

CHEMISCH WEEKBLAD

ORGAAN VAN DE NEDERLANDSCHE CHEMISCHE VEREENIGING EN VAN
DE VEREENIGING VAN DE NEDERLANDSCHE CHEMISCHE INDUSTRIE

Hoofdredacteur: Dr. W. P. JORISSEN, Leiden, Zoeterwoudsche Singel 18, telefoon 648
(part. adres: Hooge Rijndijk 11, telefoon 1449).

Redactie-Commissie: Dr. G. C. A. van Dorp, Prof. Dr. N. Schoorl, S. Schwarz, Dr. A. J. C. de Waal.

N.V. D. B. CENTEN's Uitgevers-Maatschappij, Amsterdam C., O.Z. Voorburgwal 115, Telefoon 48695.

INHOUD: Mededeelingen van het Algemeen Bestuur der Nederlandsche Chemische Vereeniging. — Aanbieden en gevraagde betrekkingen. — Prof. Dr. P. E. Verkade, Problemen met betrekking tot de vetstofwisseling bij diabetes mellitus. II.

MEDEDEELINGEN VAN HET ALGEMEEN BESTUUR DER NEDERLANDSCHE CHEMISCHE VEREENIGING.

Het Redactie-bureau, 18 Zoeterwoudsche Singel, Leiden, is tot 24 Augustus gesloten.

Formulieren voor het voorstellen van nieuwe leden zijn op aanvraag verkrijgbaar aan het Secretariaat der Nederl. Chem. Vereeniging: Graaf Florisstraat 36, telef. 30972, Rotterdam.

Adresveranderingen:

Ir. J. H. F. Veltman, New-York-City, chemist N. Y. Hospital, c/o N. Y. Hospital, 8 W. 16th. street.
J. H. C. Merckel, Bussum, Kortessingel 10.
Ir. O. Meyer, Veendam, N.V. O. J. Meyer's Dextrinefabriek.
Ir. A. Th. Küchlin, 's-Gravenhage, Obrechtstraat 351.
J. Vinkenborg, ap., Wageningen, Bergstraat 1.

Aangeboden en gevraagde betrekkingen.

Gevraagde betrekkingen:

100. *Scheik. ing.*, diploma Delft 1930, zoekt betrekking.
101. *Dr. Ir.* (Delft, vrouwelijk), zoekt plaatsing. Praktijk: metaal, wasmiddelen, oliën en vetten, water, enz.
102. *Scheik. ing.*, dipl. Delft 1923, oud 29 jaar, praktijk: fabricage van gas, suiker, nicotine (en andere plantenziektenbestrijdingsmiddelen), zoekt verandering van werkkring.
103. *Scheik. ing.*, 27 jaar oud, met Hollandsche en Indische praktijk, zoekt plaatsing.

Men wordt verzocht kennis te geven, indien opnemings niet meer noodig is.

Dr. S. S. COHEN,
waarn. secretaris-penningm.
Graaf Florisstraat 36, Rotterdam.

Redactie-bureau.

Het nummer van het Redactie-bureau te Leiden, Zoeterwoudsche singel, is van 15 veranderd in 18.

Algemeen Register van het Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas.

Het eerste deel, betrekking hebbende op de deelen 1 (1882) tot 38 (1919), is ter perse. Voor hen, die zich vóór het verschijnen opgeven, is de prijs gesteld op f 10.—. Na het verschijnen wordt deze verhoogd tot f 12.—. Men bestelle exemplaren bij den waarn. secr.-penningm., Dr. S. S. Cohen, Rotterdam, Graaf Florisstraat 36.

612.015.346 : 616.633.6

PROBLEMEN MET BETREKKING TOT DE VETSTOFWISSELING BIJ DIABETES MELLITUS, II.

door

P. E. VERKADE.

§ 10. Onder gebruikmaking van glycerinetriundecylaat zijn reeds door ons eerst op ratten, daarna op diabetespatienten en op gezonde personen enkele oriënteerende onderzoekingen verricht. Liever dan over de hierbij opgedane ervaringen en verkregen resultaten uit te weiden, wil ik thans enkele problemen aanduiden, welke liggen op het ons bezighoudende gebied en experimenteele behandeling, resp. oplossing vereischen. Het onderstaande heeft dan ook het karakter eener *programmatische verhandeling*. Geenszins ontveins ik mij, dat deze uiteenzettingen onvolledig zijn; aan de zoo talrijke moeilijkheden en complicaties, aan werk als dit onvermijdelijk eigen, kan hier doorgaans geen aandacht worden geschonken. Doch ook in dezen onvolledigen vorm zullen deze beschouwingen voor het verdere werk stellig nuttig blijken te zijn.

Het is een reeds lang bekend feit, dat voor de volledige afbraak in het menschelijk organisme van de in het gebruikelijke voedselvet aanwezige vetzuren gelijktijdige verbranding van koolhydraat noodzakelijk is. Ruwweg gezegd, kan bij verbranding eener bepaalde hoeveelheid koolhydraten slechts een bepaalde, individueel aanmerkelijk varierende hoeveelheid vet (de *vettolerantie* te noemen) volledig worden geoxydeerd; is de in het dieet aanwezige hoeveelheid vet grooter dan deze, dan blijft de afbraak der vetzuren onvolledig: er treedt ophooping van ketonlichamen in het bloed en uitscheiding hiervan o.a. in de urine, d.w.z. ketosis en ketonurie op³³⁾. Geciteerd zij hier de bekende kernachtige uitspraak van Rosenfeld: „Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate”, benevens het aardige, weinig geciteerde gezegde van Macleod:

“If the carbohydrate fires do not burn briskly enough, the fat is incompletely consumed; it smokes, as it were, and the smoke is represented in metabolism by the ketones and derived acids”.

De oorzaak dezer *antiketogene* werking der koolhydraten mag naar mijn meening nog niet als in alle opzichten opgehelderd worden beschouwd — her-

³³⁾ Vgl. in verband met het hierna volgende het fraaie opstel over „ketosis en acidosis” van Snapper en van Creveld in Nederland. Tijdschr. Geneeskunde 74 II, 3663, 3779 (1930).

innerd zij b.v. aan de belangwekkende onderzoekingen van Shaffer, omtrent welke beteekenis de meeningen nog zeer uiteenloopen — en moge hier onbesproken blijven. Niet onmogelijk is het, dat de hieronder te bespreken onderzoekingen met van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen afgeleide vetten ook op dit vraagstuk eenig nieuw licht zullen kunnen werpen.

Reeds een dagelijksch verbruik van 80—100 g koolhydraten, d.i. veel minder dan het rantsoen van den gezonden mensch onder gemiddelde voedingsomstandigheden, is doorgaans voldoende om zelfs bij consumptie van aanzienlijke hoeveelheden vet het optreden der genoemde verschijnselen te voorkomen. Met het eventueel optreden van ketosis (coma diabeticum) en ketonurie is derhalve rekening te houden daar, waar de koolhydraten geheel of voor het overgrootste deel uit de stofwisseling zijn weggevallen, dus o.a. in de beide volgende gevallen ³⁴⁾:

1e. Bij diabetespatiënten, wier vermogen tot verwerking van koolhydraten immers in meerdere of mindere mate gestoord is en natuurlijk vooral bij de ernstige gevallen dezer ziekte met geringe koolhydraattolerantie. De hoeveelheid der in de urine uitgescheiden ketonlichamen, met name β -oxyboterzuur, kan hier — mede tengevolge van afbraak van lichaamsvet („Fettwanderung”, vetlever) en van door Petrén c.s. aangeduide oorzaken, welke hier niet besproken behoeven te worden — enorm zijn; Czapski ³⁵⁾ bv. constateerde eens een uitscheiding van 109 g β -oxyboterzuur als gemiddelde van 10 dagen.

