

IMPORTANȚA FIZIOPATOLOGICĂ A ACIDULUI CITRIC

Magdalena B. László, Magda Mózes

Acidul citric (ac) se formează în mitocondrii, prin condensarea acidului oxai-acetic și a acidului acetic sub influența enzimei *Ochoa* în cantitate de 2000 g pe zi. Alterarea mitocondriilor suspendă sinteza ac. După *Lichtwitz* (64) eliberarea lui din mitocondrii este dificilă datorită grupelor polare, respectiv datorită formării de complexe cu diferite substanțe. Enzima se poate pune în evidență din lichidul supernatant (107). Pentru formarea ac pe lângă fermonții ATP și CoA mai este necesar și Mg (*Ochoa* cit. 43). Condensarea se intensifică sub efectul parathormonului și al alcalozei.

Aproximativ 10% din ac se transformă în acid isocitric prin acidul cisaconitic, sub efectul aconitazei pe care fluoridul de sodiu îl inhibă. Acidul isocitric se transformă în acid oxalsuccinic care se oxidează în continuare. Mg și Mn activează dehidrogenaza isocitrică, ba chiar mai mult, Mg suspendă efectul inhibant al malonatului asupra ciclului citric, probabil prin formarea unui complex (*Ochoa* cit. 43). Acțiunea dehidrogenazei este inhibată de vitamina D și de parathormon. Are o valoare foarte ridicată în singele bolnavilor de necroză hepatică și infarct placentar (8).

După *Gertler* (36) oxidarea ac în mitocondriile diferitelor organe nu se desfășoară cu aceeași viteză. *Hülsmann* (53) a constatat că descompunerea ac și a acidului isocitric în miocard este lentă. *De Luca* (23) a constatat la șobolani o descompunere accelerată a ac în ficatul homogenizat în caz de avitaminoză A, iar în rinichi și în miocard nu a observat acest fenomen. În schimb *Barry* (6) a obser-

vat o scădere de 25—30%, a dehidrogenazei isocitrică în mușchiul striat în caz de avitaminoză E.

Formarea ac este deci intensificată de enzima condensantă, iar descompunerea este favorizată de cisaconotaza și de dehidrogenaza isoc. Datorită faptului că efectul enzimei condensante se intensifică în alcaloză și la administrarea de parathormon și deoarece fluoridul de sodiu inhibă efectul cisaconitazei, iar vitamina D și parathormonul, cel al dehidrogenazei, toate aceste substanțe intensifică formarea ac.

Pentru determinarea ac s-au elaborat o serie de metode; toate au fost modificate de către mai mulți autori, de aceea nu dispunem de valori unitare privind lichidele biologice. După unii valoarea în sânge variază în cantitate de 1—3, iar după alții de 2—4 sau mai multe mg% (49, 12, 81, 69).

Cantitatea ac din organe difera. 70% din cantitatea totală se găsește în oase. Cantitatea ac și a Ca în spermă este de 5 ori mai mare decât în sânge. Se observă o abatere pronunțată privind formarea și descompunerea ac în diferitele organe. Astfel consumul este mai mic decât gena în plămîni, în țesutul muscular (75) și osos, iar în ficat și mai ales în rinichi se oxidează mai mult decât se formează (64). După *Brodwall* (15) în rinichiul sănătos arde o cantitate de 2,11—4,10 mg/min. cantitate ce depășește valoarea reabsorbită. pH-ul nu modifică formarea ac (38, 48, 41) dar reabsorbția crește în acidoză și scade în alcaloză. Ac nu modifică evacuarea gastrică (51). În peretele intestinal cantitatea ac intracelular este mai mare decât cel extracelular. Prezența lui intensifică absorbția unor medicamente (de ex. clortetraciclina, 39). Intensifică transportul Ca-lui prin peretele intestinal (109) și împiedică formarea de fosfați. Din punctul de vedere al absorbției dintre citratul de Ca:fosfat de Ca, raportul optim este de 7:1 (100). Crește (42) ac în intestinul șobolanilor ținuți la un regim alimentar carentat în Ca și Mg. Vitamina D inhibă fenomenul, iar la animalele ținute la un regim alimentar normal mărește cantitatea ac. Astfel ac intestinal poate să aibă rol în alterarea metabolismului Ca. În mod indirect intensifică absorbția P, de aceea se recomandă administrarea lui în rahitism. În intestine se formează mai mult ac decât se oxidează, surplusul trece în vena portă. Ficatul îl folosește ca sursă de energie, respectiv reține o parte, iar alterarea gravă a ficatului duce la creșterea nivelului seric al ac. Fistula biliară micșorează calcemia și citremia (119).

În miocard ac intracelular și extracelular este egal (44), citratul apăra anima de fibrilația ventriculară (5). Conținutul în ac al mușchiului denervat scade în continuare (78).

