

~~8644~~ 2-107
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CLUJ
Institutul de Chimie biologică. Director : Prof. Dr. P. Thomas

No. 437

ACȚIUNEA DOZELOR MICI DE FLORIZINĂ ASUPRA ELIMINĂRII AZOTULUI

(CERCETĂRI EXPERIMENTALE)



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ IN ZIUA DE 1929.

DE

MALEVANȚIA MARIA

CLUJ
INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
STRADA MEMORANDULUI 22.

1928.

FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CLUJ

Institutul de Chimie biologică, Director: Prof. Dr. P. Thomas

No. 437

ACȚIUNEA DOZELOR MICI DE FLORIZINĂ ASUPRA ELIMINĂRII AZOTULUI

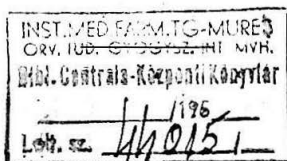
(CERCETĂRI EXPERIMENTALE)



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE..... 1929.

DE

MALEVANĂIA MARIA



24 MAY 2005

CLUJ

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL“

STRADA MEMORANDULUI 22.

1928.

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Decan : D-nul Prof. Dr. CORIOLAN TĂTARU.

Profesori :

Patologia generală și experimentală	D-l Dr	<i>Botez A. M.</i>
Bacteriologie (agr)	" "	<i>Baroni V.</i>
Istologia și embriologia umană	" "	<i>Drăgoiu I.</i>
Clinica infantilă	" "	<i>Gane T.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	<i>Grigoriu C.</i>
Istoria medicinei	" "	<i>Guiart I.</i>
Clinica Medicală	" "	<i>Hațieganu I.</i>
Clinica chirurgicală }	" "	<i>Iacobovici I.</i>
Medicina operatoare }		
Farmacologia și farmacognozia	" "	<i>Martinescu Gh.</i>
Clinica oftalmologică	" "	<i>Michail D.</i>
Clinica neurologică	" "	<i>Minea I.</i>
Medicina legală	" "	<i>Minovici N.</i>
Igienă și Igiena socială	" "	<i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	" "	<i>Negru D.</i>
Fiziologia umană	" "	<i>Nițescu I. I.</i>
Farmacie chimică și galenică	" "	<i>Pamfil Gh.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" "	<i>Papilian V.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	}	<i>Predescu-Rion I.</i>
Clinica stomatologică (supl.)		
Clinica dermato-venerică	" "	<i>Tătaru C.</i>
Clinica cailor urinare (agr.)	" "	<i>Țeposu E.</i>
Chimie biologică	" "	<i>Thomas P.</i>
Clinica psihiatrică	" "	<i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică	" "	<i>Vasiliiu T.</i>

JURIUL DE PROMOȚIUNE:

Președinte :	D-l Profesor Dr.	<i>Thomas P.</i>
Membri :	}	" " " <i>Botez M.</i>
		" " " <i>Grigoriu C.</i>
		" " " <i>Tătaru C.</i>
Supleant :	" Conf.	" <i>Goia.</i>

Mamei mele

și
Domnului
Prof. Dr. P. Thomas
închin această lucrare





Prefață.

În lucrarea de față încerc să aduc câteva contribuții la studiul „glucozuriei florizinice”, care a făcut obiectul a nenumărate cercetări, dar care totuși prezintă încă atâtea probleme nerezolvate.

Astfel e acea a transformării și eliminării substanțelor azotate care au o importanță așa de mare și care după literatură se vede că e departe de a fi clarificată.

Mulțumesc distinsului meu maestru D-lui Prof. Thomas că mi-a dat ocazia de a mă ocupa mai de aproape cu o problemă de felul acesta, având astfel posibilitatea de a mă pune la curent cu o serie de dozări și de metode foarte variate din care am putut scoate un profit mare, având în același timp satisfacția de a ajunge la rezultate din care se pot trage anumite concluziuni.

Deasemenea țin să mulțumesc foarte călduros D-lui profesor Thomas pentru bunăvoința cu care m'a primit în laborator, cât și pentru sprijinul moral și material din timpul ultimilor ani de studii.

D-lui Prof. Grigoriu aduc deosebite mulțumiri pentru prețiosul ajutor ce mi-a dat punându-mi la dispoziție cu multă bunăvoință bogatul material din clinica D-sale.

Drei Dr. Maria Sibi, șefa de lucrări a laboratorului de Biochimie, cele mai sincere mulțumiri pentru îndrumările și bunăvoința ce mi-a arătat în timpul de 2 ani cât am lucrat în laborator.

Drei Dr. Imas, asistenta a Institutului de Biochimie, vii mulțumiri pentru interesul ce a purtat față de această lucrare, cât și pentru prețioasa sa colaborare.

D-lui Popovici, șef de lucrări a Clinicii Ginecologice, profundă grațitudine.

Profesorilor mei le exprim cel mai profund sentiment de recunoștință, iar juriului meu de promoție omagiu respectos.

Lucrarea de față am împărțit-o în modul următor:

Introducere.

Proprietățile fizice, chimice și fiziologice ale florizinei.

Istoriei

Scopul și modul de procedare a lucrării.

Metodele analizelor întreprinse.

Partea experimentală.

Modul de eliminare a glucozei.

Debitul orar al urinei.

Eliminarea azotului total și ureei.

Eliminarea purinelor.

Creatina și creatinina.

Eliminarea amoniacului.

Cazurile observate.

Discuțiunile rezultatelor.

Dovezile în favoarea distrugerii substanțelor proteice.

Locul și modul de acțiune a florizinei.

Concluziuni.

Bibliografia.

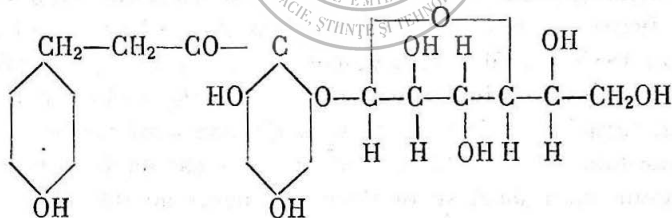
Introducere.

Florizina este un glucozid, descoperit în 1835 de Stas și Koninck care a extras-o din scoarța rădăcinei mărului. Ea se găsește în scoarța rădăcinei și în crengile diferiților pomi fructiferi: peri, meri și prune. Koninck a numit-o florizina ceea ce înseamnă: „φλοιος“ scoarță și „ρίζα“ rădăcina.

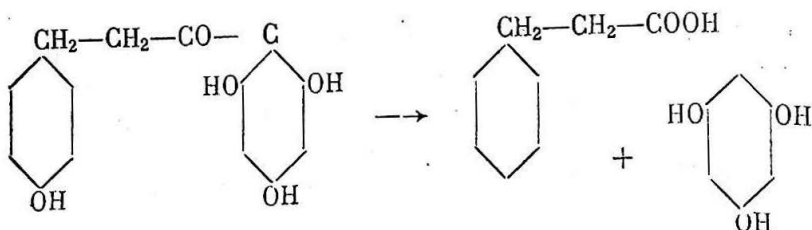
Proprietățile fizice, chimice și fiziologice ale florizinei.

Florizina e o substanță albă, cristalizată, care se topește la 108--109°. E foarte solubilă în apă caldă, mai puțin în cea rece. În alcali ca și în alcool e ușor solubilă.

Formula ei este:



Ea se compune dintr-o moleculă de acid floretic sau acid paraoxyfenilpropionic, o moleculă de floroglucină și una de glucoză. Prin acțiunea fermentului emulsina, florizina se dublează în floretină și glucoză, mai departe floretina dă o moleculă de acid floretic sau paraoxyfenilpropionic și o moleculă de floroglucină:



Fiind un derivat al floroglucinei, florizina dă o colorație roșie prin încălzire cu acid clorhidric și o soluție alcoolică de vanilină. Clorura ferică colorează soluția apoasă de florizină în violet închis.

Acțiunea cea mai interesantă a acestui produs este apariția glucosuriei asupra căreia vom vorbi mai mult.

Florizina administrată *per os* sau subcutanat exercită o acțiune toxică asupra rinichiului, dacă doza este destul de mare. S'a constatat la șoareci albi leziuni renale în focare circumscrise; deasemenea alterația epitelului cu bordură striate a tubilor contorți și degenerescența vitroasă a rinichiului. Aceasta acțiunea a fost semnalată deja în 1900 de Kossa.

