

Contribución al estudio de la hiperglucemia inicial por la insulina

POR

J. M. BELLIDO y F. FERNÁNDEZ RIOFRÍO

El Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de Barcelona ha prestado desde el primer momento atención a cuanto se refiere a la regulación de la glucemia, y también desde que los estudios de Banting, Best y Collip sobre la hormona pancreática fueron conocidos, en sus líneas generales por lo menos, nuestro Instituto se impuso como obligación seguir las experiencias fundamentales de los investigadores de Toronto y reproducirlas en lo posible. La circunstancia de que Carrasco Formiguera se encontrara pensionado en Boston a fines del año 1921, y asistiera a la reunión de la Federación de Sociedades Biológicas Americanas celebrada en New Haven en enero de 1922, hizo que nuestra información, no detallada sin duda, fuera muy anterior a la primera publicación de los fisiólogos canadienses.

Sin embargo, basándose en estas informaciones incompletas, y siguiendo la técnica de extracción de fermentos de Dalmau (1), pudieron Carrasco Formiguera y González (2), en septiembre de 1922, preparar extractos de páncreas, logrados por un camino radicalmente distinto del seguido por los canadienses, que influían sobre la glucemia en los animales de experimentación, rebajándola, es decir, que contenían insulina. Después, conocida, por haber sido comunicada directamente por Mac Leod, la técnica primitiva de Toronto, se prepararon en nuestro Instituto extractos pancreáticos activos, venciendo las dificultades técnicas que a cada momento surgían, hasta que, primeramente de procedencia americana (Elli Lylli), después, inglesa (British Drug House), y no mucho más tarde de fabricación española (González y Suárez, Hermes), pudiéronse

utilizar extractos activos, privados en lo factible de impurezas, por lo cual dejó el Instituto de preparar muestras de insulina.

Como los descubridores de la insulina (3) y los experimentadores y clínicos que la utilizaron desde los primeros tiempos, entre nosotros no se prestó atención al efecto hiperglucemiante inicial que manifiesta este extracto pancreático después de su inyección (4). Este olvido es perfectamente explicable, en parte, por la fugacidad de esta fase de hiperglucemia, y también por la mayor importancia práctica que tiene la acción principal y más duradera, la hipoglucemiante, que es la aprovechada en terapéutica. Por ello Mac Leod, en su discurso inaugural del Congreso de Fisiología de Edimburgo (5), nada habló de ella. Sólo en 1925, Müller y Corbitt (6) y Müller y Pettersen (7) llaman la atención sobre esta hiperglucemia, como demostrativa de la acción glucogenolítica de la insulina, que sobrepasa muchas veces en intensidad su acción hipoglucemiante. Choay le dedica unas líneas en su libro (8); en general, esta hiperglucemia debe ser atribuida, según este autor, a las impurezas que acompañan a la hormona en los extractos, aun los elaborados con mayor cuidado y garantías. Más tarde, Bellido y Puche Alvarez (9), en 1925, estudiaron tan interesante tema, habiendo publicado una nota sobre el mismo, utilizando la vía mesaraica para la administración de la hormona, nota de la cual entresacamos buena parte de sus observaciones experimentales, a las cuales hemos agregado recientemente algunas más, verificadas estas últimas por Bellido y Raventós en 1927, y por Bellido y Fernández Riofrío posteriormente.

Como es natural, al interesarnos por tal asunto, lo primero que se hizo fué comprobar la realidad del efecto hiperglucemiante : lo hemos observado en 1925, y recientemente, inyectando la insulina por vía intravenosa, en la safena, y también subcutáneamente.

Vía intravenosa

Experimento XI

25-XI-1925. Perro de 12'5 kg. Anestesia por cloralosa, 170 cc. de solución.

	<u>Glucemia por 1,000</u>
5.30 t. Anestesia.	
5.45	1'70
6 Inyección de 15 unidades de insulina, vía safena.	
6.01	2'30
6.05	1'90
6.15	1'85
6.25	1'10
6.45	0'72

Experimento XII

27-XI-1925. Perro de 12'5 kg. Anestesia con solución de cloralosa, 165 cc.

