

# EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM EN LA REGULACIÓ DE LA GLUCÈMIA

per

J. PUCHE ÀLVAREZ

El títol que encapçala aquest treball no respon amb tota fidelitat al seu contingut. Però algun nom havíem de donar a aquest conjunt d'experiments, en els que no ens proposàrem, ja de bon principi, abordar el tema en tota la seva extensió.

Les primeres observacions que ens portaren a treballar en aquest capítol formaven part d'una sèrie experimental dirigida a fins més concrets. Estudiàvem, amb el meu mestre Pi Suñer, la influència de la dilució sanguínia sobre la glucèmia. En alguns experiments, la corba de la glucèmia es desviava cap a valors més baixes, després de la dilució, quan se seccionaven quirúrgicament els esplàncics. Coincidia aquesta hipoglucèmia, no amb la fase de dilució pròpiament dita, sinó més bé amb el retorn a la normalitat del contingut en hemoglobina de la sang, reactiu que ens donava una idea de la marxa de la dilució.

Un fet sol·licità aleshores la nostra atenció. La hipoglucèmia semblava produir-se a partir del moment en què, interrompuda la respiració artificial a què eren sotmesos els nostres gossos (per a la secció dels esplàncics per via toràcica), es produïa la concentració de  $\text{CO}_2$  en la sang, que havia d'excitar els centres bulbars per a la

normalització dels mecanismes respiratoris (respiració espontània) en l'animal apneic.

Buscant explicacions a les variacions abans indicades, fórem portats d'experiències en experiències, fins a explorar bona part del vast camp que suposa el títol d'aquesta tesi. Hi treballaríem encara, de no haver limitat voluntàriament l'extensió d'aquest treball, en detriment de la nostra impacient curiositat.

En la investigació fisiològica es repeteix amb freqüència aquesta situació. Ens veiem portats, en l'estudi de qualsevol funció, a considerar les influències de funcions afins, i d'un sistema orgànic a l'altre, d'una manera insensible, sense brusquetat, suaument, però amb una precisió inevitable. Aquest criteri unicista de les correlacions fisiològiques, tan afortunadament tocat per Pi Suñer (1), és l'expressió més justa d'aquestes interrelacions orgàniques.

Res tan temut i tan atraient per a nosaltres com un treball a base de modificacions de la glucèmia. Bona part de la nostra vida científica ha transcorregut, en col·laboració i sota pròpia iniciativa, utilitzant els mètodes, tractant de fixar els mecanismes i exclouent els nombrosos factors d'error, en la determinació quantitativa i en l'estudi de la regulació del nivell glucèmic. Per això coneixem totes les dificultats que porta aquest estudi, i d'aquí la nostra temença i la poderosa atracció d'un tema que ens és familiar.

#### ÒRGANS QUE INTERVENEN EN LA REGULACIÓ DE LA GLUCÈMIA

En les seves lliçons sobre la diabetis i la glucogènia, Cl. Bernard (2) admet, contràriament a l'opinió admesa fins aleshores, l'existència d'una glucèmia normal «sot-

mesa, com totes les altres propietats dels líquids i dels teixits, a una oscil·lació fisiològica incessant, a una espècie d'equilibri inestable, en relació constant amb la mobilitat dels fenòmens vitals». D'aquí provenen i s'hi recolzen fermament els conceptes fonamentals del nostre coneixement sobre la regulació del metabolisme dels hidrats de carbon, i si en aquest cas el genial fisiòleg no arribà molt lluny, havem d'atribuir-ho, sens dubte, a la poca exactitud dels mètodes de determinació en la química fisiològica del seu temps.

*Influència del fetge.* — Després dels estudis fonamentals de Cl. Bernard sobre la glucogènia hepàtica i dels factors que podien actuar sobre aquesta, un nou progrés tècnic, l'extirpació total del fetge realitzada en els mamífers per Mann i Magath (3), ha vingut a corroborar i a evidenciar el paper preponderant d'aquest com a regulador de la concentració de glucosa en la sang. En efecte, l'hepatectomia produeix una progressiva disminució del sucre de la sang, que descendeix fins a 0'30 per 1,000 i dóna lloc a trastorns, especialment respiratoris, transitoris que cessen immediatament amb l'administració de glucosa, en quantitat adequada perquè es mantingui el nivell glucèmic normal.

Aquest nivell és controlat pel fetge, i quant a aquesta funció, el paper d'aquest òrgan és insubstituïble. Quan s'extirpa el pàncreas abans de l'hepatectomia, el descens de la glucèmia és més ràpid que en animals a qui tan sols s'extirpa el fetge. Mann i Magath creuen que en animals prèviament pancretomitzats s'impediria l'aprofitament de la glucosa pels teixits.

No havem de deduir d'això que sigui el fetge únicament, l'òrgan capaç d'amagatzemar hidrats de carbon, i Hagedorn (4) ha demostrat que una part de la glucosa,

procedent de l'absorció alimentícia, és amagatzemada en els teixits. Per a demostrar-ho, aquest autor determina simultàniament la glucèmia en mostres de sang procedents d'una lleugera incisió del lòbul de l'orella i per punció de la vena mitjana; la diferència de glucèmia entre les sangs d'ambdós orígens és pràcticament menyspreable en individus en dejú; en canvi, en els individus als quals s'administra una quantitat d'hidrats de carbon, observa un major augment de glucèmia en la sang arterial que en la sang venosa.