În spermă există o cantitate mare de Ca și ac. Valoarea ac oscilează între limite mari, iar după vîrsta de 50 de ani scade treptat, mai puțin proporțional decât al fructozei. Sub influența testosteronei în general cantitatea fructozei crește, iar cea a ac scade (60). *Lindner* (66), cercetînd la 101 oameni spermă, respectiv materialul biotic testicular, a stabilit că în aspermie nivelul ac este foarte ridicat. Cantitatea ac în lichidul amniotic este mai mare decât în sânge (91).

Sub efectul razelor X conținutul ac scade în splină, timus, intestin, pancreas și în testicule dar nu se modifică în creier și în miocard (24). *Petersen* (90, 91) a dovedit că ac în splină scade numai după iradierea întregului organism, dar nu scade atunci cînd splina este iradiată izolat, menținîndu-se legătura cu organismul.

Ac sanguin provine din țesuturi. Ac exogen se descompune în peretele intestinal, respectiv în ficat, de aceea nu influențează citremia.

Procesele fiziologice influențează rar nivelul sanguin al ac, al cărui conținut în sângele arterial și venos este identică la sănătoși (92). *Pappo* (85) a constatat o creștere după efort muscular (dar fenomenul nu apare în hepatită). Inaniția după unii autori (53) scade, alimentația o mărește (58), sau nu-i modifică valoarea (81). La șobolani (14) alimentația bogată în acizi grași nesaturați nu modifică nivelul sanguin al ac, iar cea bogată în acizi grași saturați îl mărește. După ingerarea glucozei și a galactozei scade, după fructoză crește slab (3), respectiv proporțional

cu cantitatea ingerată (102). La oameni *Canary* (18) a observat după administrare de săruri sau săruri și glucoză de Ca creșterea citremiei. *Pellet* (88) a observat iarna la ciini o valoare mai scăzută decât vara. După *Rechenberger* (96) nivelul ac scade o dată cu vârsta, constatare negată de *Ács* (4). *Pentilla* (89) a observat un nivel ridicat al ac la iepuri tineri. După acest autor vârsta modifică efectul diferitelor substanțe asupra citremiei: insulina scade la iepurii tineri imediat valoare lui, iar la cei în vârstă numai tirziu. După *Natelson* (80) emoțiile intense și orice agresiune îi mărește valoarea, iar după *Elliot* și *Freeman* (27) nu o modifică.

Sub efectul singelui conservat cu citrat (17), citremia crește atât de mult, încât produce scăderea cantității Ca ionizat mai ales în bolile ficatului. În osteoporoză, boala Paget, hipertiroză, după infuzie de citrat, distribuția ac în țesuturi întârzie (110), iar la gravide (115) scade oxidarea lui.

O serie de procese patologice influențează citremia: în colecistită (4) ciroza crește (9, 102) sau rămâne neschimbată (104), în icterul mecanic nu se modifică (104), în hepatită acută valoarea lui este scăzută (9). În hepatită acută (104) ac și GPT se modifică proporțional, dar ac crește mai mult decât LD. Omogenizarea țesutului hepatic alterează glicoliza, dar descompunerea acidului piruvic pînă la acid alfa cetooglutaric rămâne normală (34). În diabet zaharat și obezitate *Rechenberger* (96) a observat un nivel scăzut de ac. La fel ca și în diferite carcinoame. În metastaze tumorale, în bolile pancreasului, în angiopatia diabetică, în astm bronșic se observă o creștere neînsemnată (104, 4). În rahitism scade. În hipervitaminoza D crește. Prezintă o creștere pronunțată (65) în adenom paratiroidian primar hiperactiv și o creștere mai moderată în hiperfuncția paratiroidiană secundară osteomalaciei. În osteoporoză din contra valoarea lui este normală sau scăzută. *Komárková* (59) a observat în tetanie idiopatică o valoare scăzută.

La om anestezia scade nivelul ac. *Pellet* (87) a observat că alcaloza respiratorie nu modifică, dar stările de șoc îl măresc treptat, paralel cu scăderea presiunii arteriale, cînd hipercitremia precede hiperglicemia și fenomenul se poate observa chiar dacă venele suprarenalelor sînt ligaturate. Autorul crede posibil că valoarea ac scade din cauza ischemiei renale. În hipotermie experimentală la ciini cu suprarenale intacte, crește (87).

În bolile renale în general valoarea lui este normală (64, 84) și crește numai rar (9). *Lichtwitz* (64) observă în azotemie nefritică o valoare scăzută. Clearanceul endogen de ac în nefrite scade (61). În uremii, citremia arterială este cu mult mai mare decât cea venoasă, totodată scade și eliminarea ac (92). S-a discutat faptul de ce la animalele intacte sau suprarenalectomizate crește valoarea citremiei după nefrectomie. *Freeman* (cit. 64) a observat că fenomenul nu apare după ligaturarea ureterelor, deci nu poate să fie de origine retențională. După *Martenson* (cit. 64) lipsa catabolismului în țesutul renal ar provoca creșterea citremiei *Elliot* (29) resp. *Simpson* (103) au ajuns la concluzia că nefrectomia ar excita paratiroidele și astfel osteoliza intensificată ar cauza hipercitremia, pentru că după extirparea paratiroidelor nefrectomia nu modifică citremia.