2e. Bij den gezonden mensch, indien men dezen laat vasten of op een koolhydraat-vrij, resp. koolhydraat-arm dieet plaatst. Zoo ontwikkelde zich bij Lundin ¹³⁾, wiens dieet bestond uit 100 g eiwit, slechts 20 g koolhydraat en 177 g vet, in den loop van weinige dagen een krachtige ketonurie, welke, nadat de dagelijksche hoeveelheid koolhydraat tot 70 g was verhoogd, in korten tijd weer verdween.

De vraag doet zich nu voor, of ook ten opzichte van het catabolisme van vetten, afgeleid van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen, koolhydraten anti-ketogene werken, d.w.z. of bij geheel of grotendeels wegvallen van de koolhydraten uit de stofwisseling ook partieele afbraak dezer vetzuren, ophooping van partieele afbraakproducten in het bloed en uitscheiding hiervan in de uitademingslucht, het zweet en/of de urine plaats vindt en zoo ja, welke dan deze partieele afbraakproducten zijn. Zoowel bij diabetici als bij gezonde personen met koolhydraat-arm en vet-rijk dieet dient dit te worden nagegaan.

Volgens Lundin ¹³⁾, resp. Modern ¹⁴⁾, die echter beide experimenteerden met intarvin en wier resultaten reeds alleen om deze reden niet veel waarde hebben, zou zulks inderdaad in de beide bovengenoemde gevallen zoo zijn. Eerstgenoemde onderzoeker meent, weliswaar slechts aan een enkel geval, het optreden in de urine van *melkzuur en pyrodruivenzuur als partieele afbraakproducten* der bedoelde vetten te hebben aangetoond en formuleert o.a. de beide volgende conclusies:

“Odd carbon atom fatty acid fat, like the even carbon variety, requires carbohydrate for its normal or complete utilization.

³⁴⁾ De narcose-, koorts-, juveniele ketosis enz. blijft hier onbesproken.

³⁵⁾ Arch. exptl. Path. Pharmacol. 77, 218 (1914).

An acidosis produced by a high natural fat and low carbohydrate diet in a *normal man* does not disappear upon replacing the natural fat by odd carbon fat (though the acetone bodies decrease); instead of the acidosis caused by natural fat from the oxidation products of butyric acid (β -hydroxybutyric acid, acetoacetic acid) another acidosis is formed from the odd fat by the oxidation products of propionic acid (lactic acid, pyruvic acid, acrylic acid?)”

Nadrukkelijk zij hier naar voren gebracht, dat Lundin zoodanig optreden van melkzuur, resp. pyrodruivenzuur wel allerminst streng bewezen heeft; geen van beide zuren is als zoodanig of in den vorm van een zout of derivaat uit de urine geïsoleerd. Aangetoond — het is stellig voorzichtiger om te zeggen: waarschijnlijk gemaakt — werd hoogstens de aanwezigheid van twee zuren, welke, het eene als zoodanig en het andere na voorafgaande reductie met zink en verdund zoutzuur, bij oxydatie met permanganaat in verdund zwavelzure oplossing acetaldehyde leverden.

Het optreden van *melkzuur*-, resp. *pyrodruivenzuur-acidosis* bij verstreking onder hiertoe geschikte omstandigheden van vet, afgeleid van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen, zou beteekenen, dat deze vetzuren in het organisme volgens den regel der β -oxydatie worden afgebroken tot propionzuur, *waarna dit door α -oxydatie verder wordt omgezet*. Dat propionzuur in het organisme α -oxydatie kan ondergaan, is wel met zekerheid aangetoond. Zoo vonden Blum en Woringer ³⁶⁾, dat na subcutane of intraveneuze injectie van honden met natriumpropionaat melkzuur en na intraveneuze injectie van konijnen met dezelfde stof bovendien pyrodruivenzuur in de urine werd uitgescheiden; op dit onderzoek, hetwelk mede door den aard van het uitgescheiden melkzuur groote bewijskracht bezit, kom ik in § 15 nog terug. Zoo constateerden Hahn en Haarmann ³⁷⁾ de vorming van pyrodruivenzuur uit propionzuur in een spierbrei.

Onder dergelijke omstandigheden als bij Lundin's experiment, kon Kahn ³⁸⁾ evenwel de aanwezigheid van melkzuur in de urine na gebruik van intarvin niet vaststellen. Geconstateerd worde, dat dit intusschen stellig niet pleit voor de door dezen toegepaste methode van onderzoek op dit zuur, waaromtrent niets medegedeeld wordt; immers, melkzuur is in iedere urine, zij het normaliter in betrekkelijk geringe hoeveelheid, aanwezig ³⁹⁾:

Evenmin gelukte het aan Hoesch ¹⁵⁾ bij diens onderzoek over diavet om met de reactie van Hopkins en Fletcher in de urine der onderzochte diabetici melkzuur aan te toonen of uit het aetherisch extract der van aceton bevrijde (en aangezuurde?) urine pyrodruivenzuur in den vorm van zijn p-nitrophenylhydrazon te isoleren. Opgemerkt zij, dat de genoemde kleurreactie op melkzuur slechts weinig gevoelig is. Het negatief uitvallen dezer reactie in de urine, welker dagvolume aanzienlijk is, zegt derhalve nog geenszins, dat per etmaal hiermede niet een aanmerkelijke hoeveelheid melkzuur uitgescheiden kan worden. Bovendien volgde deze onderzoeker den

³⁶⁾ Bull. soc. chim. biol. 2, 88 (1920); vgl. Knoop en Jost, Z. physiol. Chem. 130, 338 (1923).

³⁷⁾ Z. Biol. 90, 231 (1930).

³⁸⁾ J. Metabolic Research 7—8, 81 (1925—26).

³⁹⁾ Vgl. b.v. Jervell, Acta Med. Scand., Suppl. 24 (1928).

melkzuurspiegel van het bloed van een diabetespatient gedurende een diavet-periode; de verkregen cijfers (melkzuurgehalte 12—13 mg pCt.) waren even hoog als die tijdens de aangesloten perioden, waarin gewoon voedsel werd verstrekt en lagen binnen de normale grenzen voor den rusttoestand (omtrent 8—25 mg p.Ct.). Hier was dus inderdaad van een melkzuur-acidosis geen sprake.

Hoesch meent hiermede aangetoond te hebben, dat de verwerking van diavet in het organisme niet via melkzuur plaats vindt. Er is echter geen sprake van, dat dit bewijs werkelijk door hem geleverd is, gelijk ook nog uit het volgende moge blijken:

In het gezonde organisme vindt de afbraak der gewone voedsel-vetzuren stellig via de beide „primaire” ketonlichamen (acetylazijnzuur en β -oxyboterzuur) plaats. Niettegenstaande deze in verschillende organen worden gevormd en verder afgebroken (vgl. § 12), is hier de concentratie dezer zuren in het bloed uiterst gering: zoo vond b.v. Engfeldt⁴⁰) in normaal menschenbloed slechts ± 0.2 mg p.Ct. totaalaceton en ± 1.5 mg p.Ct. β -oxyboterzuur.