	Glucemia por 1,000
5.20 t. Anestesia.	
5.30	1'15
5.45	1'10
6	1'05
Inyección de 15 unidades de insulina, vía safena.	
6.03	1'20
6.13	1'37
6.25	0'65
6.40	0'50
7	0'46
7.45	0'45

Vía subcutánea

Experimento XXV

21-XII-1925. Perra de 16 kg. Anestesia con solución de cloralosa, 220 cc.

	Glucemia por 1,000
5.20 t. Anestesia.	
5.25	0'67
5.35	0'70
5.36 Inyección de 20 unidades de insulina, subcutánea.	
5.40	1
5.45	0'88
5.55	0'85
6.05	0'70
6.30	0'60

(Bellido y Puche)

Experimento XXXIII

25-X-1928. Perro de 8'05 kg., anestesia con solución de cloralosa, 80 cc.

	Glucemia por 1,000
4.15 t. Anestesia.	
4.30	1
4.45	0'95
Inyección subcutánea de 16 unidades de insulina.	
4.50	1'20
4.55	0'95
5	0'70
5.10	8'60
5.20	0'60
5.30	0'70
5.45	0'65
6.15	0'50

(Bellido y Riofrío)

En algunos casos no se observa este efecto en perros demacrados o cuando la anestesia ha sido difícil.

Experimento LXIV

1-XII-1930. Perro de 8 kg. Anestesia difícil, 200 cc. de solución cloralosa.

	Glucemia por 1,000
5.30 t. Antes de la anestesia.....	0'96
5.45 Después de la anestesia.....	0'94
5.55 Inyección de 25 unidades de insulina, subcutánea.	
6	0'94
6.05	0'89
6.15	0'84
6.30	0'45
7	0'52

(Bellido y Riofrío)

Como demuestra la tabla anterior, no faltan observaciones negativas, pero, en general, se trata de perros en los cuales la glucemia era particularmente alta al empezar la experiencia, o de otros en los cuales las cantidades de insulina fueron escasas y la hipoglucemia final fué poco graduada. Por término medio, en una quinta parte de los perros de nuestras series, el efecto no se observa.

En su publicación de 1925, se preguntaban Puche y Bellido si se trataba de un efecto nervioso, como Müller y Corbitt dicen. O posiblemente de un efecto sobre el hígado, efecto que sería acaso imputable al líquido vector, y no al extracto pancreático.

Con el propósito de hacer más patente la intervención del hígado, se han practicado series de inyecciones de insulina, introduciendo la solución original, mezclada unas veces con solución salina, y otras, con sangre del propio animal, en una de las raíces de las venas mesaraicas, en el mesenterio, haciendo la inyección con lentitud. La cantidad de unidades inyectada ha sido variable, según los casos; no parece influir tanto esta cantidad en el proceso hiperglucemiante inicial como en la acción hipoglucémica.

Serie de vía mesaraica

Experimento I

28-X-1925. Perro de 14 kg. Anestesia por cloralosa.

	Glucemia por 1,000
4.40 t. Anestesia.	
4.45	0'97
4.58	0'98

	<u>Glucemia por 1,000</u>
5.35	Disección. 15 unidades de insulina por vía me- saraica.
5.41
5.51
6.01
6.11
6.21
	1'43 1'71 0'94 0'66 0'62

Experimento II

30-X-1925. Perro de 13'5 kg. Anestesia, 140 cc. de solución cloralosa.

	<u>Glucemia por 1,000</u>
5	t. Anestesia.
5.12
5.14	Extracción de 30 cc. de sangre para diluir la insulina.
5.20	Disección mesaraica.
5.30
5.40	Inyección de 15 unidades de insulina, vía mesaraica.
5.45
5.55
6.05
6.15
	I I 1'25 1'20 0'50 0'45

Experimento III

2-XI-1925. Perro de 12'05 kg. Solución de cloralosa, 140 cc.