În hematii cantitatea ac este de 5 ori mai mică decât în ser. Fenomenul se datorește faptului că în ele ciclul nu decurge, însă dispun de capacitatea de a oxida ac (116). *Mincevova* (76) a observat formarea ac numai în hematii tinere, la cele bătrîne nici atunci dacă le-a tratat cu extract hepatic (CoA), din care fapt a tras concluzia că nu conțin enzima condensantă. *Belfiore* (7) a constatat pe iepuri anemizați că în perioada reticulocitozei maxime crește mult și cantitatea dehidrogenazei isocitricice. Și fierul are rol important în metabolismul ac *Beutler* (12) constată că aconitiza inactivată devine activă în adăugarea de fier, și că administrarea de ac influențează în mod lent cantitatea ac din urină și din sângele omului sănătos sau al celui suferind de anemie feroprivă. *Shigematsu* (102) a constatat un raport invers proporțional între cantitatea de ac din sânge și urină și cantitatea de hemoglobină: în anemii crește cantitatea de ac mai ales în urină, dar și în sânge.

Ac se găsește în urină în cantitate de 61 mg%, adică 630 mg%/24 ore (4). După Ostberg (cit. 62) cantitatea totală este de 200—1000 mg/24 ore. Lichtwitz (64) constată eliminarea zilnică de 300—500 mg, iar Otto (84) 600—1000 mg.

Cantitatea ac din urină variază în limite largi și este independentă de cantitatea de ac din sînge. După Ostberg și alții (2 cit. 48) eliminarea lui este în funcție de pH-ul urinei: în alcaloză crește, în acidoză scade. Gamble (35) a dovedit că eliminarea ac este în funcție de pH. La elucidarea problemei a contribuit faptul că Herrin (48) a introdus în 1958 metoda clearance-ului și a constatat că clearance-ul ac este de 1 ml/min. Clearance-ul ac crește după administrarea de BHCO_3 sau acid citric, dar nu se modifică după administrare de K sau acid ascorbic. Grollman (41) a observat creșterea clearance-ului în alcaloză și scăderea lui în acidoză. Ac se filtrează și se reabsoarbe în nefronul proximal (41) dar nu este excretat. Acest ultim fenomen a putut fi observat numai la ciini (38). În procese patologice renale ac poate redifunda și pasiv în sînge prin tubii renali (38). În urina primară ac se leagă de toți cationii, pe cînd în sînge numai de Ca și de Mg (65). După unii autori reabsorbția ac filtrat se suspendă în caz de infuzie cu carbonat de Na (25). Pellet (88) observă la cîini după administrarea i. v. de fluorid de Na (inhibarea aconitazei = inhibarea oxidării ac) inhibarea reabsorbției ac. Substanțele alcaline au același efect (21).

Evans (31) și alții (62, 21) au dovedit că valoarea ac depinde nu de pH-ul urinei, ci de pH-ul tubilor renali. Cooke (cit. 41) observă pe animale cu alcaloză hipocloremică, că eliminarea ac după administrarea de K este crescută, totodată pH-ul urinei rămîne neschimbat. Vishakarma (117) susține și el că reabsorbția ac este un proces activ, independent de pH-ul urinei, decurge în tubii proximali și este diminuat prin infuzie de bicarbonat. În caz de inhibare a fermenților, din cauza scăderii eliberării de energie, reabsorbția poate să se modereze.

Komarková (59) consideră că eliminarea ac depinde numai de capacitatea funcțională a rinichilor: dacă rinichiul este intact, cantitatea scade numai în tetania idiopatică și în stările paratirooprice. Păreră autoarei nu este unanim acceptată. În uremii se elimină doar 5—10% din cantitatea normală, adică se instalează izostenurie a acidului citric (84). Eliminarea ac mai scade și în hepatită epidemică, în intoxicație cu sublimat, precum și în diabetul zaharat grav. Török (113) observă scăderea eliminării numai în cazurile cînd procesul patologic interesează parenchimul renal, dar în alte afecțiuni renale (albuminurie ortostatică, piurie, calculi renali) valoarea rămîne normală. Administrarea de Na mărește cantitatea ac alit în sînge, cit și în urină, probabil prin mobilizare de Ca. Tocmai din cauză că administrarea de Na sau de K mărește citruria, administrarea lor este favorabilă în caz de calculi uratici și oxalici, și este defavorabilă în prezența calculilor fosfatici, pentru că în acest caz alcaloză agravează procesul. După administrarea de Diamox, cu toate că urina devine alcalină, eliminarea ac scade, iar cea a K crește, fapt care explică citruria micșorată din slăbire hipotasică. Păreră această a lui Lichtwitz (64) nu a putut fi confirmată de Evans (31): în deficit potasic nu a constatat hipocitriurie. Dedmon (22) a găsit la oameni cu acidoză tubulară cantități scăzute de ac în urină. După păreră autorului în nefrocalcinozele prin hiperacidiurie, eliminarea de ac este normală și scade numai în nefrocalcinoză prin acidoză tubulară. La șobolani administrarea de lactoză, manoză, xiloza sau inozitol scade eliminarea ac (32). La copii consumul de ac scade calciuria și mărește fosfaturia (82). Otto (84) a observat că dintre unele medicamente, tolbutamida mărește citruria la bolnavii fără leziuni renale.