Door Hoesch en ook reeds door Kahn³⁸) wordt de mogelijkheid gesuggereerd, dat het door β -oxydatie der vetzuren met oneven aantal koolstofatomen ontstane propionzuur ook verder door β -oxydatie wordt afgebroken. Bij deze afbraak zouden dan o. a. β -oxypropionzuur en malonaldehydezuur, verder malonzuur als zure tusschenproducten denkbaar zijn. Inderdaad en vanzelfsprekend zal bij het verdere onderzoek met deze mogelijkheid ten volle rekening moeten worden gehouden. Aanwijzingen voor een dergelijk verloop van de metabolische afbraak der bedoelde vetzuren zijn er intusschen eigenlijk niet. De hierboven besproken vondst van Lundin laat zich, rekening houdende met de door dezen toegepaste werkwijzen, stellig beter verklaren door de aanwezigheid in de urine van melkzuur en pyrodruivenzuur dan van β -oxypropionzuur en malonaldehydezuur. Ik kom op deze mogelijkheid in het onderstaande nog iets nader terug.

Terloops zij hier opgemerkt, dat Kahn en Hoesch beiden behooren tot die physiologen, die nog altijd de onderstelling eener α -oxydatie als een ernstige ketterij beschouwen. Eerstgenoemde b.v.³⁸) spreekt over de opvatting, dat melkzuur door α -oxydatie van propionzuur ontstaat, als „a very revolutionary statement and also a statement not at all in consonance with all our knowledge of fat metabolism”; deze uitspraak is beslist ongerechtvaardigd. Het is louter angst voor de α -oxydatie, die deze onderzoekers de β -oxydatie van propionzuur naar voren heeft doen schuiven.

§ 11. Voor een afdoend onderzoek van het catabolisme dezer vetzuren zijn o.a. goede methodes ter kwantitatieve bepaling der eventuele partieele afbraakproducten (d. en l. melkzuur, pyrodruivenzuur, β -oxypropionzuur enz.) in het bloed en in de urine onontbeerlijk. Men moet verder kunnen beschikken over goede, althans bruikbare methodes voor de scheiding van deze stoffen onderling en ook voor hun bepaling naast de gewone ketonlichamen.

Hier opent zich een vrij uitgebreid veld van onderzoek. Om een paar voorbeelden te noemen: al zijn in

den loop der laatste jaren de methodes ter bepaling van melkzuur ongetwijfeld aanmerkelijk verbeterd — herinnerd zij b.v. aan het werk van Friedemann⁴¹) c.s. —, werkelijk nauwkeurig onder alle omstandigheden zijn zij toch stellig nog niet en de algemeen gebruikelijke methodes ter kwantitatieve bepaling van een zoo belangrijke stof als β -oxyboterzuur zijn eigenlijk volkomen onvoldoende. In het onderstaande zal blijken, dat van belang is het bezit van een goede, vanzelfsprekend optische methode om in een mengsel van d. en l. melkzuur, resp. van bepaalde d. en l. lactaten, de verhouding der beide optische antipoden vast te stellen; een dergelijke methode is nog niet beschikbaar.

Met dergelijk werk is in mijn laboratorium een begin gemaakt.

§ 12. Dank zij het werk van talrijke onderzoekers, waarop onlangs de kroon gezet is door Snapper en zijn medewerkers⁴²), kennen wij thans in hoofdlijnen de wijze, waarop de in de gewone vetten aanwezige vetzuren in het organisme uiteindelijk tot koolzuur en water worden verbrand. Wij weten met zekerheid, dat deze vetzuren in de lever door β -oxydatie tot de beide primaire ketonlichamen worden afgebroken, doch dit orgaan geen rol speelt bij de verdere verwerking dezer stoffen; deze vindt plaats in de spieren en vooral in de nieren, welke organen nu weer merkwaardigerwijze het vermogen missen om ketonlichamen uit deze vetzuren te vormen.

Het is niet mijn taak om hier, mede steunende op deze feiten, de oorzaken op te sporen van het eventueel optreden van ketosis en coma bij diabetespatienten. Hetgeen hieromtrent in de literatuur wordt opgemerkt, is zeker niet alles steekhoudend: te veel wordt mogelijk bij de verklaring gebruik gemaakt van het begrip „Fettwanderung” (vetlever) en geen aandacht wordt geschonken aan de mogelijkheid, dat de glycogeen-arme lever de vetzuren in versneld tempo tot de ketonlichamen afbreekt. Dat in het organisme een vertraagde verbranding, dus retentie, van ketonlichamen op kan treden tengevolge eener gestoorde nierwerking, heeft Snapper scherp naar voren gebracht; duidelijk toonde deze⁴³) aan, dat bij de zwaar acidotische en in het bijzonder bij de comateuze diabetici merkwaardige verschijnselen van nierinsufficiëntie vallen waar te nemen en het mislukken der insuline-behandeling van het coma vaak aan degeneratie der parenchymateuze organen tijdens de diabetes geweten moet worden. Het is dus zaak, aldus Snapper, om de nieren bij diabetes mellitus niet te veel te belasten.

Getracht zal nu moeten worden om een overeenkomstig inzicht te verkrijgen in het lot, dat vetzuren met oneven aantal koolstofatomen in het organisme ondergaan. Van het resultaat van dit onderzoek zal het mede in belangrijke mate afhangen, of en zoo ja op welke wijze een therapeutische toepassing der in § 8 besproken vetzuur-derivaten bij de behandeling van diabetes mellitus — eventueel ook in andere gevallen — mogelijk zal zijn.

⁴¹) Friedemann, Cotonio en Shaffer, J. Biol. Chem. 73, 335 (1927); Friedemann en Kendall, ibid. 82, 44 (1929).

⁴²) Snapper, Grünbaum en Neuberger, Biochem. Z. 167, 100 (1926); Snapper en Grünbaum, ibid. 201, 464 (1928). — Vgl. Snapper en van Creveld, loc. cit.

⁴³) Medizin. Klinik 24, 827 (1927) (hier verdere literatuur).

⁴⁰) Beiträge zur Kenntniss der Biochemie der Acetonkörper, Lund, 1920, p. 52, 176.

Het is naar mijn meening allerminst onwaarschijnlijk, dat door het werk van Ringer⁴⁴⁾ betreffende de vorming van glucose uit vetzuren met oneven aantal koolstofatomen (propionzuur, n.valeriaanzuur, n.heptylzuur) in het lichaam van gephloridzineerde honden de weg is aangeduid, waarlangs de verwerking dezer vetzuren in het organisme plaats vindt: *afbraak dezer vetzuren door β -oxydatie tot propionzuur en wel zonder twijfel in de lever, gevolgd door een omzetting van laatstgenoemd zuur in glucose, resp. in glycogeen.* Hiervoor pleit o.a. ook het door Kahn⁴⁵⁾ zonder bijzonderheden vermelde resultaat van een proef van Lusk: verstreking van intarvin aan een gephloridzineerden hond leidde tot uitscheiding van extrasuiker in de urine. In § 18 kom ik op dit punt nog iets nader terug.

Behalve de door Ringer gebruikte methode, staan ons nog verschillende andere ten dienste om het hier geschetste mogelijke bruto verloop van de verwerking der bedoelde vetzuren te verifiëren.