	<u>Glucemia por 1,000</u>
11.05	m. Anestesia.
11.22
11.25	Sangría, 15 cc.
11.27	Disección mesaraica.
11.28
11.29	Inyección de 15 unidades de insulina en 12 cc. de sangre desfibrinada.
11.31
11.41
11.51
12.01
12.21
	I I 1'40 1'20 0'80 0'31 0'25

Experimento VI

7-XI-1925. Perro de 15'05 kg. Solución de cloralosa, 40 cc.

	<u>Glucemia por 1,000</u>
1.30	t. Disección.
2.45
	0'87 0'90

	<u>Glucemia por 1,000</u>
2.50	Inyección de 15 unidades de insulina en sangre desfibrinada.
2.52
3.10
3.20
3.30
3.40
4
	1'20
	I
	0'76
	0'60
	0'63
	0'50

Experimento XXVI

22-XII-1925. Perro de 12 kg. Solución de cloralosa, 180 cc.

	<u>Glucemia por 1,000</u>
5.45 t.	Anestesia.
5.57
6.07
6.10	Diseción mesaraica.
6.20
6.22	Inyección de 15 unidades de insulina, vía mesaraica, sin diluir.
6.25
6.30
6.40
6.50
7.15
	0'60
	0'55
	0'57
	0'75
	1'23
	0'65
	0'45
	0'30

Experimento XXVII

23-XII-1925. Perro de 7'05 kg. Cloralosa, 100 cc. de solución.

	<u>Glucemia por 1,000</u>
5.30 t.	Anestesia.
5.40
5.50
6	Manipulación de las vísceras.
6
6.10	Inyección de 10 unidades de insulina, vía mesaraica, sin diluir.
6.20
6.30
7
	0'85
	0'80
	0'97
	1'75
	0'85
	0'47
	0'38

(Bellido y Puche)

Estas experiencias demuestran que el efecto hiperglucemiante de la insulina se manifiesta igualmente, con prontitud e intensidad, cuando la hormona es introducida en forma y por vía tales, que no puede estimular ninguna formación nerviosa en los órganos y los tejidos y llega directamente al hígado. La rapidez con que la acción hiperglucemiante al propio tiempo glucogenolítica, como Bürger ha demostrado (10) más recientemente, se manifiesta, no hacía pensar en una acción nerviosa,

que en el dominio visceral sería probablemente lenta, sino en una acción directa sobre el tejido hepático. Las contrapruebas, consistentes en experiencias sobre hígados desnervados, no se han llevado a cabo, a pesar de lo decisivas que serían como confirmatorias, de resultar positivas, de esta opinión.

Para dilucidar si esta acción sobre el hígado es atribuible, en todo o en parte, a los líquidos en los cuales se diluye la insulina, se han hecho experimentos de control del tipo de los siguientes:

Experimento VII

13-XI-1925. Perro de 12 kg. Anestesia con 130 cc. de solución de cloruro de glucosa.

	Glucemia por 1,000
5.45 t. Anestesia.	
6 Sangría, 40 cc.	
6.10	1'25
6.15 Disección mesaraica.	
6.17	1'28
6.20 Inyección de sangre desfibrinada, 15 cc., vía mesaraica.	
6.25	1'78
6.40	1'75
6.43 Inyección de 15 unidades de insulina en 15 cc. de sangre desfibrinada.	
6.46	2'18
6.56	1'30
7.06	1
7.16	0'95
7.26	0'65

Experimento IX

18-XI-1925. Perro de 20 kg. Anestesia con 200 cc. de solución de cloruro de glucosa.

	Glucemia por 1,000
5.30 t. Anestesia.	
5.45	0'70
5.50 Extracción de 50 cc. de sangre. Disección mesaraica.	
6	0'80
6.03 Inyección de 20 cc. de sangre desfibrinada, del mismo animal. Vía mesaraica.	
6.07	1
6.20	1'03
6.30 Inyección de 20 cc. de sangre desfibrinada.	
6.31	0'98
6.40	0'84
6.55	0'85
7 Inyección de 20 unidades de insulina. Vía mesaraica.	
7.01	1'37

	Glucemia por 1,000
7.10	1'35
7.20	0'40
7.30	0'40

Experimento X

24-XI-1925. Perro de 14'05 kg. Anestesia, 170 cc. de solución de cloralsosa.