El fetge, però, és l'òrgan especialitzat en la regulació del nivell glucèmic, encara que no sigui l'únic en el qual s'amagatzemi glucogen. Es troba el glucogen en el teixit muscular, que en fixa quantitats molt considerables; també es troba en el pulmó, en el ronyó, en la placenta, en el teixit connectiu, etc. Les considerables reserves de glucogen muscular no tenen la mateixa significació que la reserva hepàtica, ja que aquelles no serveixen, com aquesta última, per a atendre les necessitats de tot l'organisme, sinó únicament per a les del mateix muscle, el qual el consumeix *in situ* durant la contracció, segons Lambling (5).

No coneixem molt bé el mecanisme pel qual el fetge sintetitza el glucogen a partir de les distintes substàncies nutritives; coneixem millor el mecanisme químic i neuroquímic de la transformació glucogenolítica, deguda a l'acció de la glucogenolasa i a excitacions nervioses d'efector suprarenal i hepàtic, que probablement regulen l'activitat d'aquella.

Sobre aquest punt ha treballat especialment Macleod i la seva escola (6). Macleod enfoca el problema en la forma següent: la intensitat de la glucogenolisi ¿és regulada gràcies a canvis en la sang que banya les cèl·lules hepàtiques, o depèn d'excitacions nervioses portades al fetge pel sistema nerviós autònom? Aquests canvis que

tenen lloc en la sang, ¿depenen de la concentració de glucosa, o bé d'altres substàncies derivades d'aquesta durant la seva catabòlia? És molt probable que intervinguin en el mecanisme de la glucogenolisi ambdós factors : el factor humoral i el factor nerviós. En estat normal, aquest mecanisme actua condicionant l'activitat dels òrgans que intervenen en la glucogènia; i els canvis de composició de la sang poden actuar sobre els centres nerviosos reguladors de la glucèmia i sobre els òrgans mateixos directament afectats per aquestes variacions.

*Influència del pàncreas.* — El pàncreas és un altre dels òrgans indispensables per a la regulació del metabolisme dels hidrats de carbon.

El descobriment de Mering i Minkowski (7) sobre els efectes de l'extirpació del pàncreas (diabetis experimental), eixamplà considerablement els horitzons de la ciència de la nutrició, fent conèixer un nou importantíssim factor de la regulació nutritiva. La nova via oberta donà lloc a innumbrables investigacions sobre el mecanisme d'acció del pàncreas, essent-ne potser la fita més culminant el descobriment de la insulina per Macleod (8), Banting, Best (9) i Collip (10).

Aquest producte de l'activitat pancreàtica que tantes vegades havia estat entrevist pels fisiòlegs, des de Mering i Minkowski, Gley (11), Hedon (12), Zuelzer (13), Kleiner i Meltzer (14), Scott (15), Sharpey Schäfer (16), etc., i el descobriment del qual semblava imminent, és avui un dels millors estudiats, malgrat les moltes incògnites que encara existeixen sobre la seva manera d'actuar.

*Influència de les glàndules suprarenals.* — Un tercer òrgan d'importància evident en la regulació glucogènica és el teixit cromafí, principalment localitzat en la porció

medul·lar de les suprarenals i l'important paper del qual en la regulació de la glucèmia fou vist per Blum (17) i demostrat primer per Mayer (18) (supressió dels efectes diabetògens de la picadura després de l'adrenectomia).

Hedon i Giraud (19), estudiant el descens de la corba glucèmica després de l'extirpació de les suprarenals i la influència de l'adrenectomia en els animals pancretomitzats prèviament, observen en aquests una atenuació de la hipoglucèmia. Griffith (20) troba, després de la supressió funcional d'aquestes glàndules, per extirpació d'una i denervació de l'altra, valors de glucèmia sensiblement més baixes i més constants. Bornstein (21) veu desaparèixer el glucogen hepàtic i hipoglucèmia en els animals als quals extirpa les suprarenals.

Molinelli (23) atribueix a la secreció adrenal una influència evident sobre la glucèmia. Pico (22) troba la hipoglucèmia com el símptoma més precoç de l'extirpació suprarenal. Gley (24) ha estudiat els efectes de la pancretomia sobre l'activitat de les suprarenals, i com que no ha trobat cap diferència en el poder vasoconstrictor de les glàndules suprarenals després de la pancretomia, posa en dubte la interrelació sostinguda per Eppinger, Falta i Rudinger (25) entre pàncreas i suprarenals.

#### INFLUÈNCIA D'ALTRES ÒRGANS

Altres òrgans de l'economia poden també influir sobre la concentració de glucosa en la sang i la funció glucogènica; les glàndules tiroides i hipòfisi com a acceleradores de la glucogenolisi; les paratiroides com a frenadores d'aquella; accions que Noel Paton (26) equipara en esquema a l'activitat dels illots de Langerhans i a l'acció del teixit cromaff, respectivament.

INFLUÈNCIA DEL SISTEMA NERVIÓS  
SOBRE LA FUNCIÓ GLUCOGÈNICA

La forma d'ajustar-se aquestes distintes influències ha estat objecte de molts treballs i hipòtesis, i naturalment aquesta activitat coordinadora fou adscrita al sistema nerviós; Cl. Bernard (27), Noel Paton (26), Pi Suñer (28), Asher (29), etc.

Kauffmann (30) es resistí a admetre la necessitat d'aquestes influències nervioses sobre el metabolisme; i autors del prestigi de Gley sostenen, respecte al funcionament de les glàndules endocrines, una opinió que ell mateix titula d'heterodoxa, en relació a les idees actuals. Gley (31) considera la major part de les glàndules endocrines funcionant independentment del sistema nerviós. Tan sols les càpsules suprarenals escaparien a aquesta llei d'autonomia endocrina. Extremant aquesta manera de veure, arribaríem al resultat de considerar la rica inervació dels òrgans endocrins com a completament inútil; conclusió, certament bon xic aventurada.