În urmă lucrărilor lui Claude Bernard, s'a admis ca o axiomă, că fiecare glucosurie este precedată de o hiperglicemie. Și numai în 1885 Von Mering a descoperit că ingestia, sau injecția subcutanată de florizină determină la animale o glucosurie însemnată, fără hiperglicemie. Absența aceasta a hiperglicemiei a fost contestată de unii, trebuie să admitem că mărirea zahărului sanguin chiar dacă se produce este neînsemnată (Rathery). Alții vorbesc de o scădere a zahărului sanghin. Fischler insistă asupra acestei hipoglicemii florizinice semnalate deja în 1892 de către Minkowski.

În 1895—1896 Lépine și Klemperer observă deasemenea glucosurii fără hiperglicemii la om. În anii următori și până în prezent, mulți din autori au reînceput cercetările asupra glucosuriei florizinice. Aproape toți s'au ocupat exclusiv de „diabetul florizinic“, mecanismul glucosuriei, cauzele ei și acțiunea altor substanțe asupra ei. Von Mering însă a fost primul care

semnalase deja în 1888 că diabetul florizinic e întovărășit de o mărire a excreției azotului, care atinge după el 33% și mai mult.

Mai târziu (1890) Moritz și Prausnitz s'au ocupat foarte mult de diabetul florizinic. Până atunci autorii în general nu se ocupaseră sistematic de acțiunea florizinei asupra eliminării diferitelor substanțe și mai ales asupra eliminării substanțelor azotate. Ei au constatat că în diabetul florizinic ca și în diabetul pancreatic distrugerea substanțelor proteice este mărită. Această proprietate este mult mai mărită la animale în inaniție.

Distrugerea proteinelor este mai mică cu un regim de grăsimi și mult mai mică cu un regim de hidrați de carbon. Acești autori cred, că glucoza eliminată provine din substanțele proteice. Cremer și Ritter (1892) au cercetat în acelaș timp eliminarea azotului și zahărului la animale, care primeau zilnic o doză constantă de florizină. D fiind cantitatea glucozei și N cantitatea azotului eliminată, raportul D/N variază după ei între 2,3 și 3,2 în diabetul pancreatic, în cel florizinic s'a găsit raportul mai mare.

Lusk reîncepând lucrările autorilor precedenți găsește că raportul acesta este de 3,6—3,7.

Animalele, supuse unei acțiuni constante de florizină, elimină după un timp oarecare o cantitate constantă de glucoză. Dacă acum o substanță introdusă în alimentația lor mărește eliminarea glucozei, Lusk numește „extraglucoză“ excesul zahărului eliminat.

În caz când substanța alimentară e azotată, se constată că azotul total eliminat e mărit, ceea ce ar indica, că în acest caz „extraglucoza“ ca și surplusul de azot eliminat ar proveni din substanța proteică ingerată.

Stiles și Lusk (1903) studiază de asemenea utilizarea acizilor-aminați de către organismul animalelor. Făcând experiențele cu câini florizinați și dând acestora produse din digestia de carne, adică acizi-aminați, ei au constatat în acest caz o eliminare de „extraglucoză“, care făcea 40% din cantitatea de carne dată. Aceasta ar confirma părerea că zahărul se poate forma pe contul proteinelor. Knopf (1903) a dat la un câine, care primea zilnic trei injecții de florizină, 50 gr. de asparagină. Când

asparagina a fost rezorbită, s'a calculat formarea de 20,55 gr. de glucoză pe contul asparaginei.

Halsey (1904) ajunge la concluzia că la câini florizinați leucina nu se transformă în zahăr, pe când Lusk (1908) găsește că 20 gr. de acid glutamic ingerat dă 13 gr. 5 de glucoză. Într-o a doua experiență, Lusk constată la câinii florizinați, că acidul glutamic injectat intravenos se transformă în glucoză : 5 gr. de acid glutamic măresc eliminarea zahărului aproape cu 3,38 gr. Este inutil de a cita aici publicațiunile lui Baer, Blum, Glasner și Pick (1907—1908) asupra utilizării acizilor-aminați de către animale florizinate, căci n'au nici o valoare.

Höckendorf (1909) constată că *dl*-alanină dă o ușoară mărire a zahărului eliminat. Eliminarea azotului deasemenea e mărită.

Dakin (1913) injectează subcutanat la câinii florizinați diferiți acizi-aminați ca, serina, cysteina, ornitina, sau arginina și constată mărirea zahărului eliminat; pe când injectând valină, leucină, lysină, histidină, fenilalanină sau triptofan constată că acestea acționează foarte puțin sau deloc.

Reese în general din aceste cercetări, că organismul animalelor florizinate are proprietatea de a utiliza unii din acizii aminați, pentru a forma glucoza, care apare în urina.

Aceiaș constatare atât de interesantă se găsește de asemenea în lucrările întreprinse de diverși fiziologi pentru a determina acțiunea florizinei asupra schimburilor de energie. Deja în 1902 Rubner constatase că administrarea de florizină mărește cantitatea de căldură degajată de organism. Mai târziu Zuntz constată o mărire a utilizării oxigenului, care atinge în medie 8,5 % în experiențele sale. Belak (1912) confirmă acest rezultat și indică că mărirea cantității de oxigen utilizată e datorită în parte unei măriri a travaliului rinichilor și în parte mărirei travaliului altor organe.

Cercetarea cea mai recentă și cea mai importantă în această direcție este cea a lui Hări și Aszodi (1918), cari studiază influența florizinei asupra schimburilor de energie.

Dăm mai jos din lucrările lor câteva date, care sunt foarte demonstrative.

Șobolani		N. total			glucoza eliminată
greutatea animalelor	florizina injecată	înainte de inj.	după injecția		
			I zi	a II zi	
163 gr.	75 mgr.	0.075 gr.	—	0.188 gr.	0.39 gr.
132 „	10 „	0.095 „	0.131 gr.	0.281 „	0.48 „
133 „	20 „	0.081 „	0.166 „	0.117 „	0.33 „
<i>Câini</i>					
6.760 gr.	300 mgr.	1.60 gr.	2.40 gr.	3.37 gr.	10.6 gr.
6.630 „	300 „	2.09 „	4.10 „	3.58 „	9.0 „
6.420 „	300 „	1.29 „	2.36 „	1.56 „	4.8 „

După cum se vede, aceste cifre arată bine intensitatea eliminării azotului a cărei mărire atinge până la 200% la șobolani și poate depăși 100% la câini.

Este deci logic de a conchide că eliminarea glucozei este în raport cu distrugerile substanțelor proteice.

După noi această concluzie pare a fi cât se poate de sigură. Din contra nu se poate accepta concluziile cercetărilor lui Chabanier și Onell, pentru cari acțiunea florizinei constă numai în scoborârea „pragului de eliminare“ a glucozei preexistente în sânge. În adevăr, experiențele autorilor francezi Chabanier și Onell ne par criticabile, din pricină, că urina studiată a fost recoltată în timp foarte scurt — numai peste $\frac{1}{2}$ de oră după injecția de florizină și că pe de altă parte, cantitatea injectată a fost destul de mare (25 miligr.)

Rezultatul acestor metode defectuoase a fost, că volumul calculat la 24 de ore a apărut diminuat în unele cazuri de 40—65% pe când noi am constatat în multe cazuri după injecția de florizină o mărire evidentă a debitului urinar. Oricare ar fi valoarea acestei lucrări, Ambard bázându-se pe ea ajunge la concluzia că glucozuria florizinică este datorită numai scoborârei „pragului de eliminare“ a glucozei. Chabanier și Onell afirmă că injecția de florizină nu modifică constanta ureo-secretorie a lui Ambard, deși în 6 experiențe citate de ei, 3 indică o diminuare mai mult sau mai puțin marcată.

În raport cu eliminarea compurilor azotate sub influența florizinei, putem cita încă cercetările lui Underhill și a colaboratorilor săi, cari au găsit, că metabolismul anormal a zahari-

delor e legat de o acidoză, în urma căreia apare creatină în urină. Administrarea de alcali suprimă în general această creatinurie. La animale florizinate deasemenea se observă o acidoză, caracterizată printr'o creatinurie.