	Glucemia por 1,000
5 Anestesia.	
5.05	1'03
5.15	0'86
5.20 Sangría, 40 cc.	
5.25 Disección mesaraica.	
5.36	0'90
5.45 Inyección de 20 cc. de sangre desfibrinada. Vía mesaraica.	0'91
5.50	
6	1
6.01 Inyección de 15 unidades de insulina sin diluir. Vía mesaraica.	1'04
6.03	
6.13	1'43
6.23	1'40
6.45	0'73
	0'54

(Bellido y Puche)

Esta serie demuestra, en primer término, como hacían constar Bellido y Puche en su trabajo de 1925, que la sangre desfibrinada, incluso la procedente del propio animal, única que fué utilizada en estas experiencias, tiene, inyectada por vía mesaraica, acción hiperglucemiante. Pero también es de notar que esta acción es menos intensa y más lenta en presentarse y en borrarse que la acción análoga de la insulina.

Como control igualmente son interesantes dos series de experiencias. En la primera serie se inyectó la solución de insulina en la pared de una asa intestinal puesta al descubierto, mantenida humedecida en líquido de Locke tibio. La inyección se efectuó despacio, en el espesor de la capa muscular, sin atravesar la mucosa. En unas observaciones se obtuvo un efecto hiperglucemiante inmediato y persistente; en otras, la inyección no fué seguida de hiperglucemia inmediata ni de hipoglucemia más tarde, antes bien, hubo una ligera hiperglucemia hora y media después de la inyección.

Experimento XV

1-XII-1925. Perro de 12'05 kg. Anestesia, 150 cc. de solución de cloralsosa.

	Glucemia por 1,000
6.10 t. Anestesia.	
6.20	0'95
6.30	1'05
6.37 Disección en el abdomen y manoseo del intestino.	
6.40	0'95
6.43 Inyección intraparietal en el intestino, de 15 unidades de insulina.	
6.45	0'90
6.55	0'89
7.05	0'93
7.25	0'87
7.45	1
8.05	1'07

Experimento XVIII

5-XII-1925. Perro de 11 kg. Anestesia con 170 cc. de solución de cloralsosa.

	Glucemia por 1,000
5.15 t. Anestesia.	
5.25	1'05
5.35	1'05
5.45 Disección, asa intestinal al descubierto.	
5.47 Inyección de 15 unidades de insulina, vía intraparietal del intestino.	1'07
5.50	1'30
6	1'15
6.10	1'15
6.25	1'20
7	1'24
7.30	1'22
8	1'27

(Bellido y Puche)

Las observaciones, como la n.º XVIII, son particularmente sugestivas : en ella se conserva la acción hiperglucemiante inmediata de la acción de la insulina, y queda borrada la acción reductora de la cantidad de azúcar sanguíneo, lo cual, en nuestro criterio, podría explicarse suponiendo que una pequeña cantidad de insulina es, en estos casos, absorbida rápidamente y actúa estimulando la glucogenolisis, mientras que la mayor parte de la hormona es destruída en plena pared intestinal por la tripsina pancreática, resultando así impedida su absorción y su actuación en el resto de la economía. En algunas experiencias, sin embargo, se obtuvo, sin hiperglucemia inicial, la hipoglucemia típica ulterior.

Experimento XLV

5-XII-1930. Perro de 10 kg. Anestesia con solución de cloralosa, 150 cc.

	Glucemia por 1,000
5 t.	1'40
Asa intestinal al descubierto.	1'52
5.15 Inyección de 30 unidades de insulina, subperitoneal.	1'44
5.30	0'54
5.35	0'95
5.40	1'13
6	1'09
6.15	
6.30	

Experimento XLIII

28-XI-1930. Perro de 8'500 kg. Anestesia con 90 cc. de solución de cloralosa.

	Glucemia por 1,000
5 t.	1'35
Asa intestinal al descubierto.	1'30
5.10	
5.15 Inyección de 16 unidades de insulina, subperitoneal.	1'02
5.20	1'10
5.25	1'15
5.35	1'20
5.50	

Experimento XLII

24-XI-1930. Perro de 8 kg. Anestesia con solución de cloralosa, 100 cc.