L'acoblament, la interrelació entre tots els òrgans que influeixen sobre el metabolisme hidrocarbonat, està indubtablement realitzat per les seves connexions nervioses.

Havem de concedir, i les nostres experiències reforcen aquesta opinió, que el coneixement de les funcions neuroendocrines és encara molt incomplet.

Potser això sigui degut a l'ús de tècniques poc adequades, però també havem de reconèixer que existeixen fets, com l'assenyalat per Lewis i Magenta (32) i per Cannon, Mc. Iver i Blíss (33) sobre la recuperació de la glucèmia, consecutivament a la hipoglucèmia insulínica,

en què la intervenció del mecanisme nerviós i de l'adrenal es troben estretament units.

I àdhuc simplificant algunes d'aquestes accions nervioses fins a considerar que es redueixin a modificacions de la mecànica circulatòria en les glàndules, no podem negar llur influència sobre el funcionament dels òrgans afectats.

Les investigacions d'Asher Flack i Rodt (34) sobre la influència del sistema nerviós sobre la glàndula tiroides; les de Cannon i Smith (35), sobre la mateixa qüestió, i les de Corral (36), sobre la inervació endocrina del pàncreas, semblen valuosos arguments, entre altres, contraris a la tesi general sostinguda per Gley.

La relació entre la funció glucogènica del fetge i el sistema nerviós fou posada de manifest per primera vegada per Cl. Bernard, amb la seva clàssica experiència. La picadura del quart ventricle, en un punt veí als nuclis d'origen del vuitè i desè parells, produeix hiperglucèmia i glucosúria que desapareixen al cap d'unes hores. També contribuí Cl. Bernard a aclarir el trajecte que segueix aquesta excitació; la secció d'ambdós vagus no evita els efectes de la picadura, però la secció de la medulla entre els orígens de l'esplànic i del frènic, evita el seu efecte hiperglucèmiat. Eckhard (37) demostrà que la doble esplancnicotomia suprimeix els efectes glucosúrics de la picadura.

Aquests experiments foren interpretats per quasi tots els fisiòlegs del seu temps, com deguts a una acció vasomotora dels esplànics sobre el fetge. Morat i Dufour (38) l'expliquen per la coexistència, amb les fibres vasomotores de l'esplànic, de fibres secretores que, actuant sobre la cèl·lula hepàtica, determinarien un desdoblament de glucogen, gràcies a una acció diastàsica lliberada per l'excitació de les esmentades fibres.



A conclusions anàlogues han arribat Lepine (39) i A. i E. Cavazzani (40). Els Cavazzani diuen haver observat modificacions histològiques de les cèl·lules hepàtiques i augment del sucre en les venes suprahepàtiques a conseqüència de l'excitació del plexe celíac, resultats confirmats per les experiències de Macleod i Pearce (41). S'ha buscat repetidament el mecanisme d'aquesta acció glucogenolítica. Cl. Bernard, uns anys després (1877) de les seves primeres experiències, va admetre l'existència d'un ferment glucogenolític, elaborat per la cèl·lula hepàtica, acció aquesta entrevista per Morat i Dufour, i l'existència de la qual ha demostrat Scaffidi (42), trobant en el fetge una amilasa activa, que no és destruïda per la intoxicació de la cèl·lula hepàtica amb el fòsfor, i d'acció desintegrant evident sobre el glucogen.

Malgrat els treballs abans esmentats, l'existència d'aquestes fibres glucosecretors de l'esplàncnic, així com les trobades en el vagus per Morat i Dufour, pels Cavazzani (43) i per Lepine, no assoliren una acceptació general, i la hipòtesi de l'acció vasomotora sobre el fetge fou la més admesa (Vulpian, Schiff, Eckhard). Alguns anys després, els treballs de Mayer (1906) canviaren la interpretació del mecanisme d'acció de la picadura. I això, unit al descobriment de Blum (1901) sobre l'acció hiperglucemiant de l'adrenalina, imposà la noció de l'important paper de les suprarenals en la regulació del metabolisme hidrocarbonat.

El mecanisme de la descàrrega adrenal hiperglucemiant per la picadura ocupà un gran nombre d'investigadors, i així, Landau (44), Kahn (45), Kahn i Starkenstein (46), Barberg (47), Freund i Marchand (48), Biberfeld (49), Jarich (50) i Negrin (51) arribaren a resultats anàlegs en el que es refereix a la positiva influència del factor adrenal sobre la glucèmia.

Els resultats d'altres investigadors, com Wertheimer i Battez (52), Quinquaud (53), Stewart i Rogoff (54), Catan, Houssay i Mazzoco (55), semblaren demostrar que la glucèmia i la hiperglucèmia per picadura poden observar-se, també, després de la adrenectomia.

Trendelenburg (56) es decantà cap a l'acció de doble mecanisme, adrenal i nerviós, predominant aquest últim. Houssay (57) sosté, també, que els fenòmens de picadura reconeixen un doble origen adrenal i nerviós. Sobre aquesta qüestió, la controvèrsia ha estat particularment apassionada, però l'evidència de la descàrrega suprarenal per picadura queda definitivament demostrada, ja per la influència que aquesta descàrrega té sobre la glucèmia, com s'ha dit anteriorment, com per altres efectes atribuïbles a la substància adrenal : acceleració, cor denervat, Cannon i Rapport (58), Carrasco Formiguera (59); pota denervada, von Anrep (60); pressió arterial, Negrin (61), Cervera (62), Negrin i Hernández Guerra (63), Cervera i Houssay (64), etc., essent particularment interessants les experiències fetes amb la tècnica de l'anatomosis suprarenal per Tournade i Chabrol (65), per Houssay i els seus col·laboradors, i que han estat la brillant confirmació de la realitat de les descàrregues adrenals i de llurs efectes fisiològics.

