sqq.
2. F. H. Garrison, An introduction to the history of Medicine, 1922, blz. 63, en voor Avicenna bl. 115.
3. F. Rathery, Le diabète sucré p. 5.
- 3a. Victoris Trincaveli Veneti Philosophi Omnia Opera. Venetiis MDXCVIII—IX. †)
4. Th. Willis, Pharmaceutice rationalis sive Diatriba de Medicamentorum operationibus in humano Corpore 171 Sqq. Hagae-Comitis MDCLXXIV.
- ★ 5. M. Dobson, Experiments and observations on the urine in a diabetes 1775, p. 298. (Med. Observ. by a society of Phys. in London).
- 5a. Rathery, l. c.
6. Annales de chimie, oct. 1872, cit. naar de thèses par Mme Randoin-Fandard, 1918, p. 20.
- ★ 7. Chevreuil, note sur le sucre du diabète, Bulletin de la Société philomatique, 1815, p. 148.
8. Tiedemann und Gmelin, die Verdauung nach Versuchen, 1831. cit. Stokvis (19, p. 42).
- ★ 9. Ambrosiani, Annali univers. di med., 1835.
- ★ 10. Max Gregor, Medical Gazette 1837, vol. 20, p. 270.
11. Magendie, C. R. de l' Acad. des Sciences, 1846, T. 23. Sur la présence normale du Sucre dans le Sang.
12. Claude Bernard, De l'origine du sucre dans l'économie animale, Arch. générales de médecine, 1848, T. XVIII, p. 203.
13. Cl. Bernard, Sur une nouvelle fonction du foie, 1853. (Duitsche uitg.).
14. L. Figuier, Mémoire sur l'origine du sucre contenu dans le foie et sur l'existence normale du sucre dans le sang de l'homme et des animaux. Gaz. hebdomadaire, 1855, p. 82.
15. C. G. Lehmann, Analyses comparées du sang de la veine porte et du sang des veines hépatiques etc. pour servir à l'histoire de la production du sucre dans le foie. C. R. de l' Ac. des Sc. T. XL, p. 585.

De nummers met een ★ heb ik niet in originali kunnen krijgen.

†) RATHERY (3) zegt: „Trincavella de Venise, mort en 1568, constate que l'urine des diabétiques avait le même goût que les tisanes”; in het werk van Trincavelus heb ik dat niet kunnen vinden. Hij zegt, Tom. I 300 AB col. 2 en Tom. II 382 AB col. 2, dat de broeder van een kardinaal, die diabetes had en zeer veel water dronk, urine uitscheidde, die in kleur, reuk en *smaak* niet van het water verschildte.