	Glucemia por 1,000
4.10 t.	1'10
Asa intestinal al descubierto.	1'10
4.15 Inyección subperitoneal en el asa, de 20 unidades de insulina.	0'80
4.25	0'76
4.30	1
4.40	0'81
4.50	0'97
5.05	0'84
5.20	0'75
6.20	

(Bellido y Ríofrío)

Planteamos igualmente experiencias comparativas sobre el efecto en un mismo animal de la administración sucesiva de insulina por vía subcutánea y parietal intestinal, y viceversa, como las siguientes:

Experimento XLVI

17-XII-1930. Perro de 8 kg. Anestesia con 80 cc. de solución de cloralosa.

	Glucemia por 1,000
5.30 t.	1'42
Asa intestinal al descubierto.	
5.35 Inyección subperitoneal de 20 unidades de insulina.	
5.40	1'49
5.45	1'34
6	1'38
6.30	1'14
6.50 Inyección subcutánea de 20 unidades de insulina.	
7	1'45
7.10	1'48
7.30	0'96

Esta experiencia parece demostrar una notable diferencia, desde este punto de vista, entre ambas vías. En la siguiente, la insulina administrada bajo la piel y bajo el peritoneo intestinal fué igualmente eficaz.

Experimento LI

13-I-1931. Perro de 10 kg. Anestesia con solución de cloralosa, 100 cc.

	Glucemia por 1,000
9.25 m.	1'29
Asa intestinal al descubierto.	
9.29	1'29
9.30 Inyección subperitoneal de 20 unidades de insulina.	
9.35	1'38
9.40	1'31
9.50	1'23
10	1'09
10.30	0'96
10.31 Inyección subcutánea de 20 unidades de insulina.	
10.36	1
10.41	0'96
11	0'92

Las experiencias siguientes son notables por el efecto hiperglucemiante que el manoseo intestinal determina en ellas en los animales insulinizados.

Experimento XLVII

5-I-1931. Perro de 7 kg Anestesia con 80 cc. de solución de cloralosa.

	Glucemia por 1,000
6 t.	1'19
6.15 Inyección de 20 unidades de insulina, subcutáneamente.	
6.30	I
7 Asa intestinal al descubierto.	0'73
7.05	I
Inyección de 20 unidades de insulina en el intestino, subperitonealmente.	
7.10	0'68
7.30	0'84
8	0'96

Experimento XLVIII

5-I-1931. Perro de 8'500 kg. Anestesia con cloralosa, 95 cc. de solución.

	Glucemia por 1,000
6 t.	1'11
Inyección de 20 unidades de insulina por vía subcutánea.	
6.30	0'92
7 Asa intestinal al descubierto.	0'81
7.05	0'95
Inyección de 20 unidades de insulina en la pared del asa intestinal.	
7.10	0'83
7.30	0'93
8	0'96

(Bellido y Riofrío)

En otra serie, que es preciso completar, se practicó la inyección de la insulina en la cavidad peritoneal, como en la siguiente:

Experimento XXXVI

18-XI-1929. Perro de 11 kg. Anestesia por 120 cc. de solución de cloralosa.

	Glucemia por 1,000
5 t. Anestesia.	
5.10	1'29
5.20 Inyección de 20 unidades de insulina, intraperitoneal.	1'14
5.40	1'18
5.55	1'18
6.10	1'11

	Glucemia por 1,000
6.25	1'05
6.45	0'91
7.05	0'63
7.25	0'77

Es notable en esta experiencia el retraso con que se presenta el efecto hipoglucemiante, que hace pensar en una gran lentitud de la absorción de la hormona por parte de la serosa. No se observa efecto hiperglucemiante inmediato, que no nos creemos autorizados a interpretar en este sentido el ligero aumento de cuatro centésimas observado después de la inyección, imputable a los errores propios del método de dosificación empleado, o a las oscilaciones de una constante sanguínea relativamente tan lábil como la glucemia.

La observación siguiente puede considerarse como igualmente demostrativa.