Efectes diabètics semblants als de la picadura s'han obtingut per l'excitació del cap perifèric dels esplànics i per l'excitació del plexe hepàtic, per Christie, Pearce i Macleod (66), mantenint les glàndules suprarenals íntegres; però aquestes efectes no s'observen si aquestes s'extirpen prèviament o si s'exciten els esplànics després de denervar el pedicle hepàtic (Macleod i Pearce). Stewart i Rogoff (67) han criticat aquestes experiències com a poc demostratives, però Macleod conclou de les seves observacions que el control nerviós

sobre el fetge necessita, per a fer-se eficaç, una certa concentració d'adrenalina, que actuaria sensibilitzant les terminacions simpàtiques del fetge. El que per a nosaltres podria objectar-se als fisiòlegs de Toronto és que els resultats obtinguts en els experiments aguts que ells realitzaren (30 minuts després de l'adrenectomia) podrien ésser emmascarats pel trastorn que l'adrenectomia, així realitzada, porta en la glucèmia.

La possibilitat d'altres vies nervioses eferents, d'efector hepàtic, no ha estat tan clarament demostrada com l'esplàcnica. Buscant aquestes vies, Cl. Bernard (27) seccionà els nervis vagus en el coll, i observà trastorns en la glucogènia hepàtica; trastorns que evitava en practicar la secció d'aquells en l'abdómen. En excitar el cap perifèric d'aquests nervis, no observà cap alteració notable de la glucèmia, però en portar l'excitació sobre la porció central d'ells, veié produir-se un augment de la glucèmia i glucosúria; d'això en deduí que la glucogènia estava governada per accions reflexes que, procedents de la superfície dels pulmons, eren transmeses pels nervis vagus als centres bulbars gluco-reguladors.

Les observacions posteriors de Schiff (68) i de Laffont (69), demostren que l'excitació del cap central dels altres nervis sensitius (ciàtic, arrels posteriors, depressor, etc.) pot desenrotllar efectes hiperglucèmians semblables a l'observat per l'excitació del cap central dels vagus; hiperglucèmia reflexa que pot també reconèixer altres orígens: excitacions tròfiques per fam local, i la via eferent de la qual seria la mateixa seguida per l'estímul «picadura».

Morat i Dufour (38), en gossos curaritzats, als quals excitaven el cap perifèric del vagus seccionat en el coll, observen algunes vegades una forta hiperglucèmia i altres una hipoglucèmia, deduint d'això que en el vagus hi ha dues classes de fibres antagòniques, unes excita-

dores de la glucogenolisi i altres que inhibirien aquesta funció. Segons aquests autors, l'excitació del cap perifèric del vagus actua, en general, deprimint la glucogenolisi, si abans d'excitar el vagus s'han seccionat els esplànquics. Aquesta acció glucoinhibitòria persisteix malgrat l'extirpació del pàncreas, creient per això que es tracta d'una acció directa sobre el fetge.

Lepine, treballant en gossos no curaritzats, als quals excitava el cap perifèric del vagus esquerra, observà un increment de la glucèmia en la sang arterial.

Eiger (70), Rossi i Rongato (71) parlen d'una acció inhibidòria directa sobre el fetge per excitació vagal. Cavazzani i Finzi (43) sostenen, al contrari, que l'excitació del cap perifèric del vagus determina un augment de la glucèmia en la vena suprahepàtica.

Kauffmann (30) sosté que la denervació total del fetge no afecta la regulació de la glucèmia en els animals diabètics per pancreatectomia, encara que la faci baixar sempre en els animals normals.

Les influències nervioses que poden actuar sobre l'activitat endocrina del pàncreas han estat molt menys explorades i es confonen amb les accions nervioses d'efector hepàtic.

Cl. Bernard (23), prèvia denervació del fetge i del pàncreas, troba que la picadura no modifica la glucèmia ni produeix glucosúria.

Tirolaix (72) veu com la denervació del pàncreas no impedeix que l'acció d'aquest sobre la glucogènia deixi d'exercir-se. Allen (73), més recentment, arriba a conclusions anàlogues.

Per altra part, Von Pal (74) descobreix branques esplànquiques vasodilatadores, que augmentarien, en ésser excitades, l'activitat endocrina del pàncreas, harmonitzant això amb els efectes trobats per Lepine i per Banting

i Gairns (76), que provoquen reaccions vasomotrius per canvis de temperatura en la glàndula. Corral (36), excitant els nervis vagus per sota de les ramificacions cardíaques, prèvia denervació del pedicle hepàtic, troba un descens del sucre sanguini, que atribueix a una major activitat endocrina del pàncreas.

Mac Cormick, Macleod, i O'Brien (77), repetint les experiències de Corral, veuen en alguns experiments una baixa de la glucèmia, i, encara que en la major part de llurs observacions els resultats foren negatius, admeten la possibilitat d'un control nerviós sobre l'activitat endocrina dels illots de Langerhans.