Talrijke onderzoeken — welke hier niet besproken kunnen worden — hebben nu geleerd, dat *dergelijke intermediaire suiker-synthese en glyconeogenie geschiedt in de lever en daarnaast in de spieren.* Wat dit laatste aangaat weten wij althans, dank zij het werk van Meyerhof, Hill, e.a., dat in de spieren glycogeen in d. melkzuur wordt omgezet en omgekeerd en dat ook pyrodruivenzuur als uitgangproduct voor de synthese van spierglycogeen kan dienen. *Vrij veilig kan m.i. worden gezegd, dat bij een dergelijk verloop van het catabolisme der vetzuren met oneven aantal koolstofatomen de nieren geen speciale functie vervullen.* Het is stellig niet uitgesloten, dat dan vervanging van het gewone voedselvet door vetten, afgeleid van dergelijke vetzuren, vanzelfsprekend in combinatie met insuline-behandeling, van beteekenis kan zijn bij die gevallen van diabetes, waar de bovenbedoelde nierinsufficie aanwezig is of kans op het optreden hiervan bestaat; immers, de nieren worden hierdoor dan, zij het in bescheiden mate, ontlast.

§ 13. In § 10 werd uiteengezet, dat men de verdere verwerking in het organisme van het door β -oxydatie der vetzuren met oneven aantal koolstofatomen ontstane propionzuur a priori kan denken te beginnen met een α -oxydatie (*melkzuur, pyrodruivenzuur*) of met een β -oxydatie (*β -oxypropionzuur, malonaldehydezuur; malonzuur?*). Het is interessant om het in § 12 aangeduide en allerminst onwaarschijnlijke bruto verloop van het catabolisme der bedoelde vetzuren nu hiermede in verband te brengen. Nagegaan zal o.a. moeten worden, in, hoeverre het optreden van de genoemde zuren als tusschenproducten bij de intermediaire suiker-synthese uit propionzuur mogelijk, resp. waarschijnlijk is. Om straks aan te duiden redenen zal hierbij zoowel aan *l*- als aan *d*-melkzuur aandacht moeten worden geschonken.

In afwachting van nader onderzoek biedt de literatuur ons ter beantwoording dezer vraag reeds het volgende materiaal.

a) *Melkzuur en pyrodruivenzuur.*

Dat deze beide zuren in het organisme door oxy-

⁴⁴⁾ J. Biol. Chem. 12, 511 (1912); Ringer en Jonas, *ibid.* 14, 43 (1913).

⁴⁵⁾ Arch. Internal Med. 36, 47 (1925).

datie van propionzuur kunnen ontstaan, werd reeds in § 10 met voorbeelden uit de literatuur aangetoond. Anderzijds rijst nu de vraag, of deze zuren als uitgangproduct voor de synthese van suiker, resp. glycogeen kunnen dienen.

1. De geen definitieve conclusie toelatende proeven van Mandel en Lusk⁴⁶⁾ buiten beschouwing latende, zij hier met betrekking tot *l*-melkzuur eerst werk van Dakin en Dudley⁴⁷⁾ gereleveerd. Deze onderzoekers verrichtten slechts een enkele proef: toediening per os van 12 g *l*-melkzuur als natriumzout aan een gephloridzineerden hond leidde tot een op de gebruikelijke wijze, n.l. met behulp van het quotient D: N, berekende hoeveelheid extrasuiker van 8.9 g; dit resultaat, dat nl. *l*-melkzuur schijnbaar even goed als het *d*-isomeer in suiker wordt omgezet, pleit volgens Dakin en Dudley voor het doorlopen bij deze synthese van een inactieve tusschentrap, als hoedanig zij methylglyoxaal beschouwen. Latere, zeer fraaie en omvangrijke onderzoeken van Meyerhof en Lohmann⁴⁸⁾ en van Cori en Cori⁴⁹⁾, welke hier niet uitvoerig behandeld kunnen worden, leidden evenwel tot de naar mijn meening goed gefundeerde conclusie, dat de glyconeogenetische eigenschappen van *l*-melkzuur bij die van het *d*-isomeer zeer verre ten achter staan. Onder omstandigheden, waarbij een vlotte synthese van spierglycogeen, resp. leverglycogeen uit *d*-melkzuur plaats vond, viel hiervan bij *l*-melkzuur slechts zeer weinig te bespeuren. Bij toediening per os aan hongerende ratten van gelijke hoeveelheden *l*- of *d*-lactaat per 100 g lichaamsgewicht, welke zouten in gelijke mate vanuit het darmkanaal werden opgenomen, werd in de urine een aanmerkelijke hoeveelheid *l*-melkzuur en geen *d*-melkzuur uitgescheiden, terwijl bij dooden drie uur na de verstreking van het lactaat, in het bloed der ratten, aan wie *l*-lactaat was gegeven, een veel hoger melkzuurgehalte aanwezig bleek.

2. Met betrekking tot *d*-melkzuur is het momenteel voldoende om te wijzen op de zoo belangrijke rol, welke dit zuur bij den glycogeen-opbouw en -afbraak in het organisme speelt.

3. Dat *pyrodruivenzuur* eveneens uitgesproken glyconeogenetische eigenschappen bezit, staat wel vast. Ringer, Frankel en Jonas⁵⁰⁾, benevens Dakin en Janney⁵¹⁾ verrichtten hieromtrent vrij uitvoerige onderzoeken en constateerden op de bekende wijze vorming van extrasuiker bij orale of subcutane toediening van natriumpyruvaat aan gephloridzineerde dieren, zij het — en een goed gemotiveerde verklaring van dit feit werd niet gegeven — in bij de verschillende experimenten aanmerkelijk varierende mate. Ongeveer tegelijkertijd kwam Cremer⁵²⁾ tot overeenkomstige resultaten. Hiertegenover is wel van weinig gewicht, dat bij enkele leverdoorstromingen met natriumpyruvaat geen glycogeen-vorming werd waargenomen; geweest zij hier b.v. op de enkele proef van Parnas en Baer⁵³⁾ met een overlevende schildpaddenlever. Hier demonstreeren zich wel de

⁴⁶⁾ Amer. J. Physiol. 16, 129 (1906).

⁴⁷⁾ J. Biol. Chem. 15, 127 (1913).

⁴⁸⁾ Biochem. Z. 171, 421 (1926).

⁴⁹⁾ J. Biol. Chem. 81, 389 (1929).

⁵⁰⁾ J. Biol. Chem. 15, 145 (1913); vgl. Ringer, *ibid.* 17, 281 (1914).

⁵¹⁾ *ibid.* 15, 177 (1913).

⁵²⁾ Berl. klin. Wochschr. 50, 1457 (1913).

⁵³⁾ Biochem. Z. 41, 386 (1912).

moeilijkheden en gevaren van dergelijke doorstrotingsproeven, waarop ik hier niet behoef in te gaan. Trouwens ook tegen de proeven met phloridzindiabetische dieren valt wel het een en ander in te brengen.

Vermeld moet hier verder worden de vorming van spierglycoëen uit pyrodruivenzuur; volgens Meyerhof, Lohmann en Meier⁵⁴⁾ kan dit zuur in dit opzicht het d-melkzuur volkomen vervangen.

b) β -Oxypropionzuur en malonaldehydezuur.