- ★ 16. Bulletin de l'Acad. de Medic. 1855.
- 17. C. R. 1856. M. Chauveau, Nouvelles recherches sur la fonction glycogénique, p. 1008.
- ★ 18. Leçons de Physiologie expériment. 1855.
- 19. B. J. Stokvis, Bijdragen tot de kennis der suikervorming in de lever in verband met de suikerafscheiding bij Diabetes mellitus, Diss. 1856.
- 20. R. Lépine, Le Diabète sucré 1909, p. 22, etc.
- 21. J. J. Bos, Bijdrage tot de kennis der glycogenese bij den Diabetes mellitus, Diss. 1867.
- 22. Otto Folin and Hildung Berglund, Some new Observations and interpretations with reference to transportation, retention and excretion of carbohydrates. Journ. of biol. Chem. vol. LI 1922, p. 213—273.
- 23. Cl. Bernard, Leçons sur le diabète. 1877.
- 24. Journal de Physiologie et de Pathologie Générale, Tome XVII 1917—1918, a. p. 378, Le sucre combiné du sang; b. p. 555, Glycolyse du sang; c. p. 748, Les agents qui activent la glycolyse; d. p. 887, Sur la glycémie dans l'intoxication phlorizique.
- ★ 25. R. Lépine, Nouvelle théorie du diabète, Lyon médical; 1889, T. LXII, p. 620 et 621.
- 26. R. Lépine et Barral, De la glycolyse du sang circulant dans les tissus vivants. C. R. de l'Acad. d. Sc. p. 118, 1891.
- ★ 27. Mialhe, Bulletin de l'Académie de Médic. 1847.
- 28. C. R. T. CX, 1890, p. 1314.
- 29. M. Colenbrander, Over het verdwijnen van suiker uit het bloed, Ned. T. v. Gen. 1892, deel 2, p. 443.
- 30. M. Arthus, Arch. de Physiol. norm. et path. 1892, T. IV, p. 337. Glycolyse dans le sang et le ferment glycolytique.
- 31. E. Bendix und A. Bickel, Deutsche med. Woch. 1902, S. 3. Kritischer Beitrag zur Lehre von der Glykolyse.
- 32. P. B. van Steenis, Diss. over Glycolyse, 1924.
- 33. L. Michaelis und P. Rona, Bioch. Z. Bd. 23, 1910, S. 364. Beiträge zur Frage der Glykolyse. Die Alkaliempfindlichkeit des Traubenzuckers.
- 34. R. Lépine et Barral, Sur le pouvoir glycolytique du sang et du chyle, C. R. d. l'Ac. d. Sc. p. 1314. 1890.
- 35. P. Rona und A. Döblin, Beiträge zur Frage der Glykolyse, Bioch. Z. Bd. 32. S. 489, 1911.
- 36. P. Rona und F. Arnheim, Bioch. Z. Bd. 48, 1913, S. 35. Beiträge zur Frage der Glykolyse.
- 37. Max Bürger, Untersuchungen über Hämoglykolyse, Z. f. d. ges. exp. Mediz. Bd. 31, S. 1, 1923.
- 38. R. Lépine et Barral, Sur l'isolement du ferment glycolytique du sang. C. R. d. l'Ac. d. Sc. p. 411, 1891.
- 39. P. Rona und Wilenko, Beiträge zur Frage der Glykolyse, Bioch. Z. 1914, Bd. 62, S. 1.
- 40. Walther Löb, Die Bedeutung der Phosphate für die oxydative Glykolyse Bioch. Z. 1911, S. 43, Bd. 32.