Britton (78), en gats als quals extirpa la suprarenal esquerra o secciona d'esplànics d'aquest costat, estimula el pneumogàstric dret durant una a tres hores, observant una baixa de la glucèmia durant el temps d'excitació. Aquest efecte deixa de produir-se quan lliga els vasos pancreàtics o quan, en lloc d'excitar els vagus, excita els fillets simpàtics que van al pàncreas. Aquest investigador no troba variacions notables en els resultats quan deixa intactes els nervis del pedicle hepàtic o els secciona.

Clark (75) observa en el conill que les drogues que estimulen el parasimpàtic produeixen una baixa del sucre sanguini. La secció dels nervis vagus, especialment del dret, evita, en la major part de les experiències, la baixa de la glucèmia.

Respecte als estímuls nerviosos que poden afectar la secreció d'adrenalina, no fariem més que repetir el que s'ha dit sobre les vies eferents que porten les excitacions lliberadores de glucosa al fetge.

Són particularment interessants les investigacions de Houssay, Molinelli i Lewis (79) i les de Lewis i Magenta (32) que demostren com les seccions nervioses (esplancnicotomia, secció de les fibres del pedicle hepàtic, secció

de vagus i esplàcnics) augmenten la sensibilitat a l'acció hipoglucemiant de la insulina pel bloqueig de les excitacions compensadores que anirien dels centres adrenalino-secretors afectats per la hipoglucèmia als òrgans efectors, que en aquest cas són el fetge i les suprarenals, sensibilitat a la insulina que estaria disminuïda en seccionar solament els vagus.

Aquests treballs vénen a explicar la manera de lliurar-se les reserves hepàtiques en baixar la concentració de glucosa sanguínia, mecanisme que havia preocupat a Pi Suñer (80) i von Furth (81) i que havia estat referit per ambdós, en diferents circumstàncies, a desprendiments per les diferències de concentració hemàtica.

Per un mecanisme anàleg al de la reacció adrenal consecutiva a la hipoglucèmica, però referit a l'activitat endocrina del pàncreas (insulina), es podria explicar el fet observat per Homans (82) i per Banting i Gairns. Aquests autors observen, en gossos normals als quals injecten glucosa, primer un augment de la glucèmia i després una baixa per sota de la normal, tornant, finalment, al nivell primitiu. Si repeteixen l'experiència en el mateix animal, prèvia extirpació del pàncreas, no observen ni l'efecte hipoglucemiant ni el retorn al nivell normal.

Pi Suñer (80) ha dedicat una atenció especial a l'estudi dels mecanismes nerviosos de regulació glucèmica. En els seus treballs sobre els reflexos tròfics glucemians per fam local, els explica per la intervenció d'accions nervioses aferents, que anirien de la regió bloquejada als centres gluco-reguladors, i d'aquí, per les vies nervioses centrífugues abans descrites, als òrgans efectors.

Hem exposat, encara que somerament, els fonaments experimentals sobre els quals descansa la innegable influència del sistema nerviós sobre la regulació de la glucèmia, i, com les vies eferents del sistema nerviós autònom tenen

un paper important (nervis vagus i nervise splàcnics). Malgrat això, creiem prematur arribar definitivament a les generalitzacions que han exposat Eppinger, Falta i Rudinger sobre les influències antagòniques de la inervació vagosimpàtica que actuarien sobre els òrgans gluco-reguladors : manera de veure que no ens atrevim a compartir plenament, i no per manca d'explicació lògica i fins, en alguns punts concrets, experimental, sinó per la seva constitució excessivament esquemàtica, que no es tenen encara motius suficients per a sostenir. Però aquesta actitud crítica creiem que no ha d'extremar-se, ja que ens portaria a un reprovable misonisme, tan perjudicial per al progrés del coneixement científic, com els entusiasmes excessius i prematurs.

#### PLA DEL NOSTRE TREBALL

Nosaltres ens hem proposat investigar el mecanisme de la hipoglucèmia obtinguda en les nostres primeres experiències. Això ens portarà a insistir sobre la via eferent dels reflexos d'efector hepàtic i pancreàtic, la menys coneguda sens dubte, valent-nos, per això, de l'excitació directa del cap perifèric dels nervis vagus, d'excitacions asfíctiques sobre els centres, previ el bloqueig de la via suprarenhepàtica, i d'accions farmacològiques d'efecte reconegut com a excitants del sistema nerviós autònom.

#### TÈCNICA SEGUIDA

*Mètodes emprats.* — Un dels principals inconvenients dels mètodes de determinació de la glucèmia, usats en els experiments clàssics, consistia en la considerable quan-

titat de sang que es necessitava (uns 20 cc.), cosa que condicionava el nombre de determinacions que es podien fer, i, per altra part, emmascarava els resultats experimentals.

L'aparició dels mètodes microquímics i les modificacions de què han estat objecte en llur major part, han millorat els mitjans d'investigació per a poder atacar a fons tots els problemes relacionats amb el metabolisme dels hidrats de carbon i poder fixar llurs lleis fisiològiques, de l'acció de les quals és tan sols una mostra aquesta subtilíssima constant que anomenem glucèmia.

L'estudi del nivell glucèmic representa un indiscutible progrés en el coneixement del metabolisme dels hidrats de carbon i encara que, com diu Macleod (83), tan sols ens doni un coneixement fragmentari d'aquest, és el mètode més senzill i útil dels emprats fins ara.

Entre els mètodes microquímics més usats actualment en fisiologia, esmentarem, per la seva major difusió, els mètodes de Bang en les seves dues formes, antiga i moderna; el de Hagedorn-Jensen, i el colorimètric de Folin y Wu. En realitat es determina, amb aquests mètodes, el poder reductor de la sang, i malgrat ésser degut principalment a la glucosa, no és aquesta l'única substància reductora, si bé les altres que podem trobar-hi (àcid glucorònic, creatinina, disacàrids) hi estan sempre en poca quantitat i llurs variacions no segueixen les de la glucosa pròpiament dita.