In § 10 werd reeds geconstateerd, dat aanwijzingen voor vorming dezer zuren door oxydatie van propionzuur in vivo niet aanwezig zijn. Interessant is stellig de recente waarneming van Kline⁵⁵⁾, dat door oxydatie van propionzuur met waterstofperoxyde in zwavelzure oplossing en met een ijzerzout als katalysator malonzuur ontstaat.

Bij een enkele, doch fraaie proef van Corley en Marvel⁵⁶⁾ bleek, dat toediening van β -oxypropionzuur als natriumzout aan een gefloridzineerd hond niet tot vorming van extrasuiker leidde. Reeds vroeger hadden Parnas en Baer⁵³⁾ bij een dergelijke, weinig zorgvuldige proef op een gefloridzineerd konijn hetzelfde geconstateerd. Deze proeven leiden tot de conclusie, dat β -oxypropionzuur geen glyconeogenetische eigenschappen bezit.

De glyconeogenetische eigenschappen van malonzuur zijn blijkbaar gering^{56a)} en behoeven ons thans niet bezig te houden.

Op grond van de thans beschikbare gegevens is het wel het meest waarschijnlijk, dat verwerking in het organisme van propionzuur tot suiker, resp. glycoëen via een α -oxydatie (mogelijke zure tussenproducten o.a. melkzuur en pyrodruivenzuur) zal plaats vinden. Deze gegevens eischen intusschen in verschillende opzichten contrôle en aanvulling: zoo ware b.v. uitbreiding van het onderzoek van Cori en Cori tot pyrodruivenzuur en β -oxypropionzuur en een uitvoerig onderzoek over de oxydatie van propionzuur in vivo en in vitro zeer gewenscht.

§ 14. Het komt mij gewenscht voor het boven geciteerde werk van Ringer⁴⁴⁾ hier nog iets nader te beschouwen. Volgens dezen onderzoeker zou in het gefloridzineerde dier propionzuur *kwantitatief* in glucose overgaan (d.w.z. uit twee mol. van dit zuur zou één mol. glucose ontstaan), terwijl valerianzuur en heptylzuur hoeveelheden glucose zouden leveren, welke met de uit deze zuren door β -oxydatie ontstane hoeveelheden propionzuur equivalent zijn. Deze meening is in de latere literatuur⁵⁷⁾ overgegaan.

Beschouwt men evenwel de resultaten van Ringer's proeven — deze zijn hieronder in een tabel vereenigd — nader, dan blijkt deze conclusie op

uit 1 mol. vetzuur zou gevormd zijn:

10.0 g propionzuur	→ 14.1 g extrasuiker	0.58 mol. glucose
10.0	12.8	0.53
10.0	17.1	0.70
9.2 g valerianzuur	→ 10.7	0.66
14.2	10.0	0.40
13.0 g heptylzuur	→ 3.7	0.20
13.0	2.1	0.12

⁵⁴⁾ ibid. 157, 459 (1925).

⁵⁵⁾ ibid. 220, 117 (1930).

⁵⁶⁾ J. Biol. Chem. 82, 77 (1929).

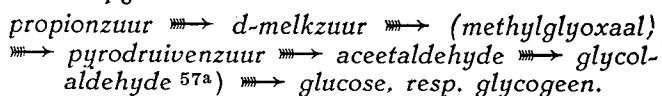
^{56a)} Ringer, Frankel en Jonas, J. Biol. Chem. 14, 539 (1913).

⁵⁷⁾ Vgl. b.v. Dakin, Physiol. Rev. 1, 406 (1921).

zijn minst voorbarig te zijn. Bij de proeven met heptylzuur bleef de met behulp van het quotient D:N berekende hoeveelheid extrasuiker zeer aanmerkelijk bij de volgens Ringer's opvatting te verwachten hoeveelheid glucose ten achter; bij die met de beide andere zuren was zij daarentegen doorgaans grooter dan deze: propionzuur b.v. zou voor 106—140 % in glucose zijn omgezet! Op de door Ringer verkregen cijfers zijn dan ook geen behoorlijke conclusies te bouwen.

Treden melkzuur en/of pyrodruivenzuur bij de intermediaire suiker-synthese uit deze vetzuren als tussenproducten op, dan is o.a. op grond der onderzoekingen vooral van Meyerhof en medewerkers over het verloop der glycoëen-synthese uit eerstgenoemde zuren in spier- en leverweefsel, van kwantitatieve omzetting van propionzuur in suiker, resp. glycoëen geen sprake. Immers, de glyconeogenie uit melkzuur en pyrodruivenzuur vindt stellig plaats langs een keten van oxydo-reducties, waarbij een zeker gedeelte dezer zuren tot koolzuur en water wordt verbrand (Kluyver).

Het is momenteel niet mogelijk om met eenige zekerheid de reeks van tusschentrappen aan te geven, welke bij een omzetting van propionzuur in glucose wordt doorlopen. Veel en hoogst belangwekkend werk is in deze richting nog te doen. Niet onwaarschijnlijk lijkt mij het volgende verloop, waarbij uit drie moleculen propionzuur één molecule glucose wordt opgebouwd:



Het zou te ver voeren om dit schema hier nader te bespreken. Voor ons is momenteel eigenlijk alleen van eenig belang het feit, dat dan eerst d-melkzuur, daarna pyrodruivenzuur als zuur tussenproduct zou optreden. Wij zullen in dit opzicht het gegeven schema als werkhypothese aanvaarden.

§ 15. De beteekenis der beide optisch-isomere melkzuren als uitgangspunt voor de synthese van suiker, resp. glycoëen is in § 13 o.m. vergeleken met het oog op een belangwekkend feit, hetwelk bij het reeds geciteerde onderzoek van Blum en Woringer³⁶⁾ aan den dag is gekomen en thans nader dient te worden beschouwd. Bij deze bespreking zal ik mij tot de op honden verrichte onderzoekingen beperken; weliswaar deelen de genoemde onderzoekers mede⁵⁸⁾, bij hun proeven op konijnen geheel analoge verschijnselen te hebben waargenomen, doch experimenteele gegevens hieromtrent zijn niet gepubliceerd. Blum en Woringer dan vonden, dat na subcutane injectie van honden met natriumpropionaat *linksdraaiend* melkzuur en na intraveneuze injectie met dezelfde stof nu eens *linksdraaiend* melkzuur, dan weer melkzuur *zonder waarneembare optische activiteit* in de urine werd uitgescheiden. Het is zeer te betreuren, dat in hun verhandeling enkele belangrijke gegevens ontbreken. Ten eerste worden de bij de verschillende proeven geïsoleerde hoeveelheden melkzuur niet opgegeven; uit het feit, dat het na injectie van ± 19 g propionzuur als natriumzout geïsoleerde melkzuur voor het onderzoek op de optische rotatie meestal in slechts 10 cm³ water werd opgelost, valt intusschen wel

^{57a)} Vgl. Conant en Tongberg, J. Biol. Chem. 88, 701 (1930).