După Underhill și Baumann creatinuria câinelor florizinați nu este suprimată prin administrarea alcalilor. Experiențele noastre făcute cu mici cantități de florizină nu confirmă mărirea creatinei la om. Cum se știe, în cursul boalelor care turbură glicogenia hepatică, creatina trece în urină. Se admite deasemenea că ficatul produce transformarea creatinei în creatinină. În experiențele lui Underhill, e posibil că dozele ridicate de florizină, date la animale, produc fenomenele de intoxicație, care se repercută asupra ficatului.

Scopul și modul de procedare a lucrării.

Din ansamblul lucrărilor publicate, asupra cărora am făcut un rezumat, pare deci că glucoza, găsită în urină, după administrarea florizinei e de origine proteică. În acest caz glucoza trebuie să fie întovărășită de o mărire a azotului total eliminat. Se pare că acest fapt nu este admis de toată lumea, fiindcă Ambard și elevul său consideră glicosturia florizinică, ca o glicosurie prin scoborîrea „pragului de eliminare“. Rathery pare a fi de aceeaș părere.

Cu alte cuvinte glucoza găsită în urină nu provine pentru ei din substanța proteică, ci ar fi glucoza sanguină, care ar trece în urină în urmă scoborîrei „pragului de eliminare“. Pe de altă parte, trebuie să avem ceva îndoială asupra valorii experiențelor, acestea fiind făcute cu animale intoxicate prin doze repetate și ridicate de florizină. În adevăr, aceasta substanță, după cum am văzut, produce distrugerea epiteliului striat a tubilor contorți.

Ceeace ne arată bine neprecisiunea, care domnește în această chestiune este pasagiul următor al lui Rathery¹:

L'urée, l'azote total, les phosphates ne sont pas modifiés, mais si on prolonge les injections, les troubles du métabolisme général résultant de l'excrétion de sucre déterminent une aug-

¹) „La glycémie phlorizique“ în Roger, *Traité de Physiologie*, t. 3, p. 633.

mentation de l'excrétion azotée et les modifications urinaires qu'on retrouve dans le jeûne hydrocarboné“.

Pentru acest motiv noi am întrebuințat dozele cele mai mici de florizină, care au putut provoca apariția unei glucosurii la om. Astfel am făcut o singură injecție, uneori două la interval de 24 de ore, fiecare injecție fiind de 5—10 miligr. de florizină. Aceasta cantitate mică nu poate produce turburări serioase nici alterațiuni permanente a rinichiului, sau a ficatului.

Am căutat dacă aceste doze produc o modificare a debitului orar al urinei, a ureei, a azotului total și a raportului azoturic. Deasemenea am căutat să stabilim variațiunile diverselor substanțe azotate din urină. Ni s'a părut că rezultatele analizelor făcute în aceste condițiuni permit să alegem între diferitele teorii emise mult mai sigur decât rezultatele analizelor făcute cu animale intoxicate.

Toate experiențele noastre au fost produse la bolnave din Clinica Ginecologică din Cluj. În alegerea bolnavelor am căutat totdeauna, să avem bolnave cu starea generală bună: bolnave — de mult operate, în convalescență, sau cu afecțiuni benigne. În fiecare caz înainte de experiență am recoltat urina din 24 de ore, făcând o analiză completă și determinând debitul ureei și raportul azoturic. În cea mai mare parte a cazurilor, am recoltat urina după injecția de florizină în două porțiuni: una după 6 ore și a doua după 24 de ore. Cu urina obținută după injecție, am făcut aceleaș analize ca și înainte de injecție comparând apoi rezultatele.

Trebue să adăogăm că bolnavele erau în general de mult la un regim sărac în substanțe azotate, cece explică cantitatea așa de mică a azotului și a ureei eliminate. Unele din bolnave însă au căpătat în timpul experiențelor un regim mixt, destul de bogat în substanțe proteice (observațiile: I, II, III, IV, VI, VIII, IX).

Metodele analizelor întrebuințate.

Dozarea ureei a fost făcută după metoda lui Ambard, servindu-ne pentru calcul de cantitatea de N dată de o soluție titrată de uree, ce are 2 gr. la 100.

De exemplu dacă 1 cm³ de uree (2%) degajă 8,4 N și 1 cm³ de urină degajă 7 cm³ N. atunci avem:

$$\begin{array}{r} 0,02 \text{ uree} - 8,4 \text{ N.} \\ x - - 7,0 \text{ N.} \\ \hline x = \frac{0,02 \cdot 7}{8,4} \end{array}$$

Bazele purice au fost făcute după metoda Haycraft, modificată de Denigès, adică întrebuițând soluția argento-magneșiană în exces pentru a precipita bazele purice sub forma combinațiilor argento-magneșiene. După separarea precipitatului titrăm excesul de NO₃ Ag din soluție, adăogând o soluție de CNK și retrând cu NO₃ Ag.

Cantitatea totală a bazelor purice (calculată sub forma de ac. uric) este dată în grame la litru prin formulă :

$$n \times 0,0168 \times \frac{1000}{80} = n \times 0,21,$$

adică înmulțim numărul cm³ aflați de NO₃ Ag cu 0,21.

Creatinina a fost dozată prin metoda colorimetrică a lui Jaffé, bazată pe proprietatea ce o are sol. de creatinină de a lua colorația roșie sub acțiunea acidului picric și a soluției de sodă. În acest procedeu soluția cercetată se compară la colorimetru cu soluția tip de bicromat de K, care conține 24 gr. 54 de sare la 1 litru de apă și care are aceeași colorația pe care o ia 0,010 gr. de creatinină disolvată în 10 cm³ de apă destilată sub acțiunea ac. picric și hidratului de Na 10%.

Creatina. Se dozează prin dublă dozarea a creatininei, compărând rezultatele obținute. Pentru aceasta se pune urina cu HCl normal într'un balon, la care e adaptat un refringerent, pe o baie marină timp de 3 ore și jumătate. Pe urmă se neutralizează cu NaOH normal și se varsă lichidul într'o fiolă jaujată de 100 cm³ procedând pentru dozare ca și înainte pentru creatinină.

Dozarea amoniacului a fost făcută după metoda lui Sörensen-Mestrezăt. Pentru metoda aceasta ne servim de un tip, în care întră formol 35—40% neutralizat, apă destilată și o soluție de NaOH, care în prezența fenolftaleinei colorează lichidul

în roz. Pentru ca să facem dozarea amoniacului, diluăm urina cu apă destilată, punem NaOH până la nuanța roz, adăogăm formaldehida neutralizată și facem dozarea cu NaOH $n/10$ până când obținem nuanța pe care o are soluția tip.

Azotul total a fost făcut după o modificare a metodei Kjeldahl.

Se ia 5 cm³ de urină + 10 cm³ de H₂ SO₄ + o picătură de mercur, se pune totul într'un balon și se încălzește până la decolorare. Lichidul obținut se diluează cu puțină apă și se precipită mercurul. Pentru a efectua aceasta precipitare ne-am servit de hypofosfit de Na, după o indicare a lui Maquenne. Se pune 1—2 gr. de sare și se obține un precipitat negru (mercur metalic). Dacă lichidul este rece această reducere e lentă, atunci trebuie să-l încălzim.

Pe urmă lichidul se răcește, se adăogă 2 picături de fenoltaleină și se neutralizează cu NaOH 44 %, până când lichidul devine ușor roz. Il transvazăm apoi într'un balon jăuajat de o sută și complectăm cu apă până la 100 cm³. Intrebuințăm 10 cm³ din acest lichid, care corespunde la 1 cm³ de urină. Mai departe procedăm ca și pentru uree, adică tratăm lichidul obținut cu hipobromit de Na, în ureometrul lui Ambard. Am găsit de ex. 7.8 cm³ de N; calculăm întâiu azotul sub forma de uree și pe urmă numai azotul total.

$$\begin{array}{r} ,02 \text{ uree} - 8,4 \text{ N.} \\ - 7,8 \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,02 \times 7,8}{8,4} = 18 \text{ gr. } 57 \text{ uree la litru.}$$

$$15 \text{ uree} - 7 \text{ N.}$$

$$18,57 - x$$

$$x = \frac{7 \times 18,57}{15} = 8 \text{ gr. } 66 \text{ N}$$

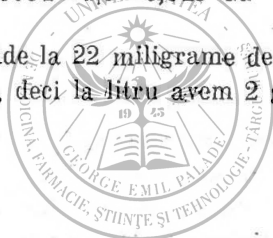
Metoda aceasta a fost comparată cu metoda prin destilarea amoniacului și cifrele obținute corespund exact. Metoda prin distilare amoniacului fiind făcută astfel: după ce mercurul a fost precipitat prin hypofosfit de Na, se adăogă apă, aducând volumul la 200 cm³ pe urmă 40 cm³ de Na OH 36 B., se adaptează balonul la un refrigerent și se distilă. Dozarea amoniacului se face cu H₂ SO₄ normal în prezența heliantinei, până când se obține nuanța roz, care perzistă. Dacă H₂ SO₄ e exact normal, fiecare cm³ corespunde la 0 gr. 0028 de azot.