Autorii s-au preocupat mult și de relația dintre cantitatea de ac și Ca din urină. Grollman (41) a constatat că în urină Ca este prezent în 30% sub formă de complex citrat. În tubii proximali Ca se reabsoarbe probabil cu ac, iar în cei distali sub formă ionizată ca un proces activ. EDTA inhibă reabsorbția, dar nu influențează cea a ac. Karam (54) a constatat pe șobolani că sub efectul STH crește calciuria și scade cantitatea de ac din rinichi, iar după administrare de fluoroacetat

de sodiu diminuează calciuria și crește cantitatea de ac din rinichi. Trage concluzia că eliminarea de Ca depinde de cantitatea de ac prezentă în țesutul renal: reabsorbția Ca se intensifică dacă ac este prezent în cantitate mare în celulele tubulare.

Efectul acetazolamidei (Diamox) a fost cercetat de mai mulți autori. Unii constată că sub efectul ei (87, 45) reabsorbția ac crește independent de pH. *Gordon* (38) crede că Diamoxul ar influența reabsorbția, dar diminuează sinteza, pentru că celulele tubulare se acidifică și astfel activitatea enzimei condensante scade. După părerea autorului, diferența arteriovenoasă din rinichi este de 0,3 mg/100 ml. Cantitatea oxidată dovedește că rinichiul conține mai mult ac decît sițgel: *Laake* (61) susține părerea lui *Gordon* (38) și presupune că Diamoxul ar influența vitezarea clearance-ului endogen prin inhibarea sintezei. După părerea lui, solubilitatea Ca ar depinde în mare măsură de pH-ul tubilor, pentru că la un pH de 7,60%, la pH de 5 numai 40% se găsește în stare solubilă. Subliniază că Diamoxul ar avea un rol important în precipitarea Ca în tubii renali pentru că modifică pH-ul tubilor în sens acidotic. *Harrison* (45) observă că Diamoxul la șobolani diminuează citruria și inhibă hipercitruria provocată de administrarea de cationi sau vitamina D. După părerea lui această substanță poate produce calculi renali la nivelul tubilor sau în bazinet în funcție de cantitatea de Ca și de P în alimentație. Locul și caracterul precipitatului depind de cantitatea de P din urină.

Reglarea metabolismului citric este hormonală, în literatură nu am găsit referiri la rolul sistemului nervos în acest proces. *Pincus* (93) a observat la iepuri, după administrarea de extract de hipofiză anterioară, creșterea ac, scăderea calcemiei și semne de tetanie. *Natelson* (80) a observat de asemenea hipercitremie după administrare de hormoni posterohipofizari sau ACTH. Și în serul bolnavilor de acromegalie crește cantitatea (4). *Pellet* (88) a găsit valori foarte mari de ac în ser după infuzie de adrenalină sau noradrenalină. *Harrison* (46) a constatat sub influența cortizonului creșterea procentului de ac intracelular/extracelular. *Stoerk* (105) observă la șobolani paratireoidectomizați după administrarea de hidrocortizon creșterea calcemiei și nemodificarea citremiei. După 17 — hidrocorticosteron sau cortizon scade citremia și citruria, chiar dacă nu se modifică Ca, K, Na și Ph. *Hanneman* (47) crede că substanța împiedică transformarea acidului piruvic în acetat CoA și mai departe în ac. *Laake* (62) a constatat că la bolnavii tratați cu hormoni steroizi reabsorbția tubulară de ac crește și scade clearance-ul endogen, totodată sinteza ac în rinichi este inhibată din cauza blocării activității enzimatice (62, 44). Extirparea suprarenalelor mărește intens citremia (1), mai ales la animalele tratate în prealabil cu tiroxină (97). Și bolnavii Addisonieni prezintă hipercitremie (72).