Hem emprat, principalment, el mètode de Folin i Wu i el de Hagedorn-Jensen. Aquest últim mètode dóna, segons Corral (84), valors sensiblement iguals als mètodes de Bang, i, segons la nostra experiència, les valors amb ell obtingudes són quelcom més baixes que les que proporciona el de Folin i Wu; resultats que concorden amb els publicats per Host i Hatlehol (85), com-



parant els mètodes de Hagedorn-Jensen i Bang amb els colorimètrics de Benedict i Folin i Wu.

Aproximadament la primera meitat dels nostres experiments foren fets utilitzant el mètode de Folin i Wu, per ésser el que coneixíem millor i per la uniformitat de les valors de les dobles determinacions, que en algunes experiències foren triples.

Després, aconsellats per la bona experiència que distints autors obtenen amb el de Hagedorn (Carrasco i Formiguera i Corral, per citar solament els nostres), emprarem aquest mètode associat al de Folin i últimament emprarem tan sols el de Hagedorn, fent la desalbuminació de Folin, per trobar-la més còmoda i donar-nos resultats més uniformes que amb la desalbuminació per la sosa i el sulfat de zinc, pròpia del mètode original.

Els animals d'experiència han estat especialment gossos i, en alguns experiments, conills.

*Valor de la glucèmia en el gos.* — Respecte a això hem d'esmentar l'opinió d'autors, com Bang (86), que neguen que es pugui parlar amb exactitud d'una valor mitjana del sucre sanguini del gos normal. Negrin (51) també considera el gos i el gat com a animals d'una valor glucèmica molt làbil, i poc recomanables, doncs, per aquesta classe d'experiències. Pi Suñer, Carrasco i Formiguera, Houssay, Corral i d'altres han utilitzat, amb major freqüència, el gos com a animal d'experimentació. Oppler i Rona (87) donen, per a la sang del gos, valors que oscil·len entre 1'02 i 0'73 per 1,000; Macleod (6), entre 0'96 i 0'74, i Morgulis (88), entre 1'06 i 0'74. Aquestes valors concorden bastant amb les nostres.

Els gossos que han servit per a les nostres experiències eren animals d'estat nutritiu bastant deficient,

en general, abans d'entrar al laboratori, ja que procedien del recolliment de gossos del carrer. Per a resoldre aquesta dificultat, quasi sempre, abans de sotmetre'ls a experimentació, els deixàvem restaurar-se uns quants dies, posant-los després a dejú un dia abans de l'experiència.

En aquestes condicions, nosaltres concedim valors a hiperglucèmies superiors a 1'30 per 1,000 si les valors inicials eren entre 0'80 i 1 per 1,000.

La hipoglucèmia la considerem com a tal en valors per sota de 0'70, sempre que, com hem dit, les valors inicials oscil·lin entorn d'1 per 1,000.

La nostra opinió, respecte d'això, és que el gos és un bon animal d'experimentació per aquesta classe d'investigacions, sempre que s'evitin les múltiples causes extrínseques que poden alterar el seu nivell glucèmic.

#### FACTORS EXTRÍNSECS QUE PODEN MODIFICAR LA GLUCÈMIA

*Anestèsia.* — Cal elegir amb tota cura la qualitat de l'anestèsia emprada per a immobilitzar els nostres animals, ja que molts dels anestèsics que s'utilitzen fan variar considerablement el nivell glucèmic. Pi Suñer, i Carrasco i Formiguera (89) han determinat que per a aquesta classe d'investigacions la millor anestèsia és la que produeix la cloralosa, sempre que sigui de bona qualitat; i podem dir que és la que es va acceptant generalment. En la seva administració hem de vigilar, no tan sols la qualitat, sinó, també, la perfecta dosificació, ja que la manca o l'excés poden alterar els seus bons efectes. En tota anestèsia cloralòsica, que no s'efectuï amb tota normalitat i afecti considerablement la respiració dels animals d'experiència, hem de practicar un

sever control glucèmic abans de començar qualsevol investigació consecutiva.

Recentment, Houssay, Molinelli i Lewis, fan notar que en els gossos cloralosats, la glucèmia s'estabilitza a la mitja hora i tendeix a descendir lentament en les hores successives.

Ometem expressament l'esmentar ací la influència hiperglucemiant d'altres diversos anestèsics correntment usats del grup de l'alcohol i de la sèrie barbitúrica, per no haver-los hagut d'emprar; però tots alteren la glucèmia en diversos graus.

*Temperatura.* — Un altre factor que cal tenir molt en compte és la temperatura ambient, ja que ha estat repetidament comprovada l'acció hiperglucemiant del fred, per Bohm, Hoffmann, Lowit (90), Gaglio (91), Pi Suñer (92), Rubner (93), etc.

*Hemorràgia.* — També cal evitar durant les experiències qualsevol pèrdua sanguínia d'alguna importància, ja que l'hemorràgia provoca una descàrrega glucogènica hiperglucemiant; Cf. Bernard (2), Nishi (98), etc.

*Manipulacions viscerals.* — Les manipulacions viscerals fetes amb poca cura poden també desencadenar reflexos d'efector hepàtic que alterin el nivell glucèmic; de la mateixa manera pot actuar l'estimulació repetida dels filets sensitius durant la vivisecció.