41. F. V. Sander, The preservation of blood for chemical analysis, *The Journ. of biol. Chem.* Vol. LXVIII 1923—24.
42. P. Mauriac et L. Servantie, L'influence de la concentration en glucose et de l'alcalinité sur la glycolyse in vitro. *C. R. des Sciences de la Soc. de Biol.* T. LXXXVII, p. 200, 1922.
43. A. A. Krontovsky and V. V. Radzimovska, On the influence of changes of concentration of the H. resp. OH. ions on the life of the tissue-cells of vertebrates, *The Journ. of Physiol.* Vol. LVI, 1922, p. 275.
44. Dr. Rubino und Dr. Varela, Beiträge zur Glykolyse, der Einfluß der H', Ca'' und Mg'', *Klin. Woch.* 2, 1923, S. 484.
45. H. Vollmer, Insulinwirkung, *Z. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 41, 1923, S. 654.
46. C. E. Pico et J. Negrete, Influence de l'insuline sur la perméabilité des sacs de collodion au glucose, *C. R. d. Sc. de la Soc. de Biol.* T. XCII, 1925, p. 905.
47. R. Wernicke, E. Savino, V. Deulefeu et G. Scotti. Action de l'insuline sur la réserve alcaline et le pH du sang chez les cheveaux, *C. R. d. Sc. d. l. Soc. de Biol.* T. XCII, p. 896.
48. G. Harrop and E. M. Benedict, The participation of inorganic substances in carbohydrate metabolism, *The Journ. of biol. Chem.* Vol. LX, p. 683, 1924.
49. Maurice Vincent, La concentration en ions hydrogène et sa mesure par la méthode électrométrique, 1924.
50. Lépine et Boulud, Sur l'acide glycuronique du sang, p. 1037.
Sur la glycolyse dans le sang in vitro, p. 73.
Sur le sucre virtuel du sang, p. 687.
C. R. d. l'Ac. d. Sc. 1903.
51. Hugh Maclean, Glycolysis in diabetic blood with a method for the estimation of blood sugar. *The Journ. of Physiol.* Vol. L, 1916, p. 168.
52. B. Kraske, *Bioch. Z.* Bd. 45, S. 81, 1912, Ueber Milchsäurebildung im Blute.
K. Kondo, S. 88. dezelfde titel.
K. von Noorden, S. 94. dezelfde titel.
G. Embden, K. Baldes und E. Schmitz, S. 108, Ueber den Chemismus der Milchsäurebildung aus Traubenzucker im Thierkörper.
53. A. Slosse, Étude sur la glycolyse aseptique dans le sang, *Arch. int. de Physiol.* T. XI, p. 154, 1911.
54. J. J. R. Macleod, Bloodglycolysis: its extent and significance in carbohydrate metabolism. The supposed existence of „sucre virtuel” in freshly drawn blood. *The Journ. of biol. Chem.* Vol. XV, 1913, p. 497.
55. L. B. Winter and Smith, Some problems of diabetes mellitus, *Brit. med. J.* 1923, p. 711 en de *Proc. Physiol. Soc. J. of Physiol.* 1923. Vol. LVII p. 31.
56. C. Oppenheimer, *Die Fermente und ihre Wirkungen*, 1911.
57. E. Eichwald und A. Fodor, *Die Physikalisch-Chemischen Grundlagen der Biologie*. 1919, S. 368—380.
58. Fr. Frerichs, *Ueber den Diabetes*, S. 269, 1884.
59. F. Kraus, *Ueber die Zuckerumsetzung im menschlichen Blute ausserhalb des Gefässsystems.* *Z. f. klin. Med.* Bd. 21, 1892, S. 315.

60. F. M. Allan, Studies concerning glycosuria and diabetes, 1913. p.8.
61. C. Von Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 1917.
62. J. Hekman en A. Van Meeteren. Het suikersplitsend vermogen van het bloed, in zijn beteekenis voor het wezen der suikerziekte onderzocht, Ned. T. v. Gen. 1918, Tweede helft, p. 497.
63. J. Wittop Koning, Het suikersplitsend vermogen van het bloed, Ned. T. v. Gen. 1921, Tweede helft, p. 19.
64. W. Denis and Upton Giles, On glycolysis in diabetic and non-diabetic blood, The Journ. of biol. Chem. Vol. LVI, p. 739, 1923.
65. E. Tolstoi, Glycolysis in bloods of normal subjects and of diabetic patients, The Journ. of biol. Chem. Vol. LX, p. 69, 1924.
66. F. A. Cajori and C. Y. Crouter, A comparison of the rate of glycolysis in different bloods with special reference to diabetic blood, The Journ. of biol. Chem. Vol. LX, p. 765, 1924.
67. A. Gigon, Zur Kenntniss des Zuckerstoffwechsels, Schweiz. Med. Woch. S. 1258, 1922.
68. P. Mauriac et L. Servantie, C. R. de la Soc. de Biol. T. LXXXIV 1921, p. 311. Technique pour mesurer le pouvoir glycolitique du sang.
69. P. Mauriac et L. Servantie, C. R. de la Soc. de Biol. T. LXXXV, 1921, p. 1067. Recherches sur le pouvoir glycolitique du sang mesuré in vitro.
70. H. Bierry, F. Rathery et R. Kourilsky, Le pouvoir glycolitique est-il diminué dans le sang des diabétiques? C. R. des Sciences de la Soc. de Biol. T. XCII, p. 480, 1924.
71. W. Thalheimer and Marg. C. Perry, Diminished glycolysis in the blood in diabetes, The Journ. of the Americ. med. Assoc. 1923.
72. Mej. E. Sluiter en J. Kok, Enkele gegevens betreffende het reductievermogen van bloed in vitro. Ned. T. v. Gen. tweede deel 1924, p. 1592.
73. Gunnar Ahlgren, Insulin und Glukoseverbrennung, Klin. Woch. 1924, S. 1158.
74. Nat. en Gen. Congres te Groningen, Ned. T. v. Gen. 1925, eerste deel, p. 2061—2065.
75. A. Chauveau et Kaufmann, La dépense glycosique entraînée par le mouvement nutritif, dans les cas d'hyperglycémie provoquées expérimentalement. C. R. d. Sc. de l'Ac. d. Sc. T. CXVI, p. 297, 1893.
76. G. L. Foster, Studies in carbohydrate metabolism. Some comparisons of blood sugar concentrations in venous blood and in finger blood. The Journ. of biol. Chem. vol. LV, p. 291, 1923.
77. K. Turban, Vergleichende Untersuchungen über den Blutzucker-gehalt des arteriellen und des venösen Gefässsystems. Z. f. physiol. Chemie, Bd. 119, S. 4, 1922.
78. M. Wertheimer, Ueber den Blutzucker-gehalt des arteriellen Blutes, mededeeling in de Klin. Woch. 1923, S. 2362.
79. V. Henriques und R. Ege, Vergleichende Untersuchungen über die Glukosekonzentration in dem arteriellen Blut und in dem venösen Blute aus den Muskeln, Bioch. Z. Bd. 119, 1921. S. 121.
- ★ 80. K. Faber, Insulin og Diabetes. 1923.