Tiroidele conțin mult ac și Ca, dar cantitatea este independentă de cantitatea de J și de sinteza hormonilor (16). Tiourea diminuează cantitatea de ac și Ca și paralel crește citremia, dar nu se modifică calcemia. Inaniția mărește cantitatea ambelor substanțe în glandă, iar alimentația bogată în Ca și săracă în J produce scăderea ac în tiroidă, creșterea Ca în ser și nu se modifică citremia (53). Starea funcțională a tiroidei nu influențează metabolizarea ac administrat i. v. (70). În mixedem se observă hipercitremie (20, 97) la fel ca și după TSH (98). După administrare de tiroxină *Pellet* (88) observă hipercitremie, iar *Rembies* (98) nemodificarea valorii. După încărcare cu glucoză, *Todorow* (112) a observat că la sănătoși și la hipertireotici citremia scade, iar la diabetici crește. *Macho* (70) a constatat la iepurii tratați cu tiroxină sau tireoidectomizați că administrarea de ac modifică de asemenea citremia.

Reglarea nervos-centrală a formării parathormonului (10) arată că prin paratiroide sistemul nervos intervine indirect în metabolismul Ca, P și ac. După tratamentul cu parathormon crește depozitarea ac în oase (68, 95) și se intensifică sinteza și în alte țesuturi (74, 56). *Mecca* (73) observă sub efectul parathormonului nu numai intensificarea citrogenezei, dar și formarea de hidroxiprolină și trage concluzia că substanța organică se descompune, iar ac se eliberează din osteocite, oxii-

darea ca este inhibată, cea a acidului izocitric nu, probabil din cauza că activitatea aconitazei scade (74). Yates (118) presupune că în dia- și metafiză există în proporții diferite două tipuri de osteocite și că efectul parathormonului se manifestă mai repede în diafiză, unde celulele produc mai ales ac, decât în metafiză unde se formează acid lactic.

Pentru elucidarea legăturii dintre formarea, respectiv distrugerea țesutului osos și metabolismul ac, s-au efectuat multe experiențe in vivo și in vitro. Dickens (cit. 28) atrage în 1941 pentru prima dată atenția asupra faptului că oasele sînt bogate în ac. După paratiroidectomie unii (111) observă hipercitremie și hipercitricurie, iar alții (13) nemodificarea acestor valori. Mai tîrziu Seda (101) a demonstrat că valoarea ac din oase scade după administrarea de parathormon, în caz de hiperfosforemie, hipercalcemie sau nefrectomie. În experiențe in vitro Kempu (55) a arătat că în reabsorbția osoasă crește sinteza ac.

Bradford (cit. 4) consideră că parathormonul și cortizorul influențează în sens opus mucopolizaharidele din țesutul osos, de aceea efectul lor diferă în rahitism și hipervitaminoză D. Sub efectul cortizonului se osifică mai ales partea superioară a metafizei (65).

Sub efectul parathormonului și a vitaminei D citremia și calcemia se modifică paralel, excepția fiind cazul metastazelor canceroase (hipercalcemie + normocitremie) (Bradford, cit. 4). S-a discutat mult problema, dacă Ca mobilizează ac sau invers? Elliot (29) a observat sub efectul parathormonului că mobilizarea Ca este mai rapidă decât apariția hipercitremiei. Din contra Harrison (44) a constatat sub efectul vitaminei D mai întîi hipercitremie și numai apoi hipercalcemie. Alți autori susțin că ambele substanțe mobilizează Ca, modificînd primar citremia (Neumann, Firsch cit. 50, 74). Datele lui Hodgkinson (50) sînt în parte contradictorii, căci el a observat că modificarea Ca atrage după sine modificarea citremiei. Apariția fenomenului este în funcție de prezența paratiroidelor. Mosonyi (70) și Lichtwitz (65) cred că citremia se modifică în funcție de activitatea paratiroidelor și nu în funcție de cantitatea Ca seric.

Prin lavaj peritoneal la șobolanii nefrectomizați și paratiroidectomizați cu soluție bogată în ac, Elliot (29, 108) a observat că chiar în cantitate mică Ca se mobilizează totuși din oase și nu din țesuturile învecinate. Trage concluzia (30), împreună cu Freeman (33), că metabolismul ac este influențat și de alte organe decât de rinichi și de paratiroid.

Asupra legăturii dintre vitamina D și ac atenția a fost atrasă prin faptul că vitamina D scade cantitatea de ac din oase, rinichi și sînge, iar după administrarea sa crește pentru scurt timp citremia, pentru ca apoi să se depoziteze în oase și rinichi și să mărească astfel ac din organism. Fenomenul lipsește în caz de osteomalacie Meintzer (75) crede că vitamina D mărește cantitatea de ac prin faptul că diminuează oxidarea lui în rinichi. Și ac mărește osteogeneza ca și vitamina D, totuși efectul acestor două substanțe nu poate fi identic. Ac își exercită efectul probabil prin intensificarea absorbției, transportului și utilizării substanțelor minerale. Hurni (cit. 109) a constatat că după administrare de ac în cursul vindecării rahitismului, scade calcemia și fosforemia, pe cînd după tratament cu vitamină D crește calcemia, fosforemia și citremia. Niçi Gordon (37) nu crede că vitamina D are exercita un efect asupra oaselor prin ac. Sub efectul vitaminei D se modifică permeabilitatea celulară față de ac, dar metabolismul mineral se schimbă independent. Substanța osoasă se modifică mai rapid decât metabolismul ac (75).