Dozarea zahărului s'a făcut după metoda Bertrand. Am luat 10 cm³ de urină defecată cu acetat de Pb, am adăugat 20 cm³ sol. Fehling I și 20 cm³ Fehling II, am fiert 3 minute, am filtrat pe un filtru de asbest și oxidul de Cu, depus sub forma unui precipitat roșu, l'am disolvat în licoarea ferică.

Titraea am făcut-o cu MnO₄K până când lichidul î-și schimbă culoarea în roz. Numărul de centimetrii cubi de KMnO₄ întrebuințați multiplicat cu titru soluției dă cantitatea de cupru precipitat. Tabela lui Bertrand permite de a transforma acesta în glucoză.

$$\begin{array}{r}
 \text{Am întrebuințat de ex } 4,3 \text{ cm}^3 \text{ de Mn O}_4 \text{ K} \\
 1 \text{ cm}^3 \text{ de Mn O}_4 \text{ K} \text{ — conține } 0,010034 \text{ Cu} \\
 \hline
 4,3 \text{ cm}^3 \qquad \qquad \qquad \text{—} \qquad \qquad \qquad x \\
 \hline
 x = 0,010034 \times 4,3 = 0,043 \text{ Cu}
 \end{array}$$

0,043 gr. Cu corespunde la 22 miligrame de glucoză, care se găsește în 10 cm³ urină, deci la litru avem 2 gr. 2 glucoză.



Partea experimentală.

Glicozuria florizinică este variabilă după condițiuni. Nu toate spețele de animale sunt egal de sensibile. Astfel se știe că iepurele este mai puțin sensibil decât câinele și acesta mai puțin sensibil decât omul. Trebuie 1 otg. de florizină pentru 1 kg. de animal, pe când doza de 5 miligr. este suficientă pentru om. S'a observat că atunci când injecția se repetă după câteva zile de interval, glicozuria după aceasta a doua injecție este mai mare. Calea de introducere are o influență manifestă. Injecția subcutanată dă cele mai bune rezultate. În cece privește durata acțiunii, aceasta variază și ea foarte mult la diversele animale experimentate. Astfel la iepure durată acțiunii e de 7 ore (Lusk). Injecțiile transcutanate și intraperitoneale de 0,02—0,05 gr. de florizină la broască, produc glicozurii foarte mari, cari durează 9—10 zile după injecție (Pollák). Acțiunea florizinei la animalele cu sânge rece este de o durată mai lungă decât la homeoterme, probabil din cauza rezorbțiunii și eliminării mai lente.

Cercetările lui Erlandsen au arătat că maximum de apariție a glucozei după injecția subcutanată de florizină este în ora a 2, iar după 7 ore glucoza dispăre aproape complet din urină.

Acțiunea dozelor slabe de florizină. Modul de eliminare a glucozei.

Experiențele noastre făcute la om cu 5 miligr. de florizină, injectate subcutanat, au arătat că maximum de eliminare a glucozei e în ora I după injecția, în ora 2 cantitatea zahărului este totdeauna mai mică și după 3 ore zahărul este în general dispărut din urină.

Mai jos dăm câteva cifre asupra cantității de glucoză, eliminate după injecția de florizină.

No observ.	ora I	ora II	ora III	ora IV
XII	0 gr. 432	urme	0	0
XIII	0 gr. 375	urme	0	0
XIV	0 gr. 760	0 gr. 26	0	0
XV	0 gr. 580	0 gr. 34	urme	0

Debitul orar al urinei.

Rathery și diferiți autori au indicat că în mod general florizina determină numai o glicosurie, fără a modifica celelalte elemente din urină, producând doar o ușoară mărire a diurezei. Din acest din urmă punct de vedere, am căutat dacă dozele mici de florizină, întrebuintate de noi, au modificat volumul urinei eliminate. Pentru aceasta, am măsurat debitul orar mijlociu în 24 de ore, înainte de injecția de florizină și apoi în 6 ore după injecție, precum și în cele 18 ore ce urmează și am căpătat rezultatele următoare:

Debitul orar al urinei.

Numele bolnavilor	24 ore înainte de inj.	6 ore după inj.	18 ore următoare
R. M.	49 cm ³ .	60 cm ³ .	27,7 cm ³ .
F. R.	38,7 —	41, —	38, —
C. E.	71,6 —	94, —	72, —
G. I.	28,0 —	50, —	39, —
S. M.	38,5 —	49,5 —	28, —
A. E.	25, —	50, —	25, —
T. A.	35, —	41, —	25, —
G. M.	37,5 —	75, —	23, =
K. I.	51, —	71, —	27,7 —
M. I.	27, —	40, =	"
B. I.	31, —	58, —	"

După cum se vede, afară de observația doua F. R., toate celelalte (10) arată mărirea foarte marcată debitului orar al urinei.

Numai 3 observațiuni ne-au arătat o diminuare a debitului urinar cu o concentrație mărită a elementelor urinei.

Eliminarea azotului total și ureei.

Am constatat că în cea mai mare parte din cazurile observate, injecția subcutanată de florizină (5 miligr.) a fost urmată de o mărire a cantității de uree și a cantității de azot total eliminat. În acelaș timp coeficientul azoturistic (raportul între azotul ureei și azotul total) a fost ridicat, ceea ce înseamnă că mărirea substanțelor azotate eliminate este reprezentată în cea mai mare parte prin uree.

Dacă se determină în acelaș timp raportul glucozei eliminate la azotul total eliminat în surplus, se constată că acest raport variază între 1.24—4.70. Această valoare este în concordanță cu ipoteza distrugerii materiilor proteice. În adevăr, o parte din acizii aminați, proveniți din materiile proteice, se transformă în glucoză și amoniacul, care provine din dezaminare, este transformat în uree, ceea ce explică mărirea raportului azoturistic ce a fost observată.

Ca exemplu dăm următoarele cifre:

Observațiile	II gr.	III gr.	IV gr.	V gr.	VI gr.	VII gr.
mărirea ureei după injecție.	4,69	1,91	2,95	0,40	1,48	0,76
mărirea N total.	1,36	0,52	1,26	0,24	0,45	0,18
glucoza eliminată.	1,69	1,33	0,54	1,13	1,67	—
raportul $\frac{G}{N}$	1,24	2,56	2,34	4,70	3,71	—
$\frac{N \text{ ureei}}{N \text{ total}}$ înainte de injecție	81,7	88,6	91,2	79,9	85,4	87,9
— după injecție	94,2	94,0	94,4	84,0	92,0	92,1

Deși variațiile individuale sunt așa de mari și deși mărirea ureei eliminate variază în limite foarte mari, se observă totdeauna mărirea raportului azoturistic. Pentru o ușoară mărire a ureei în observ. V, se observă în acelaș timp și o valoare mică a raportului azoturistic. E vorba în acest caz de o femeie, care are probabil o insuficiență hepatică cum se poate presupune din valoarea acestui raport (79.9%).

Ultima observație indicată în acest tablou nu este completă din pricina pierderii urinei, care n'a putut fi evitată.

Totuși am căutat să determinăm volumul pierdut cât mai precis și am ținut seama de el pentru calcul. E vorba în acest

caz de o mărire a eliminării de uree și de azot total ca și în celelalte observațiuni precum și de raportul azoturic sub acțiunea florizinei.

Două din observațiunile noastre, pentru care am putut să obținem analize de urină complete nu pot fi puse cu celelalte la un loc, fiindcă ele arată o diminuare aparentă a eliminării de uree și de azot total în timp de 24 de ore, după injecție; în acelaș timp raportul azoturic are tendința de a se scobori. Dacă nu ținem seama numai de aceasta, putem conchide că injecția florizinei produce o diminuare a azotului eliminat mai cu seamă sub formă de uree.