⁵⁸⁾ loc. cit. p. 89.

te concludeeren, dat deze hoeveelheden vrij gering waren. Dit wordt bevestigd door een proef van Knoop en Jost⁵⁹⁾: deze isoleerden n.l. slechts 0.235 g zinklactaat, corresponderend met 0.15 g melkzuur, uit de urine van een subcutaan met 14.8 g propionzuur als natriumzout ingespoten hond en wel bleek hier het melkzuur *rechtsdraaiend* te zijn. Ten tweede — en dit geldt ook met betrekking tot de proef van Knoop en Jost — ontbreken de opgaven van de specifieke rotatie van het geïsoleerde melkzuur, resp. zinklactaat en ook enkele gegevens om deze alsnog te berekenen. Daar Blum en Woringer bij sommige proeven melkzuur zonder waarneembare optische activiteit, d.w.z. mengsels van omtrent gelijke hoeveelheden der optische antipoden isoleerden, is de onderstelling zeker niet te gewaagd, dat ook hun linksdraaiende melkzuur en het rechtsdraaiende van Knoop en Jost mengsels van d- en l-melkzuur waren. De juistheid dezer onderstelling had nu aan de specifieke rotaties althans eenigermate getoetst kunnen worden.

Naar ik meen, is dit alles nu op bevredigende wijze als volgt te verklaren. Bij de oxydatie van propionzuur in het organisme ontstaat zowel l- als d-melkzuur en wel het laatstgenoemde in verreweg de grootste hoeveelheid. Dit d-melkzuur wordt voor het overgrote deel in het organisme in den vorm van glycogeen vastgelegd. Het gevormde l-melkzuur daarentegen wordt — herinnerd zij hier aan het werk van Meyerhof en Lohmann⁴⁸⁾ en van Cori en Cori⁴⁹⁾ — hoogstens slechts in zeer geringe mate in glycogeen omgezet en met de urine uit het lichaam verwijderd.

De resultaten van dit onderzoek van Blum en Woringer zijn nu mede zeer interessant in verband met het in §§ 12 en 13 geschetste niet onwaarschijnlijke verloop van het catabolisme van vetten, afgeleid van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen. De vraag doet zich nu n.l. voor, of na gebruik door den mensch van dergelijke vetten *l-melkzuur-acidosis* kan optreden. Eenerzijds zal dan ook het werk van Blum en Woringer en van Knoop en Jost, mogelijk ook dat van Mayer⁶⁰⁾ en van Otani⁶¹⁾, terdege moeten worden gecontroleerd en aangevuld, benevens — dit is een nog ontbrekende schakel — het gedrag van l- en d-lactaat in het *menschelijk* organisme moeten worden vergeleken. Anderzijds zullen de na toediening der bedoelde vetten onder gevarieerde omstandigheden in het bloed en in de urine en het zweet optredende zuren kwalitatief en kwantitatief moeten worden onderzocht.

Het behoeft geen betoog, dat van eventuele therapeutische toepassing dezer vetten geen sprake zou kunnen zijn, indien een noemenswaardig percentage van het door β -oxydatie der vetzuren ontstane propionzuur tot l-melkzuur zou worden geoxydeerd, vooropgesteld natuurlijk — hetgeen stellig waarschijnlijk is — dat ook in het menschelijk organisme het vermogen tot verwerking van dit zuur gering is. Al valt op de ervaringen van Lundin en van Kahn met intarvin en van Hoesch met diavet niet met zekerheid te bouwen, toch rechtvaardigen zij wel het vertrouwen, dat voor de hier bedoelde moeilijkheid geen vrees behoeft te bestaan.

Volgens de thans meest gangbare opvatting is de

⁵⁹⁾ Z. physiol. Chem. 130, 338 (1923).

⁶⁰⁾ Biochem. Z. 40, 441 (1912).

⁶¹⁾ Z. physiol. Chem. 143, 229 (1925).

ketosis niet anders dan een vermindering van het koolzuurbindend vermogen van het bloed tengevolge eener *gecompenseerde* en in de latere stadia der diabetes (praecoma, coma) *niet gecompenseerde hypokapnie*. Bringen wij deze opvatting over op de melkzuur-acidoses, dan zal de werking van l- en van d-melkzuur vanzelfsprekend dezelfde zijn; immers optische antipoden hebben dezelfde dissociatieconstante. Maar m.i. nog niet uitgesloten is de herhaaldelijk verdedigde mogelijkheid, dat bij de ketosis ook specifiek giftige werkingen der ketonlichamen in het spel zijn. Met betrekking tot de melkzuur-acidoses rijst dan de vraag, of misschien l-melkzuur, hetwelk „körperfremd” is, een specifiek giftige werking bezit.

§ 16. Het is van algemeene bekendheid, dat *d-melkzuur-acidosis* — welke tevens optreedt onder bepaalde pathologische omstandigheden, die hier buiten beschouwing blijven — een normaal verschijnsel is bij kortdurenden, intensieven arbeid. Het is voor ons van belang om hier enkele resultaten van de onderzoekingen der laatste jaren op het gebied der arbeidsphysiologie naar voren te brengen; voor de verklaring dezer feiten moge naar de literatuur worden verwezen.

a) Het melkzuurgehalte van het bloed, hetwelk in de rust 8—25 mg p.Ct. bedraagt en bij langdurige inspanning slechts weinig toeneemt (hier wordt de zgn. „steady state” bereikt), stijgt bij kortdurige, hevige inspanning tot zeer aanzienlijke hoogte. Zoo constateerden bv. Hill, Long en Lupton⁶²⁾ bij sommige proefpersonen een oploopen van dit gehalte tot ruim 100 mg p.Ct. en in één geval, waarbij evenwel 49 %-ige zuurstof werd ingeademd, tot zelfs ruim 200 mg p.Ct.; Barr, Himwich en Green⁶³⁾ eveneens tot ruim 100 mg p.Ct.; Schenck⁶⁴⁾ tot omtrent 150 mg p.Ct. De oudere gegevens hieromtrent van Lichtwitz⁶⁵⁾ — oploopen tot omtrent 130 mg p.Ct. — verdienen minder vertrouwen.

Deze *d-melkzuurgehalten* overtreffen belangrijk het gehalte aan *primaire of zure ketonlichamen* van het bloed bij *typische ketosis-gevallen* en *naderen tot die, welke in het diabetisch coma worden aangetroffen*. Op dit zeker belangwekkende feit is bij mijn weten nog nooit gewezen. In de onderstaande tabel vindt men de resultaten van bepalingen der ketonlichamen, door Engfeldt^{65a)} in het bloed van acidotische diabetici en comapatienten verricht; de hoeveelheid acetyl-

Geval No.		totaal-aceton in mg p.Ct.	acetylazijnzuur in mg p.Ct.	β -oxyboterzuur
1	ketosis	13	niet bepaald	38
2	do.	15	id.	55
3	do.	9	id.	42
8	sterke ketosis; dreigend coma	63	39	146
4	coma	63	46	180
5	do.	32	28	123
6	do.	102	73	140
7	do.	51	46	126

azijnzuur is door mij berekend door vermenigvuldiging van de door dezen onderzoeker gevonden hoeveelheid

⁶²⁾ Proc. Roy. Soc. (B.) 96, 455 (1924).

⁶³⁾ J. Biol. Chem. 55, 495, 525 (1923).

⁶⁴⁾ Sportärztetagung, 1925 (Verhandlungsbericht, 1926, p. 91).

⁶⁵⁾ Berl. klin. Wochschr. 51, 1018 (1914).

^{65a)} loc. cit., p. 164 e. v.