*Activitat muscular. Por.* — També convé evitar l'agitació excessiva dels animals abans de l'experiència, ja que la resistència muscular activa i el factor emotiu, en el gos i en el gat, poden produir una elevació de la glucèmia, segons ha demostrat Cannon (95).

Nosaltres hem procurat evitar, en les nostres experiències, totes aquestes causes d'error; anestesiem els nostres animals amb cloralosa, ben comprovada, bo i tenint cura que no es produeixin trastorns que puguin modificar el nivell glucèmic normal. Com a mesura de seguretat realitzem sempre, abans de començar l'experiència pròpiament dita, diverses determinacions de glucèmia.

#### EXPERIÈNCIES DE GLUCÈMIA I DILUCIÓ SANGUÍNIA

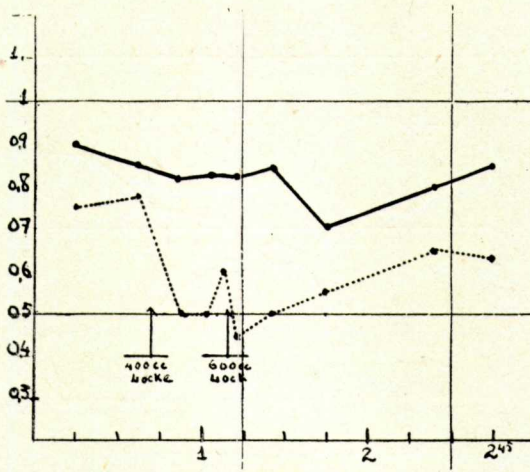
Estudiant amb Pi Suñer (96) la influència de la dilució sanguínia sobre la glucèmia, veiem que en els animals, amb inervació suprarenhepàtica íntegra, les valors de la glucosa sanguínia no baixaven en la mateixa proporció que la quantitat d'hemoglobina, sinó que es mantien en el nivell normal, amb poques variacions, durant l'experiència i àdhuc, a voltes, presentaven una lleugera tendència cap a valors més altes. Durant la fase de reposició de l'hemoglobina, la glucèmia continuava sense modificar-se (gràfica I).

En altres experiments es practicava la dilució, prèvia secció dels esplàcnics (per via toràcica), i en aquests la glucèmia es comportava d'una manera molt diferent, com pot veure's per la lectura dels següents experiments, I, 2 i 3, i de les gràfiques II, III i IV.

#### Experiment 1

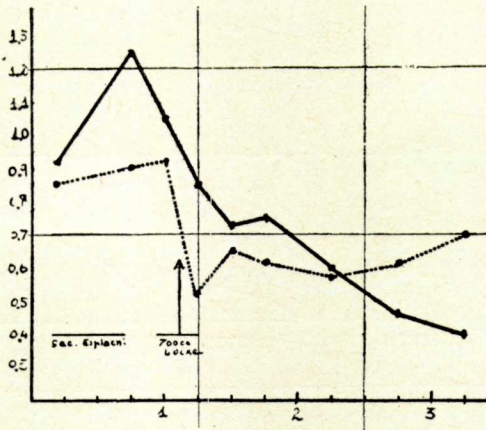
I-VII-1926. Gos de 10 kg. Anestèsia, 160 cc. cloralosa.

		Gluc.	Hemoglob
17.10 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'92	95
17.30 h.....	Secció esplàcnics via toràcica.		
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'26	90
18.h.....	3. <sup>a</sup> presa (resp. artificial)...	1'05	91



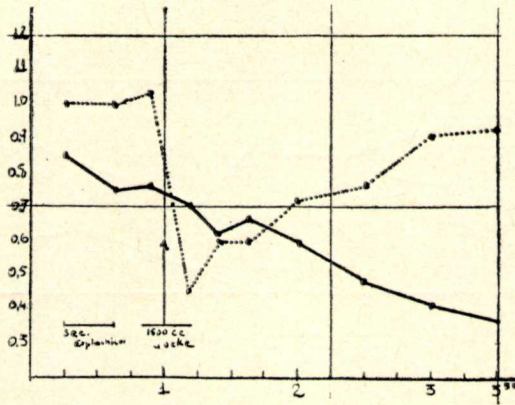
Gràfica I

Dilució sanguínea. Ratlla negra, glucèmia.  
Ratlla puntejada, hemoglobina.



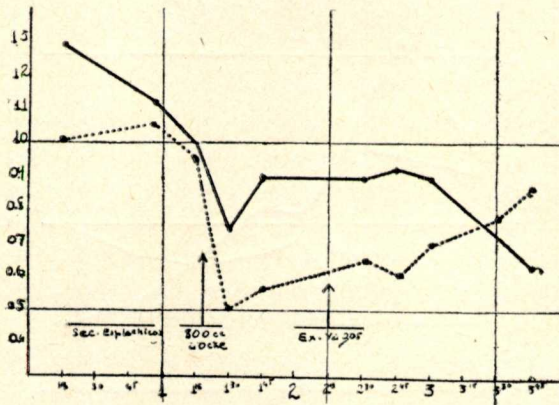
Gràfica II

Dilució sanguínea, prèvia secció dels esplàncnics.  
(Exp. I.)



Gràfica III

Dilució sanguínea, prèvia secció esplàncics.  
(Exp. 2.)



Gràfica IV

Dilució sanguínea, prèvia secció esplàncics.  
Excitació dels vagus. (Exp. 3.)