Aici dăm cifrele corespunzătoare:

Observația	VIII	IX
Uree la litru înainte de inj.	27.42	15.60
— — 6 ore după inj.	10.80	8.78
— — 18 ore următoare	20.16	15.60
Diminuarea ureei în 24 ore	4.27	3.70
— N total —	1.23	2.07
Raportul azot. înainte inj.	95	89
— — 6 ore după	78.5	85.7
— — 18 următoare	85.5	86.5

Se vede imediat că după injecția de florizină urina este mai puțin concentrată în uree, deși există mărirea debitului orar. Pe de altă parte diminuarea raportului azoturic indică că celelalte substanțe azotate sunt reținute în mod mai puțin marcat decât urea.

Totul se petrece ca și cum ar fi un obstacol în eliminarea ureei. Diminuarea constatată nu este probabil reală și dacă am recolta urina într'un interval de timp mai lung, de ex. 36—48 ore, probabil că nu am găsi o diminuare, poate chiar am găsi o mărire a cantității de uree.

Nu știm la ce să atribuim acest fapt, e vorba poate de o diminuare a permeabilității renale pentru uree sub acțiunea florizinei. Se poate că indivizii despre care e vorba aveau o alterațiune a funcțiunei lor renale, care nu poate fi pusă în evidență decât sub acțiunea florizinei.

Eliminarea purinelor.

Observația I ne-a arătat că eliminarea cantității totale a purinelor din 24 de ore înainte de injecția de florizină, care era de 0 gr. 495, s'a ridicat după injecție la 0 gr. 672, ceea ce reprezintă o mărire de 0 gr. 177 adică, aproape 36%.

Totuș nu putem afirma că această acțiune a florizinei asupra eliminării purinelor este absolut constantă. În adevăr, într'una din observațiunile făcute de noi, cantitatea purinelor eliminate în 24 de ore înainte și după injecție nu este schimbată; în alta ea este chiar diminuată. Pentru a verifica dacă eliminarea purinelor se mărește sub acțiunea florizinei noi am cercetat la alți doi indivizi, cantitatea purinelor eliminată în 6 ore înainte și 6 ore după injecție, adică în timpul în care florizina are acțiunea cea mai marcată. Am constatat că într'un caz aceasta mărire a ajuns 6%, în celălalt 32%.

Dăm mai jos cantitatea purinelor raportate la 24 de ore înainte și după injecție:

Numele bolnavelor	înainte de inj.	după inj.	mărire la sută
S. M.	0,495	0,672	35,7
P. D.	0,51	0,50	—
G. I.	0,295	0,261	—
M. I.	0,45	0,48	6
B. I.	0,44	0,56	32

Nu credem că ar fi posibil să se tragă concluzii definitive din aceste câteva observațiuni. Totuș putem spune că e posibil, ca florizina să mărească distrugerea nucleo-proteidelor precum și a proteinelor simple; deasemenea e posibil, ca mărirea observată e datorită unei acțiuni speciale a florizinei asupra epiteliului tubilor contorți, prin care se face probabil eliminare purinelor.

Noi știm deja prin frumoasă descoperire a D-lui Prof. Thomas și D-rei Dr. Imas, că pentozele exercită o acțiune renală de acest fel.

Creatina și creatinina.

Tot în relație cu eliminarea azotului am căutat să verificăm, dacă florizina provoacă o eliminare a creatinei, după cum a indicat-o Underhill. În acest scop, am injectat la o femeie o doză de florizină, care a fost puțin mai mare (10 miligr) și am stabilit printr'o analiză foarte complectă (observ. X) repartiția azotului înainte și după injecție.

Această experiență este demonstrativă fiindcă urina a putut fi culeasă în condițiuni foarte exacte și corespondența cifrelor obținute e riguroasă.

Bilanțul azotului.

	N		N		Variațiune de N.
	înainte de inj.	corespunz.	după inj.	corespunz.	
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
urea	11.328	5.286	16.034	7.482	+ 2.196
purinele	0.295	0.098	0.261	0.087	- 0.011
creatinina	0.656	0.244	0.856	0.318	+ 0.074
creatina ¹⁾	0.054	0.020	0.047	0.017	- 0.003
N nedozat	—	0.182	—	0.186	+ 0.004
N total	—	5.830	—	8.050	+ 2.260

Cum se vede din datele de mai sus, mărirea ureei și a azotului total este foarte marcată. Raportul azoturic se ridică de la 90,6 până la 93,2, arătând că eliminarea ureei este aceea care se mărește cel mai mult. Pe de altă parte, se constată că eliminarea purinelor nu este sensibil schimbată, contrar presupunerii noastre, pe când eliminarea creatininei s'a mărit, iar aceea a creatinei este ușor diminuată. Azotul nedozat, care cuprinde azotul acizilor-aminați și azotul amoniacal (pe lângă substanțele necunoscute încă) s'a mărit foarte ușor.

Este de remarcat că mărirea constatată a azotului eliminat este datorită ureei și creatininei. În ceea ce privește urea observațiunile precedente ne-au arătat deja că florizina favorizează în general eliminarea ei. Cât privește creatinina observațiunea noastră este aici în acord cu lucrările lui Underhill, pentru care diabetul florizinic este întovărășit de creatinuria. Se poate că în

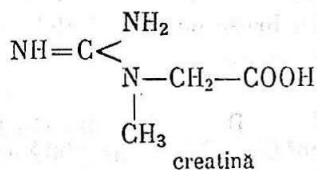
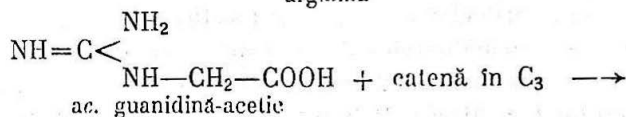
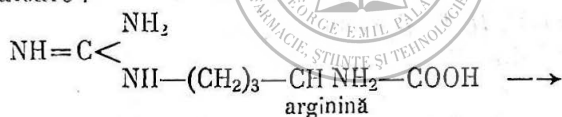
¹⁾ Calculată în creatinină.

aceste ultime experiențe dozele ridicate de florizină, injectate la animale să fi produs prin acțiunea lor toxică asupra ficatului inhibiția funcțiunii creatininogene a acestui organ. Dacă este așa fenomenul provocat prin florizina este o supraproducere de creatină.

În experiențele noastre ficatul ne fiind atins prin dozele slabe de florizină întrebuințată, aceasta creatină este transformată în creatinină, care apare în urină.

În cazuri destul de rari, raportul azotic descrește după injecția de florizină și este probabil că creatininuria observată de noi contribuie la această scoborîre. Asupra originii creatininuriei florizinice (sau creatinuriei lui Underhill) este greu de a se pronunța. Însă din pricina distrugerii proteinelor provocate prin florizină e posibil ca arginina, care formează o parte destul de notabilă a acestor proteine să va fi sursa creatinei eliminate.

Trebue să avem atunci în loc de descompunerea argininei în uree și ornithină cum ea este produsă prin arginază, reacția următoare :



Eliminarea amoniacului.

În scopul de a ne asigura că doza de florizină întrebuințată de noi nu a produs turburări în funcțiunile ficatului și mai ales în funcțiunea ureopoetică, am determinat prin dozarea directă cantitatea de amoniac eliminată la o bolnavă înainte și după injecția de 10 miligr. de florizină.

Am constatat mărirea concentrației urinei în amoniac după injecția de florizină și mărirea cantității totale de amoniac eliminat. În cazul observat această mărire ajunge 26%.

Însă, de oarece cantitățile de amoniac, găsite atât înainte cât și după injecție (0,5 înainte de injecție și 0,6 după injecție) sunt inferioare cantității de NH_3 eliminate în mod normal, desigur că nu poate fi vorba de o acțiune inhibitoare a florizinei asupra transformării amoniacului prin ficat, mai ales că am constatat totdeauna o mărire în eliminarea ureei.

Este mult mai probabil că amoniacul găsit corespunde unei ușoare acidoze. În adevăr, noi știm din cercetările lui Underhill și Baumann că la animalele florizinate apare o acidoză, care după acești autori este în legătură cu creatinuria. E necesar însă să facem experiențe noi pentru a determina influența florizinei asupra eliminării amoniacului.

Ne mulțumim de a expune chestiunea fără a o rezolvi pentru moment.

Cazurile observate.

Urina după injecția de florizină se strânge în 3 porțiuni, pe care le notăm cu C, D, E; și avem:

- A — urina din 24 de ore înainte de injecție.
- B — — primelor 6 ore înainte de injecție.
- C — — primelor 3 ore după injecție.
- D — — următoarelor 3 ore după injecție.
- E — — ultimelor 12 ore după injecție.