Sosit la redacție: 9 iunie 1966.

Bibliografie

1. AGRELL J. G., LINDELL S. E., WESTLING H.: Acta Med Scand. (1961), 169, 127; 2. AKIYAMA H.: Tokyo Jikeikai Med. J. (1959), 75/7, 1402; 3. ALSLEV J., MÖCKEL W.: Z. Ges. Exp. Med. (1954), 124/1, 44; 4. ACS É., KUCSERA P., MOSONYI L.: Magy. Belorv. Arch. (1963), 16/1, 3; 5. BAKER J.B.E., BENTALL H. H., DREYER B., MELROSE D. G.: Lancet (1957), 273/6995, 555; 6. BARRY T. A.

ROSENKRANTZ Z.: *J. Nutr.* (1962), 76, 4, 147; 7. BELFIORE F., CALCARA G., BONAVENTURA S.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* (1963), 39/23, 1577; 8. BELL J. L., SHALDON S., BARON D. N.: *Clin. Sci.* (1962), 23/1, 37; 9. BENDA L., MOSER K.: *Wien med. Wschr.* (1962), 31, 602; 10. BENETATO GR.: *Fiz. norm. Pat.* (1965), 11/6, 485; 11. BEUTLER E., MARY K. Y., YEH: *J. Lab. Clin. Med.* (1959), 54/1, 125; 12. BEUTLER E.: *J. Clin. Invest.* (1959), 38/9, 1605; 13. BLEHA O., KOMÁRKOVÁ A., VOSTÁL J., PÁKOVSKÝ V., VITKOVA E.: *Clin. Chim. Acta* (1959), 4/11, 393; 14. BRAAMANKER D. M., NATH M. C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (N. Y.), (1963), 112/3: 670; 15. BRODWALL E. K., LAAKE H.: *Acta Med. Scand.* (1963), 174, 501; 16. BUFFA P., COLAJANNI L.: *Sperimentale* (1960), 110/2, 108; 17. BUNKER J. P., STETSON J. B., COE R. C., GRILLO H. C., MURPHY A. J.: *J. Amer. Med. Ass.* (1955), 157/16, 1361; 18. CANARY J. J., KYLE L. H.: *J. Lab. Clin. Med.* (1957), 49/4, 390; 19. COHN V. D.: *Endocrinology* (1964), 74, 133; 20. COHEM R. D.: *Nature* (London) (1962), 196/4853, 486; 21. CRAWFORD M. A., MILNE M. D., SCRIBNER B. H.: *J. Physiol.* (Lond.) (1959), 142/2, 413; 22. DEDMON R. E., WRONG O.: *Clin. Sci.* (1962), 22/1, 19; 23. DE LUCA H. F., MANETT M. R., MADSEN N., OLSON E. B.: *J. Nutr.* (1963), 81/4, 383; 24. DU BOIS K. P., COCHRAN K. W., DOULL J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1951), 76, 422; 25. EDWARDS K. D. G., MODY N. J., CRAWFORD M. A.: *S. Afr. J. Med. Sci.* (1962), 27/3, 45; 26. ELIEL L. P., THOMSON C., CHANES R.: *J. Clin. Endocr.* (1965), 25, 4, 457; 27. ELLIOT J. R., FREEMAN S.: *Endocrinology* (1956), 59/2, 181; 28. ELLIOT J. R., FREEMAN S.: *Endocrinology* (1956), 59/2, 196; 29. ELLIOT J. R., FREEMAN S.: *Endocrinology* (1958), 62/6, 709; 30. ELLIOT J. R., TALMAGA R. V.: *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* (1957), 94, 596; 31. EVANS B. M., JONES N. C. H., MILNE M. D., STEINER: *Clin. Sci.