81. Elliott P. Joslin, The treatment of Diabetes Mellitus, with observations based upon three thousand cases. 1924, p. 254 e.v.
82. R. D. Lawrence, Effect of insuline on the sugar content of arterial and venous blood in diabetes. Brit. med. Journ., p. 516, 1924.
83. E. Frank, M. Nothmann und A. Wagner, Extrahepatische Wirkung des Insulins beim Zuckerverbrauch. Klin. Woch. S. 581, 1924.
84. P. Mauriac et E. Aubertin, Étude de la glycolyse in vivo par le dosage du sucre sanguin artériel et veineux de certains organes, avant et après injection d'insuline. C. R. d. Sc. de la Soc. de Biol. T. XCI, p. 554, 1924.
- 84a. P. Mauriac et E. Aubertin, Étude de la glycolyse in vivo chez le chien normal et dépancraté, avant et après l'injection d'insuline. C. R. d. Sc. de la Biol. T. XCI, p. 551. 1924.
85. C. Cori and G. Cori, Comparative study of the sugar concentration in arterial and venous blood, during insulin action. Am. Journ. of Physiol. Vol. LXXI, p. 688. 1925.
86. B. Sybrandy, Behandeling van suikerziekte met insuline. Ned. T. v. Gen. I. 1924, p. 2728.
87. B. Sybrandy, Aceton en insuline. N. T. v. Gen. II, p. 2570, 1924.
88. G. S. Eadie, J. J. R. Macleod and E. C. Noble, Insulin and Glycolysis, The Am. Journ. of Physiol. Vol. LXV, p. 462. 1923.
89. Svend Aage Holbøll, Untersuchungen über I. Bangs Mikromethode zur Bestimmung von Traubenzucker. Bioch. Z. Bd. 113, S. 200, 1921.
90. F. Edwin Hirsch, Changes in the hydrogen ion concentration of the blood with coagulation. Journ. of biol. Chem. Vol. LXI, 1924, p. 795—805.
91. J. Hepburn, H. K. Latchford, N. A. McCormick and J. J. R. Macleod, The sugar of arterial and venous blood during the action of insulin, Am. Journ. of Physiol. Vol. LXIX, 1924, p. 555—567.
92. S. E. De Jongh, De concentratiewerkingskromme van insuline en over het zoogenaamde anti-insuline, Ned. T. v. Gen. 1924, tweede deel, p. 2115.
93. F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, J. Hepburn and J. J. R. Macleod, Journ. of Metab. Res. vol. 2, 1922, p. 135. The effect produced on the respiratory quotient by injections of insulin.
94. H. W. Dudley, P. P. Laidland, J. W. Trevan and Ellen M. Broock, The effect of insulin in the respiratory exchange. J. of Physiol. Vol. LVII, 1923. Proc.
95. C. H. Kellaway and T. A. Hughes, Observations on the influence of insulin on normal metabolism in man. Brit. med. Journ. p. 710, 1923.
96. H. Staub, Insulin, Klin. Woch. S. 2139, 1923.
97. B. R. Dickson, G. S. Eadie, J. J. R. Macleod, F. R. Pember, Respiratory experiments with insulin. Am. Journ. of Physiol. vol. LXVIII, p. 145, 1924.
98. R. S. Lyman, E. Nicholls and W. S. McCann, Proc. of the Soc. f. exp. Biol. and Med. vol. XX, p. 485, 1923.
99. H. Chr. Geelmuyden, Ueber den intermediären Stoffwechsel beim Diabetes mellitus, Klin. Woch. 2, 1923, S. 1677.
- Dezelfde, Die Neubildung von Kohlehydrat im Thierkörper, Erg. der Physiol. Bd. 22, S. 51, 1923.