Observația I. S. Maria. Bolnavă în vârstă de 35 ani. Maladia actuală datează de 14 zile; a deputat brusc cu dureri abdominale în ambele fose iliace. Dg. paraperimetrită.

Analiza urinei :

	A	B	C	D	E	B+C+D+E
Volum	925 cm ³	360 cm ³	235 cm ³	62 cm ³	305 cm ³	962 cm ³ .
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	
Urea la litru	19,48	18,46	16,92	22,56	29,74	—
Urea totală	17,99	6,64	3,97	1,39	7,54	19,54
N. din uree	8,33	3,10	1,85	0,65	3,52	—
N Total	9,72	3,52	2,079	0,71	4,44	10,74
purină la litru	0,546	0,798	0,84	0,75	0,79	—
purine totală	0,495	0,280	0,190	0,046	0,240	0,756
Raport azoturie	85,7	88	88,9	91,5	77	—
Debit orar. cm ³	38,5	60	78,3	20,6	25,4	—

În observațiile următoare (afară de observ. XII, XIII, XIV, și XV) am făcut analizele în care :

A reprezintă urina din 24 de ore, recoltată înainte de injecție.

B reprezintă urina din 6 ore după injecția de 5 miligr. de florizină.

C reprezintă urina din cele 18 ore ce urmează.

B + C : calculul analizei fracțiunilor B și C unite împreună.

Observația II. R. Maria. Bolnavă în vârstă de 36 ani. În antecedente nimic important.

Dg. salpingo-ovarită bilaterală.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum	1180 cm ³	360 cm ³	500 cm ³	860 cm ³
Urea la litru	13,84 gr.	16,40 gr.	30,24 gr.	— gr.
„ totală	16,33	5,90	15,12	21,02
N din ureia	7,62	2,75	7,05	9,80
N total	9,31	3,185	7,49	10,67
Raport azoturie	81,7	86,3	94,2	—
Debit orar	49 cm ³	60 cm ³	27,7 cm ³	—
Glucoză	0	1 gr. 69	0	1,69

Observația III. T. Rozalia. Bolnavă în vârstă de 29 ani. Maladia actuală datează de o săptămână ; de atunci bolnava se plânge de dureri în lombe, fosele iliace dr. și metroragii.

Dg. Uterul în anteversie, flexie ușor mărit.

Analiza urinei :

	A	B	C	B + C
Volum	930 cm ³	250 cm ³	690 cm ³	940 cm ³
Urea la litru	19,02 gr.	15,12 gr.	22,92 gr.	— gr.
— totală	17,68	3,78	15,81	19,59
N din uree	8,25	1,76	7,35	9,14
N total (sub forma de uree)	21,46	17,06	24,38	—
N total	9,31	1,998	7,84	9,82
Raport azoturie	88,6	88,5	94,0	—
Debit orar	38,7 cm ³	41 cm ³	38 cm ³	—
Glucosa	0	1 gr. 33	0	1 gr. 33
raport $\frac{G.}{N.}$	—	—	—	2,56

Observația IV. P. Maria. Bolnavă în vârstă de 30 ani. Maladia actuală datează de 1927, când în urma nașterii unui copil capătă febra puerperală. În ultimul timp simte dureri f. pronunțate în fose și lombe. Dg. Parametrita cronică.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum	800 cm ³	150 cm ³	600 cm ³	750 cm ³
	gr.	gr.	gr.	
Urea la litru	19.52	24.38	24.86	—
— totală	15.61	3.65	14.91	18.56
N din uree	7.28	1.70	6.95	8.64
N total	7.93	1.87	7.37	9.24
Raport azoturic	91.2	90.6	94.4	—
Debit orar	33 cm ³	25 cm ³	33 cm ³	—
Gluczoza	0	0.54	0	0.54
Raport $\frac{G}{N}$	—	—	—	2.34

Observația V. C. Elena. Bolnavă în vârstă de 24 ani. Antecedente hereditare fără importanță. Ant. personale : bolnava a suferit de febră tifoidă acum 7 ani. Dg. Uterul în retroflexie ușor fixat — tumori anexiale bilaterale, prolabate în Douglas.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum	1720 cm ³	567 cm ³	1300 cm ³	1867 cm ³
	gr.	gr.	gr.	gr.
Urea la litru	7.80	7.80	7.30	—
— totală	13.41	4.32	9.49	13.81
N din uree	6.258	2.58	4.43	6.466
N total	7.82	2.45	5.614	8.064
Raport azoturic	79.9	78.9	84.0	—
Debit orar	71.6 cm ³	94 cm ³	72 cm ³	—
Gluczoza	0	1.128	0	1.128
Raport $\frac{G}{N}$	—	—	—	4.70

Observația VI. T. Ana. Bolnavă în vârstă de 32 ani. În antecedente febra tifoidă și gripă. Dg. parametrita post.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum	850 cm. ³	250 cm. ³	550 cm. ³	800 cm. ³
	gr.	gr.	gr.	gr.
Urea la litru	17.06	14.62	22.42	—
— totală	14.50	3.65	12.33	15.98
N din uree	6.76	1.70	5.75	7.45
N total	7.93	1.87	6.51	8.38
Raport azoturic	85.2	92	88.4	—
Debit orar	35 cm. ³	41 cm. ³	30.5	—
Gluczoza	0	1.67	0	1.67
Raport $\frac{G}{N}$	—	—	—	3.71

Observația VII. K. Ilona. Bolnavă în vârstă de 24 ani. De un an are dureri în regiuni lombare și fosele iliace, mai ales în stângă. Dg. Tumori anexiale, bilaterale.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum ¹⁾	1220 cm. ³	425 cm. ³	700 cm. ³	1125 cm. ³
	gr.	gr.	gr.	gr.
Urea la litru	14.14	10.24	19.50	—
— totală	17.25	4.35	13.65	18.00
N din uree	8.05	2.03	6.37	8.37
N total	9.149	2.41	6.92	3.33
Raport azoturic	87.9	84.0	92.1	—
Debit orar	50,8 cm. ³	70,8 cm. ³	38,8 cm. ³	—
Gluczoza	0	1 gr. 99	0	1 gr. 99

Observația VIII. A. Elena. Bolnavă în etate de 39 ani — cardiacă. In antecedente malară. Dg. med. : Emfizem pulmonar. Dg. gin. Tumori ovariane bilaterale.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum	605 cm. ³	300 cm. ³	450 cm. ³	750 cm. ³
	gr.	gr.	gr.	gr.
Urea la litru	27,42	10,80	20,16	—
— totală	16,58	3,24	9,07	12,31
N din uree	7,70	1,51	4,23	5,74
N total	8,09	1,92	4,95	6,87
Raport azoturic	95,0	78,5	85,5	—
Debit orar	25,2 cm. ³	50 cm. ³	25 cm. ³	—

¹⁾ O parte din fracțiunea C fiind pierdută, noi am evaluat cât se poate de exact acest volum.

Observația IX. G. Maria. Bolnavă în vârstă de 25 ani. Maladia actuală datează de un an. Bolnava prezintă dureri în lombe și fosele iliace, cari s'au accentuat în ultimul timp. Dg. Uterul în anteversie; în fosa il. dr. se simte o tumoare difuză.

Analiza urinei :

	A	B	C	B+C
Volum	900 cm ³	450 cm ³	410 cm ³	860 cm ³
	gr.	gr.	gr.	
Ureia la litru	15.60	8.78	15.60	—
— totală	14.04	3.95	6.39	10.34
N din uree	6.55	1.84	2.98	4.82
N total	7.57	2.15	3.35	5.59
Raport azoturie	86.5	85.5	89.0	—
Debit orar	37.5 cm ³	75 cm ³	22.7 cm ³	—
		gr.		
Glucosa	0	0.65	0	0.65

Observația X. Bolnava G. Irina în vârstă de 23 ani. Maladia actuală datează de 2 ani după nașterea unui copil. De atunci bolnava simte dureri în hipogastru, care iradiază în lombe.

Dg. Tumori anexiale bilaterale.

Doza de florizină injectată la aceasta bolnavă a fost 10 miligr.