Experimento XXXIX

25-I-1930. Perro de 14 kg. 150 cc. de solución de cloralosa para la anestesia.

	Glucemia por 1,000
5.35 t.	1'47
5.40	1'56
5.50 Inyección de 20 unidades de insulina por vía intraperitoneal.	
6	1'61
6.20	1'20
6.35	1'11
6.50	0'87
7.30	0'69

También era lógico, como contraprueba, practicar la inyección de la insulina, en forma que ésta pudiese ser inmediatamente retenida por los tejidos, y asegurándose de que aun en el caso de llegar a la circulación general una gran cantidad de la hormona inyectada, sólo una fracción mínima alcance al hígado en los primeros momentos. Esto puede lograrse practicando la inyección en una arteria de un miembro, y los efectos son los que constan en la siguiente experiencia, que precisa repetir en serie numerosa:

Experimento XXXI

26-II-1926. Perro de 12'4 kg. Anestesia por solución de cloralosa, 150 cc.

	Glucemia por 1,000
5.30 t. Anestesia.	
5.45	0'85
5.55	0'90

	Glucemia por 1,000
6 Inyección intrarterial de 15 unidades de insulina.	
6.02	0'90
6.10	0'80
6.20	0'67
6.30	0'67
6.45	0 65
7	0'60
7.30	0'62
8.15	0'65

(Bellido y Raventós)

Como puede verse en la observación transcrita, no hay hiperglucemia inicial, si la inyección se hace en una arteria de un miembro y la hipoglucemia se inicia ya a los diez minutos (antes sin duda) de la inyección. La perfecta concordancia entre este resultado y nuestra hipótesis de trabajo justifica que demos valor de contraprueba a esta experiencia, que, repetimos, precisa duplicar. Pero experiencias del tipo de la siguiente demuestran que aumentando las dosis, por la misma vía arterial los efectos de la insulina, hiperglucemiante e hipoglucemiante, son los clásicos.

Experimento XXXVIII

24-I-1930. Perro de 7 kg. de peso. Anestesia con 75 cc. de solución de cloralosa.

	Glucemia por 1,000
5.15 t.	0'89
5.20 Inyección de 20 unidades, vía arterial.	
5.30	1'52
5.45	0'75
6	0'66
6.15	0'65
6.30	0'68
6.45	0'56
7	0'80
7.35	0'74

Con posterioridad a los trabajos de Bellido y Puche, con ocasión de haber asistido al XIII Congreso Internacional de Fisiología celebrado en agosto de 1929 en Boston, hemos tenido noticia de una comunicación hecha a dicha reunión por Max Bürger, de Kiel (10), sobre la significación fisiológica de la hiperglucemia insulínica primaria. Esta comunicación ha sido publicada en resumen en el libro de extractos y notas de dicho Congreso, y en el volumen xc del *American Journal of Physiology*. Su autor afirma haber observado en hombres que las inyecciones de insulina, en cantidad de media unidad por kilogramo de peso, pro-

vocan, a los cinco minutos de la inyección, una elevación de la cantidad de glucosa de la sangre hasta de un 20 por 100. Que en perros practicando la inyección en una raíz de la porta, en veinticinco observaciones ha visto un aumento medio de la glucemia de un 35 por 100. Afirma, también, que este aumento coincide con una disminución del glucógeno hepático. Y termina afirmando que la insulina, por su acción sobre el hígado, es hiperglucemiante, y que su efecto hipoglucemiante es debido a su acción sobre la musculatura. Más recientemente, este mismo autor ha ideado una técnica de aplicación de este hecho a la clínica, para la exploración de la función glucogénica del hígado (11), sobre la cual técnica y su eficacia tenemos en marcha un trabajo, junto con Pi-Suñer Bayo, en la Clínica dietética de la Facultad de Medicina.

Durante el año 1929, buen número de experimentadores, como Collens y Murlin (12), Rathery y sus discípulos (13), Bürger y Kramer (14) y Jonesco y sus colaboradores (15) han estudiado el fenómeno de la hiperglucemia inicial insulínica, *paradójica*, como la denomina Bürger. Geiling y Lawder (16) y Neuwirth, Tin y Wallace afirman que la hiperglucemia inicial insulínica no se observa con la insulina cristalizada preparada por Abel en el laboratorio de Farmacología de la John Hopkins University, de Baltimore.