100. M. Matton, Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires et de la température du lapin. C. R. des Sciences de la Soc. de Biol. T. XC, 1924, p. 361—364.
101. C. Heymans et M. Matton, Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires du lapin hyperglycémique. C. R. des Sc. de la Soc. de Biol. T. XC, 1924, p. 1288.
102. Shiro Tsubara, Studien über den Kohlehydratumsatz unter der Einwirkung des Insulins, nach Respirationsanalysen. Bioch. Z. Bd. 149, 1924, S. 40—50.
103. L. Ambard, F. Schmid et M. Arnovlyevitch, Applications des lois d'action des diastases à la combustion du glucose chez le sujet sain et chez le diabétique, Presse médicale, 1924, p. 721.
104. G. Laroche et Tacquet, Influence de l'insuline sur le quotient et les échanges respiratoires de sujets non diabétiques. C. R. des Sc. de la Soc. de Biol. 1924, T. XC, p. 1386—87.
105. W. Laufberger, Theorie des Insulins, Klin. Woch. 1924, Bd. 3, S. 264.
106. Vilém Laufberger, Versuche über Insulinwirkung, Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42 S. 570, 1924.
107. L. Lawn and C. G. Wolf, Metabolism in diabetes, The Journ. of Physiol. 1924, Vol. LIX, p. 5. Proc.
108. I. I. Nitzescu et C. Popescu-Inotesti, L'insuline et la glycolyse, C. R. des Sc. de la Biol. T. XC 1924, p. 534.
109. Lépine et Barral, C. R. de l'Ac. des Sc. 1890. 25 Mai et 22 Juin.
110. Lépine et Boulud, C. R. de l'Ac. des Sc. 21 Sept. 1903. R. Lépine, le Diabète sucré, p. 66.
111. Thèses de Mme Lucie Randoin-Fandard, Paris, 1918, p. 164.
112. Richard Ege, Zur Physiologie des Blutzuckers, Untersuchungen über Lépinés „sucre virtuel". Bioch. Z. Bd. 87, S. 92, 1918.
113. Fritz Laquer, Ueber den Abbau der Kohlehydrate im quergestreiften Muskel, Sonderdruck aus Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chem. Bd. 116, 1921.
114. G. Embden, Untersuchungen über den Verlauf der Phosphorsäure- und Milchsäurebildung bei der Muskeltätigkeit. Klin. Woch. 1924, S. 1393.
115. Th. Brugsch, A. Benatt, H. Horsters und R. Katz, Studien über intermediären Kohlehydratumsatz und Insulin. I Mitteilung. Versuch an Normalthieren. Bioch. Z. 147, S. 117, 1924.
116. Hans Bauer, Zur Kenntniss des Insulins und seiner Wirkungen. Der Einfluß des Insulins auf den Milchsäuregehalt und die Wasserstoffzahl des Blutes. Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem. Bd. 141, S. 68—99, 1924.
117. H. E. Himwich, R. O. Loebel, D. P. Barr and E. Tolstoi, The Journ. of biol. Chem. Vol. LXI, 1924, p. 9. Lactic acid formation in phlorhizin diabetes.
118. E. Toennissen, An welchen Substanz des Kohlehydratabbaues greift das Pancreashormon an? Z. f. physiol. Chemie, Bd. 133, S. 158, 1924.
119. A. Krogh, Die Wirkungen von Insulin im Organismus, Deutsch. med. Woch. 1923, S. 1321.