Analiza urinei :

	A	B	B	B+C
Volum	680 cm ³	300 cm ³	700 cm ³	1000 cm ³
	gr.	gr.	gr.	
Urea la litru	16.66	12.38	17.60	—
„ totală	11.328	3.714	12.32	16.034
N din uree	5.295	1.729	5.74	7.469
N total	5.83	1.93	6.16	8.09
Raport azoturie	90.6	89.7	93.2	—
Debit orar.	28 cm ³	50 cm ³	39 cm ³	—
Bazele purice la litru	0.42	0.189	0.294	—
„ cant. totală	0.295	0.056	0.205	0.261
Creatinina la litru	1.08	0.80	0.880	—
„ cant. totală	0.656	0.240	0.616	0.856
Creatina la litru	0.08	0.04	0.050	—
„ cant. totală	0.054	0.012	0.035	0.047

Observația XI. În aceasta observația a fost făcută numai dozarea amoniacului.

D. Elena. Bolnavă în vârstă de 19 ani. În antecedente personale constatăm scarlatina și febra tifoidă.

Maladia actuală datează de 3 luni debutând cu dureri în hipogastru și lombe.

Dg. Uterul în anteversiflexie forțată; anexele sensibile la palpare. Bolnava a fost supusă 5 zile, înainte de experiență la un regim destul de fix și bogat în substanțe proteice.

Analiza urinei:

	A	B	C	B+C
Volum	1200 cm ³	225 cm ³	720 cm ³	925 cm ³
Amoniac la litru	0,382	0,51	0,64	—
— cant. totală	0,458	0,116	0,463	0,579
Debit orar	50 cm ³	37,5 cm ³	40 cm ³	—

În observațiile XII, XIII, XIV și XV se face numai dozarea zahărului. Urina după injecția de florizină se strânge din ora în oră.

Observația XII. B. Bori. Bolnavă în vârstă de 42 ani. Dg. Parametrita. Injecția cu florizină se face la 11 ore 5'.

Urina	11 ^h 5'—12 ^h 5'	12 ^h 5'—1 ^h 5'	1 ^h 5'—2 ^h 5'
Volum	90 cm ³	45 cm ³	52 cm ³
Zahăr	0 gr. 432	urme	0

Observația XIII. H. Dochîța. Bolnavă în vârstă de 19 ani. Dg. Uterul în anteversie flexie. Injecția cu florizină se face la 10h. 50'.

Urina	10 ^h 50'—11 ^h 50'	11 ^h 50'—12 ^h 50'	12 ^h 50'—1 ^h 50'
Volum	92 cm ³	70 cm ³	42 cm ³
Zahăr	0 gr. 375	urme	0

Observația XIV. B. Livia. Bolnavă în vârstă de 20 ani. Dg. Salpingo-ovarită dr. Tumori anexiale. Injecția cu florizină se face la 10 ore 50'.

Urina	10 ^h 50'—11 ^h 50'	11 ^h 50'—12 ^h 50'	12 ^h 50'—1 ^h 50'
Volum	132 cm ³	55 cm ³	38 cm ³
Zahăr	0 gr. 76	0 gr. 26	0

Observația XV. L. Tereza. Bolnavă în vârstă de 24 ani. Dg. Parametrita cronică. Injecția cu florizină se face la ora 11.

Urina	11 ^h —12 ^h	12 ^h —1 ^h	1—2 ^h	2—3 ^h
Volum	135 cm ³	113 cm ³	250 cm ³	47 cm ³
Zahăr	0,58	0,34	urme	0

Observațiile asupra cărora am făcut un rezumat formează numai o parte din cercetările noastre. Este necesar de a se indica greutățile ce se întâmpină în general la clinici, pentru a obține dela bolnave o ascultare exactă a prescriirilor medicale. În particular recoltarea volumului total al urinei este foarte dificilă. Foarte des a trebuit să lăsăm deoparte observațiuni cu analizele complet terminate, fiindcă rezulta din datele lor că o parte din urina a fost perdută.

Divergența semnalată de diferiți autori în lucrările lor e desigur de multe ori datorită acestei cauze.



Discuțiunile rezultatelor.

Putem acum, interpretând rezultatele cercetărilor noastre, să ne întrebăm dacă ele sunt în favoarea uneia sau a alteia din ipotezele, care au fost expuse mai sus, când am rezumat istoricul lucrării ce ne-am propus.

În adevăr ipotezele făcute erau următoarele :

1. Pe de o parte că glucoza care apare în urină în urmă injecției de florizina este glucoză deja preformată în sânge și că aceasta se elimină printr'o simplă scoborire a „pragului de eliminare“ după cum o admite Ambard și școala sa și cum pare a o gândi Rathery.

2. Pe de altă parte se admite că glucoza ar găsi originea în mărirea distrugerii ce ar suferi o substanțele proteice sub acțiunea florizinei și în transformarea în glucoză a unora din acizii aminați formați, cum se pare că rezultă din lucrările lui Cremer și Ritter, a lui Lusk și a elevilor săi, a lui Dakin ca și a lui Hári și colaboratorului său Aszodi.

În primul caz, după Ambard și Chabanier, florizina nu exercită asupra constituenților urinei altă acțiune decât aceea asupra glucozei. Se observă doar o ușoară poliurie¹⁾.

După a doua ipoteză trebuie să existe în urină după injecția de florizina afară de zahăr, o mărire a azotului total excretat.

Această mărire trebuie să se traducă printr'o mărire a ureei eliminate fiindcă se admite că procesul normal, prin care amoniacul provenind din dezaminarea acizilor aminați e transformat în uree, nu e modificat.

Pe de altă parte arginina putând da loc la o producere de glucoză, nu e de mirat că creatina — sau creatinina — se măresc.

¹⁾ Ambard. *Physiologie normale et pathologique des reins*, p. 156.

Bazele purice se mărește numai atunci când nucleoproteidele sunt deasemenea distruse.

Trebue să recunoaștem că rezultatele cercetărilor noastre, după cele ce am expus sunt în favoarea ipotezei a doua.

Dovezile în favoarea distrugerii substanțelor proteice.

Am criticat deja (p. 11) modul operator utilizat de Chabanier și Onell în cercetările lor. Dezvoltarea dată de Rathery ¹⁾ într'un articol asupra glicosuriei florizinice pare inspirată numai de lucrările dealtminteri remarcabile ale lui Ambard și a școlii sale, dar care conțin numeroase afirmațiuni contrazise prin fapte. Astfel (p. 632): „Le volume des urines est augmenté mais la diurèse est légère“.

În experiențele făcute de noi injectând 5 miligr. de florizină, am constatat că în timpul celor 6 ore, care urmează injecția mărirea debitului orar e astfel încât acesta din urmă e de multe ori mărit.

Cantitatea totală de cloruri eliminată rămâne în genere neschimbată după Rathery. Câteva din determinările noastre în această privință, par a confirma această observație.

În ceea ce privește eliminarea azotului, Rathery scrie (pag. 633) că „l'urée, l'azote total ne sont pas modifiés“. Mai departe el adaugă că atunci când se constată o mărire considerabilă a excreției azotului: „le taux de la substance injectée joue ici probablement un rôle“. E sigur că nu putem confirma această concluziune de oarece deja după o singură injecție de 5 miligr. de florizină observăm o mărire a excreției azotate, care ajunge până la 16%. În acelaș timp mărirea ureei eliminate ajunge la 18,7%. În altă observație N total ajunge la 14,6% și urea la 28,7%. Dacă cantitatea de florizină este dublă, adică 10 miligr., eliminarea azotului total depășește 38,7% aceea a ureei 41,5% și creatininei 30,4%.

Dozele așa de mici de florizină întrebuințată, nu pot fi comparate cu acelea, pe care au întrebuințat diferiți autori lucrând cu 500 de miligr. de florizină la om, sau la animale cu mai mult de 20—40 miligr. la kg.

¹⁾ Roger, *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. 3, p. 631.

Aceasta face că în experiențele noastre nu se poate vorbi de fenomenele toxice ale florizinei, asupra rinichiului, ficatului și altor organe. Pe de altă parte fenomenul cel mai important pe care îl observăm des este mărirea eliminării azotului, care poate ajunge la 1 gr. 26 (în observația IV), pe când eliminarea glucozei corespunzătoare este numai de 0 gr. 54.

Ni se pare imposibil să continuăm a admite că acțiunea florizinei provoacă numai scoborîrea „pragului de eliminare” a glucozei. Trebuie să ținem seamă în acelaș timp și de cantitatea azotului eliminat.