* (1954), 13/2, 305; 32. FOURNIER P., DIGAUD A.: *C. R. Acad. Sci.* (Paris) (1958), 246/18, 2661; 33. FREEMAN S., ELLIOT J. R.: *Endocrinology* (1965), 59/2, 190; 34. FRUNDER H., MITEFF J.: *Acta Physiol. Acad. Scient. Hung.* (1956), 9/1, 3, 53; 35. GAMBLE W., J. M. OSTEN, A. H. SMITH: *J. Appl. Physiol.* (1961), 16/4, 593; 36. GERLER M. M., MANCINI D.: *Amer. J. Physiol.* (1961), 200/2, 355; 37. GORDON G., HEITER F., DE LUCA STEENBOCK H.: *Amer. J. Physiol.* (1963), 204/5, 833; 38. GORDON E. E.: *J. Clin. Invest.* (1963), 42/2, 137; 39. GRAY W. D., HILL R. T., WINNE R., CUNNINGHAM R. W.: *J. Pharmacol.* (1954), 1103; 327; 40. GROLLMAN A. P., WALKER W. G., HARRISON H. C., HARRISON H. E.: *Amer. J. Physiol.* (1963), 205/4, 697; 41. GROLLMAN A. P., HARRISON H. C., HARRISON H. E.: *J. Clin. Invest.* (1961), 40/7, 1290; 42. HANNA S., ALCOCK N., LAZARUS B., MULLAN B.: *J. Lab. Clin. Med.* (1963), 61/2, 220; 43. HANZE S.: *Der Magnesiumstoffwechsel*, G. Thieme, Stuttgart (1962); 44. HARRISON H. E., HARRISON H. C.: *J. Clin. Invest.* (1955), 34/11, 1662; 45. HARRISON H. C., HARRISON H. E.: *Amer. J. Physiol.* (1959), 196/5, 943; 46. HARRISON H. C., HARRISON H. E., PARK E. A.: *Amer. J. Physiol.* (1958), 192/2, 432; 47. HENNEMAN D. H., HENNEMAN P. H.: *J. Clin. Endocr.* (1958), 18/10, 1003; 48. HERRIN R. C., LARDINOIS C. C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y.* (1958), 97, 294; 49. HESS V. C., WHITE A. A.: *J. Dent. Res.* (1955), 34/3, 462; 50. HODGKINSON A.: *Clin. Sci.* (1963), 24/2, 167; 51. HUNT J. N., KNOX M. T.: *J. Physiol.* (1962), 163/1, 34; 52. HÜLSMANN W. C.: *Nature* (Lond.) (1961), 192/4808, 1153; 53. KAELLIS E., GOLDSMIDT E. D.: *Acta Endocr. (Kbh.)*, (1965), 48 (suppl. 95), 2; 54. KARAM J., HARRISON M. T., HARTAG M., FRASER R.: *Clin. Sci.* (1961), 265, 21; 55. KENNY A. D., DRASKÓCZY P. R., GOLDHABER P.: *Amer. J. Physiol.* (1959), 197/2, 502; 56. KOMÁRKOVÁ A., PÁKOVSKÝ V., VOSTÁL J., BLEHA O., VITKOVA E.: *Z. Ges. Inn. Med.* (1959), 14/16, 778; 57. KOMÁRKOVÁ A., PÁKOVSKÝ V., VOSTÁL J., BLEHA O., VITKOVA E.: *Cas. Lek. Ces.* (1959), 98/32—33, 1019; 58. KOMÁRKOVÁ A., VOSTÁL J., PÁKOVSKÝ V., BLEHA O., VITKOVA E.: *Sborn. Lék.* (1959), 61/3, 60; 59. KOMÁRKOVÁ A., VOSTÁL J., PÁKOVSKÝ V.: *Nature* (Lond.), (1960), 185/4707, 173; 60. KÜHNAU Ir. I., NOWAKOWSKI H.: *Endocrinology* (1960), 40/1—2, 1; 61. LAAKE H., HOVIG T.: *Acta Med. Scand.* (1962), 172, 327; 62. LAAKE H., BRODWALL E. K.: *Acta Endocr.*