120. H. W. Davies, C. G. Lambie, D. M. Lyon, J. Meakins and W. Robson, The influence of insulin upon acidosis and lipaemia in Diabetes, Brit. med. Journ. 1923, p. 847.
121. W. A. Perlzweig, E. Latham and C. S. Keefer, The behaviour of inorganic phosphate. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1923, Vol. 21, p. 33.
122. H. Chabanier, C. Lobo-Onell et M. Lebert, De l'action de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline) sur la glycémie critique. Bul. de la Soc. de Chim. Biol. T. V, 1923, p. 389.
- 122a. Dezelfden, C. R. Soc. de Biol. T. LXXXVIII, 1923, p. 480. Dezelfde titel.
123. E. Tolstoi, R. O. Loebel, S. Z. Levine and H. B. Richardson, The production of lactic acid in diabetes following the administration of insuline. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1924, Vol. 21, p. 449.
124. E. Gabbe, Ueber die Wirkung des Insulins auf den respiratorischen Gaswechsel. Klin. Woch. 1924, S. 612.
125. H. Feiertag, Ueber den Grundumsatz beim Diabetes mellitus und seine Beeinflussung durch Insulin, Klin. Woch. 1924, S. 17.
126. H. Zondek, Probleme der inneren Sekretion, Klin. Woch. 1924, S. 649.
127. Bernhardt, Sitzungsberichte innere Med. u. Kinderh. Klin. Woch. 1924, S. 649.
128. J. J. R. Macleod and Pearce, The sugar consumption in normal and diabetic (depancreated) dogs after evisceration, The Am. J. of Physiol. Vol. XXXII, 1913, p. 184.
129. Frank C. Mann and Thomas B. Magath, The effect of insulin on the blood sugar following total and partial removal of the liver, The Am. Journ. of Physiol. Vol. LXV, p. 403, 1923.
130. J. H. Burn and H. H. Dale, On the location and nature of the action of insulin, Journ. of Physiol. Vol. LIX, p. 164—192, 1924.
131. Vilém Laufberger, Theorie der Insulinwirkung, Klin. Woch. 1925, S. 151.
132. M. Ringer, The influence of insulin in phlorhizin diabetes, The Journ. of biol. Chem. Vol. LVIII, p. 483, 1923/24.
133. W. Raab, Zur Frage der Glykogenfixation durch Insulin, Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, 1924, S. 723.
134. F. G. Benedict, G. E. Emmes and J. A. Riche, Am. Journ. of Physiol. Vol. XXVII, p. 383, 1911. The influence of the preceding diet on the respiratory quotient after active digestion has ceased.
135. L. B. Winter and W. Smith, On the nature of the sugar in blood. Journ. of Physiol. Vol. LVI, 1922, p. 100.
136. W. D. Forest, Smith and Winter, on the change in the nature of the blood sugar of diabetics caused by insulin. Journ. of Physiol. Vol. LVII, p. 224, 1923.
137. Winter and Smith, Some problems of diabetes mellitus, Brit. med. Journ. 1923, p. 711, en p. 12.
138. Winter and Smith, Proc. Physiol. Soc. p. 31, p. 13, Vol. LVII, Journ. of Physiol. 1923, verder p. 53 en p. 70.

