

dienen vóór hun arts-examen ten minste vijf jaren te hebben gestudeerd, waarvan in elk geval de laatste drie jaren aan een Nederlandse universiteit. Tevens wordt de eis gesteld, dat zij ten minste één jaar als praktiserend arts verbonden zijn geweest aan een ziekenhuis. Deze laatste voorwaarde geldt niet voor artsen, die hun diploma hebben behaald vóór 1 november 1948.

## INGEZONDEN

(Ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken, behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten)



### ORALE DIABETESBEHANDELING BIJ STEROÏD-DIABETES

In zijn ingezonden mededeling vestigt collega GERRITZEN<sup>1</sup> de aandacht op de orale diabetes-behandeling met Nadisan en Invenol (BZ 55). Naar onze ervaring verdient toepassing van BZ 55 ook bij steroïd-diabetes overweging. Ter illustratie hiervan volgen de ziektegeschiedenissen van twee patiënten, een met primaire, een met iatrogene steroïd-diabetes.

Patiënt A, een 57-jarige man, lijdt sinds 10 jaar aan typisch syndroom van Cushing, met een uitscheiding van 17-hydrocorticosteroiden tussen 30 en 40 mg per etmaal. Hij toont sterke psychische afwijkingen, is soms agressief en weigert reeds jaren alle causale therapie voor zijn ziekte, die vermoedelijk door bijnierschorshyperplasie wordt veroorzaakt. Tussen 1952 en 1956 gebruikte hij per dag 50 E proteïne-zinkinsuline en 48 E gewone insuline; zijn bloedsuikergehalte schommelde steeds tussen de 200 en 300 mg/100 ml en er was een glucosurie van 30 tot 100 g per etmaal. Hij werd wegens decompensatio cordis in het ziekenhuis opgenomen, waar hij klinisch werd gereguleerd, met 32 E proteïne-zinkinsuline en 26 E gewone insuline. Toen patiënt in evenwicht was, werd op 29 februari 1956 alle insuline weggelaten en kreeg hij BZ 55 per os. De urine bleef suikervrij, de bloedsuiker schommelde tussen de 100 en 200 mg/100 ml. Patiënt werd 5 maart ontslagen met 1,5 g BZ 55 per dag; tot heden is de urine suikervrij en is de bloedsuiker niet boven 190 mg/100 ml gestegen.

Patiënte B, een 68-jarige vrouw, werd in januari 1956 opgenomen wegens beiderzijdse pleuritis carcinomatosa na recente mamma-amputatie. Sinds een jaar heeft zij lichte diabetes mellitus; zij is, alleen met dieet, goed in balans. Patiënte kreeg een maand lang 7,5 mg prednison per dag, zonder dat er ooit glucosurie ontstond of het bloedsuikergehalte boven de 180 mg/100 ml steeg. Op 14 maart bevatte de urine echter weer 6 g glucose per 24 uur; de volgende week steeg de glucosurie geleidelijk tot 30 g per etmaal. Het bloedsuikergehalte liep in dezelfde periode op van 200 tot 520 mg/100 ml. De prednison-toediening werd niet gestaakt. Van 21 maart af kreeg de zieke BZ 55, tussen 21 en 24 maart daalde de glucosurie tot 0,5 g per 24 uur, het bloedsuikergehalte daalde van 520 tot 240 mg/100 ml. Na 24 maart werd er geen suiker meer in de urine gevonden (met 0,5 g BZ 55 per dag) en komt het bloedsuikergehalte niet meer boven de 200 mg/100 ml, ondanks voortgezette toediening van prednison en verbeterde algemene toestand.

*Literatuur:* <sup>1</sup>F. GERRITZEN (1956) *Ned. T. Geneesk.* **100**, 500.

's-Gravenhage, 6 april 1956

C. FRANCKE

W. N. ROBERT

### BETEKENIS VAN ORGANISCHE ZUREN VOOR DE ALKALI-NEUTRALISATIE

Het artikel van J. J. ZOON, A. HOVENKAMP en L. H. JANSEN<sup>1</sup> is mij in vele opzichten niet duidelijk en geeft aanleiding tot verschillende vragen en opmerkingen.

De grafiek die de titratie-curve van een aminozuur voorstelt, is duidelijk en wijst op de bufferende werking van deze zuren. Maar wat verstaan de schrijvers onder een 0,01 N. aminozuuroplossing?

De schrijvers menen, dat behalve aminozuren ook andere organische zuren bij de neutralisatie van alkali door de huid werkzaam zijn, en zij menen dit aan te tonen; zelfs wordt medegedeeld, dat deze organische zuren voor 70-90 pct uit melkzuur bestaan. Gaarne had ik deze laatste bewering met een beschrijving der analyses en de gevonden getallen geverifieerd gezien. Hoe werd het aceet-aldehyde aangetoond, dat door oxydatie met  $\text{KMnO}_4$  ontstaat, en hoe werd het kwantitatief bepaald? Is men er zeker van, dat het aldehyde niet uit een andere chemische verbinding ontstaat?

Wat de analyse-methoden betreft, het volgende: *a.* „Neutralisatiebepaling”, *b.* „Organische-zuurbepaling” (het ware juistere te spreken van een bepaling van organische zuren).