Todo lo apuntado, a pesar de quedar en nuestro trabajo, iniciado en 1925, y proseguido con interrupciones después, algunos extremos dignos de ser estudiados con otras técnicas, creemos que es demostrativo desde algunos puntos de vista, y que nos autoriza a afirmar lo siguiente:

Que la hiperglucemia inicial insulínica se observa únicamente cuando la insulina administrada tiene fácil y rápido acceso hasta el hígado;

Que su mecanismo es humoral;

Que esta acción hiperglucemiante es separable de la acción hipoglucemiante consiguiente, como lo demuestran los resultados de algunas experiencias de inyección intersticial de insulina en las paredes del intestino;

Que no es confundible con la de la sangre desfibrinada o los líquidos isotónicos en general introducidos en el sistema porta,

Y que, provisionalmente, podemos aseverar que no se manifiesta, a pesar de que el acceso al hígado en este caso sea fácil, cuando la insulina es administrada por inyección en la cavidad peritoneal.

Por último, las afirmaciones de los autores que han podido disponer de insulina cristalizada abonan nuestra suposición de la separabilidad de las acciones hiperglucemiante e hipoglucemiante de la insulina, que serían debidas a sustancias distintas.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Dalmau*, Mètode per a obtenir secretina en pols. Comunicació a la Societat de Biologia de Barcelona, pág. 19; 1917.
2. *Carrasco Formiguera y González*, Sobre la obtención de extractos pancreáticos que contienen una substancia capaz de hacer disminuir la glucosa de la sangre (insulina). Instituto de Fisiología. Trabajos, I, 247; 1925.
3. *Banting, Best, Collip, Macleod y Noble*, The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits : American Journal of Physiology, LXII, 162; 1922.
4. *Grevenstuijx y Laqueur*, Insulin, seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung, etc. Ergebnisse der Physiologie, XXIII Band, II Abteilung, 1-267; 1924.
5. XI Congreso Internacional de Fisiología, Edimburgo : Insulin, lectura inaugural del profesor *J. J. R. Macleod*, 24 de julio de 1923.
6. *Müller y Corbitt*, Journal of laboratorial and clinical Medicine, IX, 612; 1924.
7. *Müller y Petersen*, The Journal of the American Medical Association, E. E., XIV, 437; 1925.
8. *André Choay*, La secretion interne du páncreas et l'insuline. Paris. Masson, éd.; 1926.
9. *J. M. Bellido y J. Puche Alvarez*, La hiperglucemia insulínica y la vías de administración de la insulina. Instituto de Fisiología. Trabajos, II, 177; 1927.
10. *Max Bürger*, Die physiologische Bedeutung der primären Insulinhyperglykämie. Abstracts of communications to the XIII International Physiological Congress. August 19-24, pág. 41; 1929.
11. *Max Bürger*, Die Klinische Bedeutung der initialen Insulinhyperglykämie, Klinische Wochenschrift, 9, 104.
12. *W. S. Collens y J. R. Murlin*, Hyperglycemia following the portal injection of insulin. Proc. Soc. f. exp. Biologie, XXVI, fasc. 6, 485.
13. *F. Rathery y otros*, Notas publicadas en los Comptes Rendus de la Société de Biologie de Paris, 1930.
14. *Bürger y Kramer*, Über primitive paradoxale Insulinhyperklykämie. Zeitschr. f. exp. Medizin, 65, 487; 1929.
15. *Jonesco, Cosmulesco y Tomesco*, Sur le mecanisme de l'hyperglycémie initiale insulínique. C. R. Soc. de Biologie de Paris, CII, 169-170.
16. *Geiling y Lawder*, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 39, n.º 3; 1930.
17. *J. Newwirth, F. Co Tin y G. B. Wallace*, The so-called hyperglycemic action of insuline. Proc. Soc. f. exp. Biol., XXVII, 194; 1929.