139. L. B. Winter and W. Smith, A note on the nature of the blood sugar, *The Brit. med. Journ.* 1923, p. 894.
140. W. Denis and H. V. Hume, on the nature of blood sugar. *The Journ. of biol. Chem.* Vol. LX, p. 603, 1924.
141. W. Mozotovsky, C. R. des Sc. de la Soc. de Biol. T. XC, p. 311, 1924. *Sur la nature du sucre sanguin.*
142. M. M. G. Woensdregt, *Bijdrage tot de kennis van de bloedsuiker*, Acad. Proefschrift, 1923.
143. M. B. Visscher, A critical study of the nature of the sugar in blood. *The Am. Journ. of Physiol.* Vol. LXVIII, 1924, p. 135.
144. S. J. Thannhauser und M. Jenke, Ueber das Verhalten des β -Glukose im menschlichen Organismus und über die Natur der im Serum gelöste Glukose. *Münch. med. Woch.* 1924, Bd. 71, S. 196.
145. C. Lundsgaard et Svend Aage Holbøll, L'action de l'insuline et du tissu hépatique sur le glucose in vitro. C. R. de la Soc. de Biol. T. XCII, 1925, p. 525.
146. S. Nakayashi und J. Abelin, Ueber die Veränderungen des Blutzuckers. *Bioch. Z.* Bd. 147, 1924, S. 544.
147. H. A. Piper, R. S. Allen and J. R. Murlin, Aqueous extracts of pancreas, physical and chemical behaviour of insulin, *The Journ. of biol. Chem.* Vol. LVIII, 1923, p. 321.
148. J. A. Hewitt and Pride, *Bioch. Journ.* Vol. XIV, p. 395, 1920.
149. J. A. Hewitt, A note on the nature of the sugar in blood. *Brit. med. Journ.* 1923, p. 590.
150. D. Stiven and E. W. Reid, Polarimetric observations on solutions of glucose subjected to contact with intestinal mucosa of rabbit. *Bioch. Journ.* Vol. XVII, p. 556, 1923.
151. Fritz Laquer, Die Reaktionsform des Traubenzuckers. Ihre Bedeutung für den normalen und den diabetischen Kohlenhydratstoffwechsels. Sonderabdruck *Klin. Woch.* 4 Jahrg. Nr. 13.
152. L. B. Winter and W. Smith, On the blood phosphate after insulin convulsions. *Journ. of Physiol.* LVIII, p. 327, 1924.
153. Heinz Lawaczek, Ueber die Dynamik der Phosphorsäure. *Bioch. Z.* Bd. 145, S. 351, 1924.
154. Alexander Audova und Richard Wagner, Ein Beitrag zur Kenntniss der Insulinwirkung. *Klin. Woch.* 1924, S. 231.
155. Brugsch, Sitzungsbericht Ver. f. inn. Med. u. Kinderh. Berlin, *Klin. Woch.* 1924, S. 759. Insulin in Praxis und Theorie.
156. Géza Hetényi, Experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der Insulinwirkung. *Z. f. d. ges. exp. Med.* 1925 Bd. 45, S. 439.
157. J. Pal, Ueber Blutzucker und Zuckerkrankheit. *Wien. Klin. Woch.* 1924, Nr. 15.
158. A. Epstein and Nathan Rosenthal, The effect of trypsin on insulin and its bearing on the causation of diabetes. *Am. Journ. of Physiol.* Vol. LXXI, p. 316, 1924/25.
159. A. Grevenstuk und E. Laqueur, Insulin. Seine Darstellung, physio-

logische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung (Eichung). 1925.