Ad *a.* De oplossing, die voor de neutralisatie-bepaling wordt gebruikt, bestaat, voor zover ik dit uit het artikel opmaak, uit: natriumcarbonaat, natriumverbindingen van organische zuren, geneutraliseerde aminozuren en een overmaat NaOH. Deze oplossing wordt met overmaat 0,1 N. HCl gekookt: CO<sub>2</sub> wordt verwijderd en NaCl wordt gevormd. Uit de overmaat NaOH ontstaat eveneens NaCl en verder zijn ontstaan: de vrije organische zuren en de aminozuren. Wanneer nu met 0,01 N. loog op fenolftaleïne wordt getitreerd, zal men nooit een behoorlijk scherpe omslag kunnen krijgen door de bufferende werking van de aminozuren (zie de grafiek van het artikel!) en het is niet onwaarschijnlijk, dat men te ver doortitreert. Men vraagt zich af, waarom niet, na het bereiken van de eerste kleurverandering van fenolftaleïne, een formoltitratie werd toegepast, zoals deze door VERMEER, DE JONG en LENSTRA (zie geciteerde literatuur) werd voorgesteld.

Ad *b.* De bepaling van het gehalte aan organische zuren is verre van duidelijk en niet na te werken. De aminozuren worden met „Zeo-Karb 215, een sterk zure ionenwisselaar, die in staat is alle aminozuren te binden” verwijderd. De schrijvers vermelden niet, hoe dit experiment is uitgevoerd. Gesteld dat de aminozuren inderdaad selectief zijn verwijderd, dan worden daarna alle zuren met calciumhydroxyde tot calciumzouten omgezet; welke anorganische zouten worden afgefiltreerd? Hoe wordt in de vloeistof, die naast de Ca-zouten van organische en andere zuren ook overmaat Ca(OH)<sub>2</sub> zal bevatten, de potentiometrische titratie uitgevoerd?

Zonder nauwkeuriger omschrijving van de proeven is het moeilijk de conclusies van de schrijvers te aanvaarden.

*Literatuur:* <sup>1</sup>J. J. ZOON, A. J. HOVENKAMP en L. H. JANSEN (1956) *Ned. T. Geneesk.* **100**, 468.

Amsterdam, 26 maart 1956

C. G. VAN ARKEL

Wij hebben gemeend ons, wat het begrip „neutralisatie” betreft, te moeten aansluiten bij VERMEER c.s. en bij VAN HEUSDEN; ook hun bepalingsmethode, zoals zij die in hun publikaties beschrijven, werd op de voet gevolgd. Aangezien deze methode wordt gebruikt om de „neutralisatie” als een kwantitatief begrip vast te leggen, kan van een „te ver titreren” geen sprake zijn.

Op grond van de titratiecurve van de aminozuren moet men aannemen dat de op deze wijze gemeten „neutralisatie” slechts zeer gedeeltelijk kan zijn veroorzaakt door de aminozuren, door VERMEER e.a. aangetoond. Uit een formoltitratie, waaraan o.a. ten grondslag ligt dat een aminozuur als zodanig een geringe invloed op de neutralisatie van een natriumhydroxyde-oplossing heeft, zou men geen extra gegeven over deze neutralisatie kunnen verkrijgen.

Het ware wellicht beter in plaats van de uitdrukking 0,1 N. aminozuur te bezigen, te spreken van 0,01 molair aminozuur, zoals ook reeds op bl. 459 onder fig. 1 is gedaan.

De organische stoffen werden volgens de methode bepaald welke voor de bepaling van deze stoffen in urine gebruikelijk is<sup>1</sup>. Aan deze bepaling ging bij ons vooraf de verwijdering van de aminozuren door de oplossing waarin deze stoffen moesten worden bepaald, te filtreren door een 15 cm hoge kolom Zeo. Karb 215 (welke door behandeling met 2 N. zoutzuur in de juiste staat was gebracht). In enkele gevallen hebben wij melkzuur bepaald en wel volgens de methode van WESTENBRINK<sup>2</sup>.

Onze opmerking dat het ontstaande acetylaldehyde erop duidde dat ten minste 70 tot 90 pct van de organische zuren uit melkzuur bestond, leek het meest voor de hand te liggen, doch wij zijn uiteraard gaarne bereid, suggesties te ontvangen welke stoffen daar eerder voor in aanmerking zouden komen. Aangezien er op de huid ook nog andere organische zuren kunnen voorkomen, leek het ons juistere de totale hoeveelheid van al deze zuren te meten.

Tenslotte willen wij er nog op wijzen dat onze eerste conclusie „de aminozuren hebben een ondergeschikte betekenis voor de alkali-neutralisatie der huid” slechts is gebaseerd op onze interpretatie van de proeven van VERMEER en van VAN HEUSDEN.

*Literatuur:* <sup>1</sup>A. K. M. NOYONS (1951) *Chemie en kliniek*, II, bl. 68. <sup>2</sup>H. G. K. WESTENBRINK (1942) *Practicum der physiologische chemie*, 2e druk, bl. 130.

Utrecht, 9 april 1956

J. J. ZOON  
A. HOVENKAMP  
L. H. JANSEN