(Khb) (1964), 46/3, 414; 63. LEHAN EUGEN C., DANIEL, LASKIN, MILTON: Amer. J. Physiol. (1960), 199/5, 856; 64. LICHTWITZ A., HIOCO D., PARLIER R., de SEZE S.: Presse Med. (1961), 69/2, 1; 65. LICHTWITZ A., HIOCO D., PARLIER R. S. de SEZE: Presse Med. (1961), 69/2, 51; 66. LINDNER E., SANTAVY F., KODOUSEK R.: Cas. Lek. Ces., (1959), 98/32—33, 1022; 67. LUDBROOK J., WYNN V.: Brit. Med. J. (1958), 5095, 523; 68. LUSSIER J. P.: Rev. Canad. Biol. (1957), 16/4, 434; 69. MACDONALD R. E., WATERBURY W. E.: Nature (Lond.) (1959), 184 (suppl. 13), 988; 70. MACHO L.: Arch. Int. Physiol. Bioch. (1963), 71/4, 582; 71. MACHO L., PALKOVIC M.: Arch. Int. Physiol. Biochim. (1963), 71/5, 758; 72. MARTENSON J.: Acta Med. Scand. (1949), 134: 61; 73. MECCA C. E., MARTIN G. R., GOLDHABER P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1963), 113, 538; 74. MECCA C. E., MARTIN G. R., SCHIFFMANN E., GOLDHABER P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1964), 117/3, 721; 75. MEINTZER R. B., NELSON D. R., FREEMAN S.: Amer. J. Physiol. (1961), 201/3, 531; 76. MINCEVOVA L., VOSYKOVA J.: Physiol. Bohemoslov. (1962), 11/1, 39; 77. MOIRA BREEN, FREEMAN S.: Amer. J. Physiol. (1961), 200/2, 341; 78. MORCANO G., ABBONA C.: Arch. E. Maragliane Pat. Clin. (1958), 14/2, 313; 79. MOSONYI L., SZILÁGYI G., TÓTH B., VÁLFY F., HAJÓS MÁRIA: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. (1965), 17/4, 391; 80. NATELSON S.: J. Biol. Chim. (1948), 175, (745); 81. NATELSON S., RANNAZZISI G., PINCUS J. B.: Endocrinology (1963), 77/1, 108; 82. NORDIO S., BRUNI R.: Arch. Stud. Fiziopatol. Ricambio (1955), 19/1—2, 31; 83. OTTO H.: Naturwissenschaften (1957), 44/1, 12; 84. OTTO H.: Schv. Med. Wschr. (1957), 87/29, 968; 85. PAPPO A., APOSTOLACHE ILEANA, GEORGESCU MARCELA, CREȚESCU R., M. ZAMFIRESCU, GHEORGHIU, RUNCAN V.: St. Cerc. Med. Int. (1966), 7/2, 135; 86. PECHENOVA T. N., GULYI M. F.: Ukr. Biochim. Zh (1963), 35/4, 549; 87. PELLET M. V., ZECH P., DARSIT G.: Pathologic-Biologie (1965), 13/15—16; 17—18, 754; 88. PELLET M. V., CIER J. F.: J. Physiol. (Paris), (1965), 57/5, 672; 89. PENTILLÄ I. M., PÖLLÄNEN L. O.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1959), 11/4, 322; 90. PETERSEN D. F., FITCH F. W., DUBOIS K. P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1955), 88/3, 394; 91. PETERSON N. A., CRISMON J. M.: J. Appl. Physiol. (1961), 16/6, 1103; 92. PIERCE J. M., GUILD W. R., MERRILL J. P.: J. Appl. Physiol. (1957), 11/2, 231; 93. PINCUS J. H., FELDMAN R. G., RANNAZZISI G., NATELSON S.: Endocrinology (1965), 74/4, 783; 94. RAIHA N.C.R.: Pediatrics (1963), 32/6, 1025; 95. RANNEY R. E.: Endocrinology (1960), 67/2, 166; 96. RECHENBERGER J., BENNDORF S.: Z. Klin. Med. 154/6, 648—651; 690; 97. REMBIESA R.: Pol. Tyg. Lek. (1957), 22/21, 787; 98. REMBIESA R.: Acta Endocr. (Khb), (1957), 25/4, 457; 99. SATANI M.: Med. J. Osaka Univ. (Jap. Ed.), (1962), 14/1—4, 1, 100. SCHREIER K., SCHNEPF E., MATTERN H.: Z. Ges. Exp. Med. (1956), 127, 508; 101. SEDA K., KAWAMURA T.: Clin. Endocr. (Tokyo) (1963), 11/4; 102. SHIGEMATSU I.: Igaku Kenkyu (1959), 29/8, 2924; 103. SIMPSON D. P.: Am. r. J. Physiol. (1963), 205/5, 1049; 104. STERKEL R. L., SPENCER I. A., WOLFSON IR. S. K., WILLIAMS ASHMAN H. G.: J. Lab. Clin. Med. (1958), 52/2, 176; 105. STOERK H. C., PETERSON A. C., JELINEK V. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1963), 114/3, 690; 106. SZÉKELY MÁRIA: Experientia (Basel) (1957), 13/1, 24; 107. SZÉKELY MÁRIA: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. (1960), 17/3, 241; 108. TALMAGE R. V., ELLIOT I. R.: Endocrinology (1956), 59/1, 27; 109. TARJÁN R.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. (Budapest), (1955), 8/2, 119; 110. TASHJIAN IR. A. H., WHEDON G. D.: J. Clin. Endocr. (1963), 24/10, 1029; 111. TODD A. S., FOSGATE O. T., CRAGLE R. G., KAMAT T. H.: Amer. J. Physiol. (1963), 202/5, 987; 112. TODOROW J. T., DIKOW A. L.: Clin. Chim. Acta (1960), 5/5, 762; 113. TÖRÖK J., TURAY P., KOVÁCS Z.: Orv. Hetil. (1963), 104/6, 241; 114. VAGELOS P. R., ALBERTS A. V., MARTIN D. B.: J. Biol. Chem. (1963), 238/2, 533; 115. VARIATI G.: Ann. Obstet. i Ginec. (1960), 82/3, 290; 116. VAVRECKA M., KOMÁRKOVÁ A.: Naturwissenschaften (1957), 44/17, 470; 117. VISHAKARMA P., MILLER T.: Amer. J. Physiol. (1963), 205/2, 281; 118. YATES C. W. JR., TALMAGE R. V.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1965), 119/1, 88; 119. YOSHINARI S.: Folia Endocr. Jap. (1964), 40/4, 318