„Acetessigsäuraceton” met 1.76. Andere onderzoekers verkregen overeenkomstige resultaten. Bij vergelijking der melkzuurgehalten met die aan zure ketonlichamen bedenke men, dat het moleculairgewicht van melkzuur 90 en dat der beide bedoelde ketonlichamen 102, resp. 104 bedraagt.

In overeenstemming hiermede blijkt bij de vermoeidheidsacidosis het gereduceerd koolzuurbindend vermogen van het arterieele bloed dikwijls te dalen tot waarden, welke ook bij een sterke diabetische ketosis, in het praecoma, worden aangetroffen; dan toch daalt dit tot 30—20 vol. p.Ct. ⁶⁶⁾ De volgende gegevens, ontleend aan werk van Barr, Himwich en Green ⁶³⁾ mogen dit nader toelichten:

melkzuurgehalten		gereduceerd koolzuurbindend vermogen	
vóór den arbeid	na den arbeid	vóór den arbeid	na den arbeid
15 mg p. Ct.	101 mg p. Ct.	49.2 vol. p.Ct.	32.9 vol. p.Ct.
22	118	48.1	27.2
25	77	43.2	28.5

In § 15 werd reeds gewezen op de steeds weer verdedigde mogelijkheid, dat bij de ketosis ook specifiek giftige eigenschappen der ketonlichamen in het spel zijn ⁶⁷⁾. Schoorvoetend zij hier de vraag gesteld, of ook de bovenstaande vergelijkende gegevens betreffende de vermoeidheids- en de ketonlichamen-acidosis, tezamen met de bij beide optredende klinische verschijnselen, niet eerder vóór dan tegen deze mogelijkheid pleiten. Voor ons is een eventueel verschillend effect van aequivalente concentraties aan d-melkzuur enerzijds en zure ketonlichamen anderzijds alleen dan van practisch belang, indien bij het gebruik van vetten, afgeleid van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen, onder daartoe geëigende omstandigheden een noemenswaardige d-melkzuur-acidosis mocht optreden.

b) De verhooging van den melkzuurspiegel van het bloed als gevolg der inspanning tracht het organisme o.a. tegen te gaan door uitscheiding van dit zuur en wel niet alleen in de urine, maar ook en onder bepaalde omstandigheden vooral in het zweet ⁶⁸⁾.

c) Tijdens de periode van herstel, welke op de inspanning volgt, daalt de melkzuurspiegel van het bloed tenslotte weer geleidelijk tot de normale hoogte. Eenerzijds — hier zij gewezen op reeds geciteerd werk van Cori en Cori ⁴⁹⁾ en op dat van Himwich, Koskoff en Nahum ⁶⁹⁾ — doordat in de lever d-melkzuur in glycogeen wordt omgezet. Anderzijds doordat het melkzuur naar spieren teruggediffundeert en aldaar terugvorming van glycogeen plaats vindt; gewezen zij hier vooral op de onderzoekingen van Meyerhof, Lohmann en Meier ⁵⁴⁾, waardoor de synthese van glycogeen uit d-melkzuur in uitgeruste spierbundels op fraaie wijze wordt gedemonstreerd. Het vermogen van het menselijk organisme tot deze verwerking van d-melkzuur is aanzienlijk. Bij een sterke vermoeidheidsacidosis circuleren in het bloed ettelijke grammen melkzuur en uiterlijk 80—90 minuten na het ophouden der inspanning zijn deze voor het overgrote deel reeds weer verwijderd, d.w.z. is de nor-

⁶⁶⁾ Vgl. Endres, Deut. Arch. klin. Med. 146, 51 (1925).

⁶⁷⁾ Vgl. voor literatuur aangaande de toxiciteit der ketonlichamen b.v. Dungan, J. Metabolic Research 6, 229 (1924).

⁶⁸⁾ Vgl. b.v. Snapper en Grünbaum, Nederland. Tijdschr. Geneeskunde 72 II, 5419 (1928); 73 I, 1358 (1929). Hier verdere literatuur.

⁶⁹⁾ J. Biol. Chem. 85, 571 (1930).

male melkzuurspiegel reeds weer bereikt. Herinnerd zij hier nogmaals aan het onderzoek van Himwich, Koskoff en Nahum ⁶⁹⁾, waarin een benadering wordt gegeven van de hoeveelheden d-melkzuur, welke onder bepaalde omstandigheden bij den hond per uur tot glycogeen worden geresynthetiseerd en van het aandeel, dat lever en spieren in de resynthese nemen.

In het onderstaande zal van de in deze § verzamelde gegevens nog even worden gebruik gemaakt.

§ 17. Het is een uiterst belangrijke vraag, tot welke waarden bij gebruik, door gezonde personen en door diabetici en onder zeer gevarieerde omstandigheden, der van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen afgeleide vetten het gehalte van het bloed aan zure partieele afbraakproducten dezer vetzuren (resp. aan door secundaire omzettingen dezer afbraakproducten ontstane zuren) zal kunnen oplopen, het koolzuurbindend vermogen van het bloed en de koolzuurspanning van de alveolairlucht zal kunnen dalen; kortom, welken omvang een eventueele acidosis zal kunnen bereiken. De mogelijkheid eener eventueele therapeutische toepassing der bedoelde vetten hangt hiermede natuurlijk ten nauwste samen.

De blijkens de literatuur met diavet en met intarvin verkregen resultaten, zij mogen dan allerminst definitief of in alle opzichten betrouwbaar zijn, zouden wel een gunstige prognose in dit opzicht rechtvaardigen.

Wat het diavet aangaat, zij volstaan met te verwijzen naar het werk van Hoesch ¹⁵⁾. Bij het werk over intarvin hebben verschillende onderzoekers zich helaas vergenoegd met de bestudeering van de ketonurie en dan soms nog maar alleen kwalitatief met behulp van de bekende kleurreactie van Legal (zoodat 6-oxyboterzuur buiten beschouwing bleef), hetgeen vanzelfsprekend geheel ontoereikend is. Kahn ⁷⁰⁾ evenwel komt op grond van waarnemingen bij meer dan honderd diabetespatienten tot de zeer stellige uitspraak, dat dit vet nooit een vermindering van het koolzuurbindend vermogen van het bloedplasma veroorzaakt. In zijn verhandelingen geeft hij enkele treffende voorbeelden van de vermindering der acidosis (beoordeeld voornamelijk naar het koolzuurbindend vermogen van het bloedplasma) tengevolge van de vervanging van gewoon voedselvet door intarvin. Weliswaar beweert Lundin ¹³⁾ bij dagelijksch gebruik door een gezond persoon van 20 g koolhydraat, 100 g eiwit, 77 g natuurlijk vet en 100 g intarvin in de urine uit het intarvin afkomstig melkzuur en pyrodruivenzuur aangetroffen te hebben, hetgeen dan op het bestaan eener melkzuur- en pyrodruivenzuur-acidosis zou wijzen, doch de in de dagurine aanwezige hoeveelheid „melkzuur + pyrodruivenzuur” was in elk geval gering en het koolzuurbindend vermogen van het bloed bleef binnen de normale grenzen.

Voorloopige onderzoekingen met het door ons bereide glycerinetriundecylaat hebben ons echter de overtuiging geschonken, dat het verstandig is, in dit opzicht geen hoog gespannen verwachtingen te koesteren.