160. Th. Brugsch und H. Horsters, Ueber insulinartige Körper. Bioch. Z. Bd. 147, S. 150.

161. Th. Brugsch, H. Horsters und R. Katz, Studien über intermediären Kohlehydratumsatz beim Diabetes mellitus apancreaticus unter Ernährung, im Hunger und unter Insulin. Bioch. Z. Bd. 149. S. 24, 1924.

162. I. Snapper, De beteekenis van de nier voor de ontleding der vetzuren. (Bijdrage tot de kennis der β -oxydatie). Ned. T. v. Gen. Eerste helft 1924, bl. 2856.

163. Th. Brugsch, S. v. Exten und H. Horsters. Studien über intermediären Kohlehydratumsatz beim Phlorizindiabetes im Hunger und unter Insulin. V. Bioch. Z. 150, S. 49, 1924.

164. Th. Brugsch und H. Horsters, Studien über intermediären Kohlehydratumsatz und Insulin. Ueber die Zwischenzucker in Leber und Muskulatur. VI. Bioch. Z. Bd. 151, S. 203, 1924.

165. J. G. Dusser de Barenne and G. C. E. Burger, On the action of Insulin. Versl. Kon. Acad. v. Wetensch. Vol. XXXIII, p. 273, 1924.

166. J. M. Olmsted and A. C. Taylor, Journ. of Biol. Chem. Vol. LIX, XXX, 1924. (Cit. Grevenstuk und Laqueur).

STELLINGEN.

I.

De beste methode om bij een verdachten typhusbacillendrager de typhusbacillen op te sporen, is die van de duodenumsonde.

II.

De draadproef van Einhorn is niet waardeloos voor het maagonderzoek.

III.

In het uitgehevelde proefontbijt bepale men niet alleen zoutzuur en zuurgraad in het filtraat, maar ook in het papje.

IV.

De bepaling van de snelheid der bezinking van de roode bloedlichaampjes is van geen beteekenis voor de differentiaaldiagnose tusschen ulcus en carcinoma ventriculi.

V.

Zoolang er geringe sporen aceton in de urine voorkomen, bestaat er bij het gebruik van insuline geen gevaar voor de zgn. hypoglycaemische verschijnselen. Dit is van beteekenis voor de algemeene praktijk.

VI.

De zgn. hypoglycaemische verschijnselen zijn niet gebonden aan een lage bloedsuikerwaarde.

VII.

Vóór elke operatie late men den patient niet langer vasten dan beslist noodig is voor de ontlediging der maag.

VIII.

Het is van medisch standpunt niet wenschelijk, dat de kinderen op de lagere school huiswerk verrichten.

XI.

De medicus moet in de kennis der psychologie en der voornaamste godsdienstige stroomingen behoorlijk onderlegd zijn.

X.

Voor den internen specialist is het noodzakelijk, dat hij de algemeene praktijk heeft beoefend.

XI.

Het is wenschelijk, dat elke patient, die een specialist wenschte te raadplegen, dit doe in overleg met zijn huismedicus.

XII.

Bij het experiment make men duidelijk onderscheid tusschen de physiologische en de pathologische werking van het insuline.

E R R A T A.

- Bl. 30 regel 17 v. b. staat: deze beide, moet zijn: de.
- | | | | | | |
|---|----|---|----------|---|------------------------------------|
| " | 32 | " | 19 v. o. | " | is, moet zijn: zijn. |
| " | 62 | " | 7 v. o. | " | 2 u. O', moet zijn: 1 u. O'. |
| " | 71 | " | 19 v. o. | " | IXA en XA, moet zijn: XIA en XIIA. |
| " | 73 | " | 13 v. o. | " | fcator, moet zijn: factor. |
| " | 84 | " | 17 v. o. | " | DICKON, moet zijn: DICKSON. |
| " | 84 | " | 7 v. o. | " | DICKON, moet zijn: DICKSON. |
| " | 95 | " | 5 v. b. | " | misiukken, moet zijn: mislukken. |
-

U
1