Singura concluziune logică este că e vorba de o mărire a distrugerii substanțelor proteice.

Autorii cari au studiat această chestiune din punct de vedere energetic au obținut aceeaș concluzie.

Locul și modul de acțiune a florizinei.

Mai întâiu e sigur că această acțiune are loc în rinichi cum o arată experiența lui Zuntz. El pune o canulă în fiecare ureter a unui câine și injectând o doză mică de florizină în una din arterele renale, observă că zahărul apare în urina după câteva minute în partea corespunzătoare. El nu apare în cealaltă parte decât mai târziu.

Teoriile secreției renale admise astăzi în mod general sunt acelea a lui Ludwig-Cushny, după cari capsula lui Brownmann lasă să filtreze o cantitate foarte importantă a lichidului, care conține toți constituenții ne coloidalii a sângelui în aceeaș concentrație ca și în sânge.

La om în 24 de ore cantitatea poate să depășească 80 de litrii. În tubii contorți are loc reabsorbția majorității elementelor însă în grade diferite. Astfel glucoza e total reabsorbită, clorurile, apa în proporții foarte mari, sulfatii și acid uric puțin iar urea extrem de puțin. Oricare ar fi variantele aduse la această teorie fondul nu se schimbă și noi putem utiliza aceasta pentru a căuta unde se găsește locul de acțiune a florizinei în rinichiul.

Nefrita experimentală datorită diferitelor produse (ca cromat, cantharidina) când este destul de intensă pentru a produce

distrugerea tubilor contorți, împiedică glicosuria florizinică. Tubulii contorți ar fi deci sediul fenomenului. După anumiți autori florizina ar împiedica reabsorbția unei părți din glucoza (și probabil o parte din corpurile azotate în tubulii contorți). Această ipoteză e cu totul insuficientă pentru a explica mărirea distrugerii substanțelor proteice constatată după injecția de florizină. E mult mai simplu de a admite că celulele — sau o parte din celule — a tubilor contorți exagerează sub influența florizinei puterea lor proteolitică. În acelaș timp anumiți acizi aminați, cari rezultă din această hidroliză sunt dezaminați și transformați în glucoză.

Nu e necesar se facem să intervie în acest fenomen prezența unui „zahar proteidic“ sau a unui „zahar virtual“ a cărei existență nu a fost niciodată demonstrată.

E suficient de a admite că florizina, care produce distrugerea exagerată a substanțelor proteice ducând la o formare de glucoză, împiedică în acelaș timp utilizarea acestui zahăr prin celulele renale. Aceasta se poate pune paralel cu observația făcută de B. W. T. Dann și Quastel într'o lucrare recentă (1928) prin care ei arată că florizina împiedică descompunerea glucozei prin fermenți de drojdie de bere, ce a fost tratată cu acetona.

În condițiile normale celulele renale execută acelaș travaliu, dar în proporții mai mici și ele pot utiliza totalitatea glucozei, care se formează.

Acest din urmă fapt a fost semnalat deja de către Biberfeld (1907).

Concluziuni.

1. Doze foarte mici de florizină (5—10 miligr.) produc la om glicozurie întovărășită de o diureză marcată.

2. Eliminarea zahărului se produce totdeauna în prima oră după injecția și în cele două ore următoare se găsesc numai urme de zahăr.

3. În cea mai mare parte din cazurile observate s'a constatat o mărire a azotului total și a ureei eliminate; creatinina deasemenea s'a găsit eliminată în cantitate mai mare.

4. Rezultatele analizelor noastre sunt în contradicție cu ipoteza simplei scoborâri a „pragului de eliminare“ a glucozei și confirmă ipoteza că glucoza eliminată este de origine proteică.

5. Se știe că florizina lucrează numai asupra rinichiului și e probabil că această se întâmplă la nivelul tubilor contorți. Se poate admite că florizina, care produce distrugerea exagerată a substanțelor proteice, ducând la o formare de glucoză, împiedică în acelaș timp utilizarea ei prin celulele renale. Din acest motiv glucoza este eliminată prin urină.

Văzută și bună de imprimat :

Cluj, 18. XII. 1928.

Președintele tezei :
Prof. Dr. THOMAS.

Decanul Facultății :
Prof. Dr. TĂTARU.



Bibliografia.

1. E. Abderhalden. *Biochem. Handlexikon*, 1908, t. 8, p. 132.
2. Ch. Achard. *Troubles des échanges nutritifs*, p. 588.
3. Ambard, *Physiologie normale et pathologique des reins*, 2-ed. 1920, p. 75, 109 et 115.
4. L. Ascher. *Biochem. Zeitschrift*, 1921, t. 121, p. 64.
5. Belak. *Biochem. Zeitschrift*, 1912, t. 44, p. 213.
6. Biberfeld. *Pflüger's Archiv*, 1907, t. 118.
7. Bierry et Giaja. *C. R. Soc. de Biologie*, 1907, t. 62, p. 117.
8. Bürker. *Zentralbl. Physiologie*, 1911, t. 25, p. 1021.
9. Chabanier et Sa. *C. R. Soc. de Biologie*, 1914, t. 76, p. 443.
10. Charlier. *C. R. Soc. de Biologie*, 1901, t. 53, p. 494.
11. Coutière. *Biologie médicale*, 1928, t. 18, p. 367.
12. Cremer. *Zeits. f. Biologie*, 1898, t. 36, p. 115.
13. Cremer et Ritter. *Zeits. f. Biologie*, 1892, t. 28, p. 459.
14. Cushny. *The Secretion of the Urine*. 1917.
15. Dann (B. W. J.) et Quastel. *Biochem. Journal*, 1928, t. 22, p. 245.
16. Dakin. *J. biol. Chemistry*, 1913, t. 14, p. 321.
17. Debove. *Presse médicale*, 1903, p. 853.
18. Deuel, Wilson, Milhorat. *J. biol. Chemistry*, 1927, t. 74, p. 265.
19. Fürth (O.). *Lehrbuch d. physiol. u. pathol. Chemie*, 1927, t. 2, p. 272.
20. Halsey. *Amer. Jour. of Physiology*, 1904, t. 10, p. 229.
21. Hári et Aszodi. *Biochem. Zeitschrift*, 1918, t. 87, p. 176.
22. Hédon. *C. R. Soc. de Biologie*, 1897, t. 49, p. 60.
23. Heffter. *Handbuch d. exper. Pharmakologie*, t. 2, p. 1353.

24. Hérissé et Bourquelot. C. R. Soc. de Biologie, 1895, t. 47, p. 378.
25. Hérissé. C. R. Soc. de Biologie, 1896, t. 48, p. 640.
26. Knopf. Archiv experim. Pathologie, 1903, t. 49, p. 123.
27. Külz et Vogel. Zeits. f. Biologie, 1895, t. 32, p. 185.
28. Labbé (M.). Paris médical, 1924, p. 417.
29. Lépine et Boulud. C. R. Acad. Sciences, 1913, t. 157, p. 530.
30. Lépine. J. de Physiol. et Pathol. générale, 1918, t. 17, p. 887 et 897.
31. Lusk. Zeits. f. Biologie, 1901, t. 42, p. 31.
32. Mering (von). Zeits. Klin. Medizin, 1888, t. 14, p. 405 ; 1889, t. 16, p. 431.
33. Moritz et Prausnitz. Zeis. f. Biologie, 1890, t. 27, p. 106.
34. Nasch. J. biol. Chemistry, 1925, t. 66, p. 869.
35. Nebelthau. Münch. medicin. Wochenschrift, 1902, p. 917.
36. Paulescu et Micalescu. C. R. Soc. de Biologie, 1920, t. 83, p. 566.
37. Policard et Garnier. C. R. Soc. de Biologie, 1907, t. 62, p. 834.
38. Rathery in Roger, *Traité de Physiologie normale et pathologique*, 1928, t. 3, p. 552, 631 et suiv.
39. Ringer et Lusk. Zeits. physiol. Chemie, 1910, t. 56, p. 106.
40. Rubner. *Die Gesetze des Energieverbrauches*, p. 369.
41. Stiles et Lusk. Amer. Jour. of Physiology, 1903, t. 9, p. 380.
42. Thomas et Imas. C. R. Soc. de Biologie, 1926, t. 96, p. 71.
43. Underhill. J. biol. Chemistry, 1916, t. 27, p. 127.
44. Zuntz. Medizin. Klinik, 1910.