§ 18. Verloopt het catabolisme der vetzuren met oneven aantal koolstofatomen inderdaad op de in § 12 aangeduide wijze, dan ligt de verwachting voor de hand, dat het gebruik der bedoelde vetten door

⁷⁰⁾ J. Metabolic Research 7—8, 85, 86 (1925—26).

diabetici een ongewenscht gevolg na zich zal slapen, n.l. *verhoging van den bloedsuikerspiegel en van de glucosurie. Het is nu stellig hoogst belangwekkend, dat het meerendeel der onderzoekers deze verschijnselen eigenlijk nooit duidelijk heeft waargenomen.*

Met betrekking tot intarvin zij hier allereerst weer gewezen op de uitspraak van Kahn⁷¹⁾, dat toediening van dit vet aan diabetici en aan pancreasdiabetische honden nooit tot uitscheiding van glucose voert. Men mag wel zeggen, dat het werk van nagevoeg alle anderen met intarvin, trots enkele geïsoleerd staande en weinig doorzichtige afwijkende resultaten (Modern¹⁴⁾, Stern¹²⁾, Murray Lyon, Robson en White⁷²⁾), tegen deze uitspraak niet indruischt. Slechts Einhorn en Braunstein¹⁰⁾ hebben na gebruik van intarvin door diabetici doorgaans een niet groote, doch duidelijke stijging van den bloedsuikerspiegel waargenomen; over de glucosurie wordt helaas door hen niets medegedeeld.

Bij zijn onderzoek over diavet heeft Hoesch¹⁵⁾ aan deze kwestie vrij veel aandacht geschonken; al wordt hier door de bijkans dagelijkse veranderingen in de samenstelling van het dieet — Hoesch heeft naar mijn meening te veel problemen tegelijk willen onderzoeken — het verkrijgen van een scherp overzicht der resultaten vrij sterk belemmerd, toegegeven moet worden, dat zelfs bij dagelijkse verstrekking aan ernstige diabetespatiënten van 150—200 g diavet van verhoging van het bloedsuikergehalte of van de suikeruitscheiding weinig of niets te bespeuren viel.

In § 12 werd reeds medegedeeld, dat volgens Kahn⁴⁵⁾ door Lusk uitscheiding van extra-suiker zou zijn geconstateerd na toediening van intarvin aan een gephoridzineerde hond. Door dit feit zou, aldus Kahn, het groote verschil tusschen phloridzin-glucosurie en echte diabetes opnieuw gedemonstreerd worden. Niet onvermeld mag hier nu blijven, dat daarentegen Benedict en West⁷³⁾ bij een tweetal proeven op gephoridzineerde honden met vrij geringe hoeveelheden intarvin geen vorming van extra-suiker konden aantonen.

In den aanvang dezer verhandeling heb ik reeds uitvoerig betoogd, dat en waarom intarvin een ongeschikt materiaal is voor dergelijke onderzoeken. Zorgvuldige experimenten met zouten der zuivere vetzuren met oneven aantal koolstofatomen en met van deze vetzuren afgeleide vetten van onberispelijke hoedanigheid zullen alsnog moeten beslissen, of een dergelijke — essentiele, dan wel gradueele — tegenstelling tusschen phloridzindiabetes eenerzijds en pancreasdiabetes, resp. diabetes mellitus anderzijds inderdaad bestaat.

Zoo ja, dan is in het laatste geval blijkbaar de normale verwerking *in de lever* van het door β -oxydatie dezer vetzuren ontstane propionzuur tot glucose op de een of andere wijze gestoord. Verscheidene vragen kunnen hier dan worden gesteld, waarvan ik slechts de volgende noem. Leidt deze storing tot ophooping in het bloed en uitscheiding o.a. in de urine van propionzuur en/of zure, resp. niet-zure tusschenproducten van de suikersynthese uit dit zuur? Of worden deze producten vlot door de spieren uit het bloed

weggenomen en op spierglycogeen verwerkt? Dit laatste zou natuurlijk buitengewoon belangrijk zijn en de kansen op een eventuele therapeutische toepassing der van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen afgeleide vetten stellig verhoogen.

Met betrekking tot de laatste vraag zij nog terloops gewezen op het in § 16 besprokene aangaande het aanzienlijke vermogen van het menselijk organisme tot verwerking van d-melkzuur en in het bijzonder op het daar geciteerde werk van Himwich, Koskoff en Nahum, waaruit het groote aandeel van de spieren in deze verwerking moet blijken. Echter mag niet vergeten worden, dat wij hier in aanraking zouden komen met de interessante en nog niet afdoende te beantwoorden vraag, in hoeverre de normale resynthese van spierglycogeen door pancreasextirpatie en door diabetes mellitus beïnvloed wordt; het ligt niet op mijn weg, deze kwestie hier thans te bespreken.

De op diabetische dieren verrichte onderzoeken over glyconeogenie, over uitscheiding van extra-suiker na verstrekking van koolstofverbindingen van zeer uiteenlopende constitutie, hebben voor het meerendeel op phloridzinglucosurie betrekking. Met pancreasdiabetische dieren en met diabetici is in deze richting, vooral wat de eersten betreft om zeer begrijpelijke redenen, slechts weinig geëxperimenteerd. Ik zal de desbetreffende literatuur hier niet bespreken. Wat de ons thans het meest interesseerende stoffen betreft, worden positieve resultaten vermeld door Embden en Salomon⁷⁴⁾ (melkzuur bij pancreaslooze honden), von Noorden⁷⁵⁾ (melkzuur bij een zwaren diabetespatient); Dakin en Janney⁵¹⁾ (pyrodruivenzuur bij een middelmatige diabetespatient); niet steeds zijn deze resultaten echter overtuigend. Stellig valt op dit gebied nog belangrijk werk te verrichten. Het is inderdaad een hoogst interessante vraag, in hoeverre bij phloridzinglucosurie eenerzijds en pancreasdiabetes of diabetes mellitus anderzijds met betrekking tot de glyconeogenie, tot de uitscheiding van extra-suiker in kwantitatief, resp. kwalitatief opzicht verschillen bestaan.

§ 19. In het bovenstaande zijn de op het catabolisme van vetzuren met oneven aantal koolstofatomen betrekking hebbende problemen vanzelfsprekend geenszins alle behandeld. Ik wijs hier alleen nog op onderzoeken over de afzetting van met deze vetzuren opgebouwde vetten in de vetdepots, over het vetgehalte van het bloed bij gebruik van dergelijke vetten (b.v. in den geest van de onlangs door van Leeuwen⁷⁶⁾ verrichte onderzoeken met de gewone voedselvetten, welke mij een nieuwe bijdrage tot een juister begrip van het in § 10 aangestipte verband tusschen koolhydraaten vetverbranding toeschijnen), over de bruikbaarheid dezer vetzuren voor den opbouw van complexe lipiden en andere dergelijke stoffen (lecithine, sterinen, enz.). Over dergelijke problemen valt intusschen voorshands vrij weinig te zeggen.

Rotterdam, Handels-Hoogeschool, Mei 1931.

⁷¹⁾ Arch. Internal Med. 36, 47—48, 50 (1925).

⁷²⁾ Brit. Med. J. 1925 I 207.

⁷³⁾ Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 21, 223 (1924).

⁷⁴⁾ Hofmeisters Beitr. 6, 63 (1905).

⁷⁵⁾ Die Zuckerkrankheit, 8e druk, 1927, p. 189.

⁷⁶⁾ Proefschrift Leiden, 1930.