		Gluc.	Hemoglob.
18.15 h.....	Dilució 700 cc. de líquid de Locke a 38 graus.		
18.16 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'85	53
18.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'73	64
18.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'75	62
19.15 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'60	59
19.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'45	61
20.15 h.....	9. <sup>a</sup> presa (resp. artificial)...	0'40	69

(Vegi's gràfica II.)

Entre la quarta i cinquena presa es produeixen lleugers signes d'asfíxia en suspendre la respiració artificial; degut a això, a partir d'aquí, la respiració artificial es continua fins al final de l'experiència.

### Experiment 2

6-VII-1926. Gos de 20 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		Gluc.	Hemoglob.
17.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0.85	100
17.32 h.....	Secció esplàncics en el tòrax.		
17.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'75	100
18.05 h.....	3. <sup>a</sup> presa (resp. artificial)...	0'75	103
18.06 h.....	Dilució 1,500 cc. de líquid de Locke a 38 graus.		
18.20 h.....			
18.21 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'70	56
18.36 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'62	60
18.50 h.....	6. <sup>a</sup> presa (resp. normal)....	0'66	60
19.15 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'60	71
19.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'49	75
20.15 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'43	90
20.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'39	91

(Vegi's gràfica III.)

### Experiment 3

6-VII-1926. Gossa de 10 kg. Anestèsia, 120 cc. cloralosa.

		Gluc.	Hemoglob.
17.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'27	100
17.50 h.....	Secció esplàncics via toràcica		
18.10 h.....	2. <sup>a</sup> presa (resp. artificial)...	1'12	105

		Gluc.	Hemoglob.
18.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1	98
18.35 a 18.45 h.	Dilució 800 cc. de líquid de Locke a 38 graus.		
18.46 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'75	50
19 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'90	56
19.30 h.....	Excitació vagus (cap perifèric), tres excitacions de 15 s. a 2 m. d'interval.		
19.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa (resp. normal).....	0'90	65
20 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'93	60
20.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'90	70
20.45 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'73	78
21 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'65	85

(Vegi's gràfica IV.)

En l'experiment 1, la hipoglucèmia es fa evident a partir de la 7.<sup>a</sup> presa de sang, i després d'haver-se produït, entre la 4.<sup>a</sup> i 5.<sup>a</sup> presa, signes d'asfíxia en suspendre la respiració artificial, que reprengüem per a evitar la pèrdua de l'experiment.

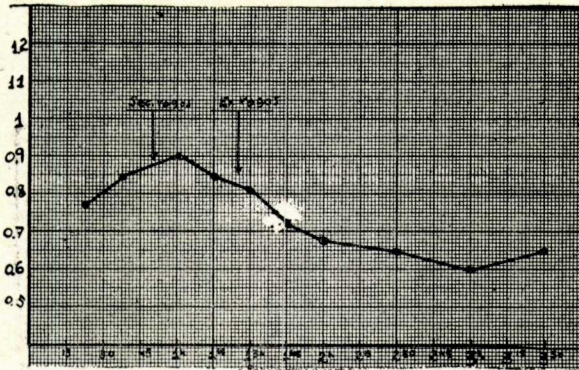
Aquesta hipoglucèmia podria considerar-se desprovida de valor, ja que Macleod ha demostrat la influència depressiva de la ventilació pulmonar sobre el nivell glucèmic. Però hem vist repetir-se el mateix fet en altres experiments (2 i 3) en què no podia invocar-se el mecanisme de la hiperpnea abans assenyalat.

Era necessari buscar altres explicacions a aquest fet.

Les hipoglucèmies observades, podrien ésser atribuïdes a la secció dels esplàncnics, per alteració del mecanisme nerviós gluco-regulador?

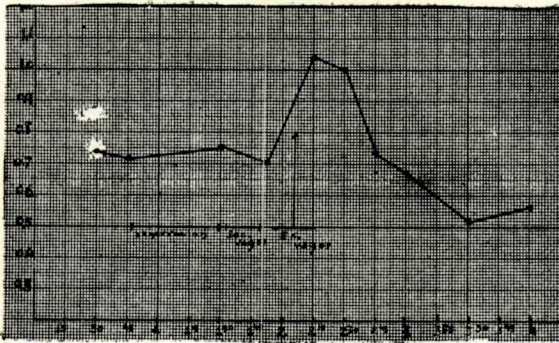
No sembla que sigui aquesta la interpretació exacta, ja que la secció dels esplàncnics no modifica per si sol la glucèmia (vegi's experiment 15). A més, de l'anàlisi dels experiments es desprèn que la baixa de la glucèmia és progressiva i es manifesta algun temps després de la dilució, com si aleshores intervingués el mecanisme hipoglucemiant.





Gràfica V

Excitació de l'extrem perifèric dels vagus. (Exp. 5.)  
Glucèmia per 1,000.



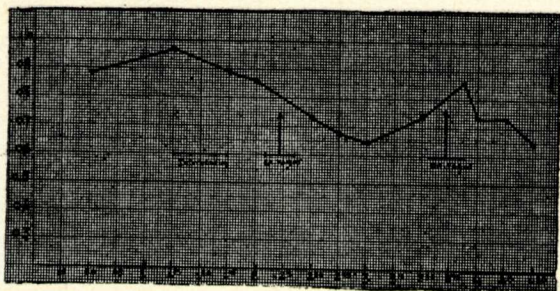
Gràfica VI

Excitació vagus, prèvia denervació pedicle hepàtic.  
(Exp. 6.)

¿Podria invocar-se, com a causa del descens del nivell glucèmic, l'excitació del bulbe pel  $\text{CO}_2$  en passar l'animal de la respiració artificial a la respiració espontània?

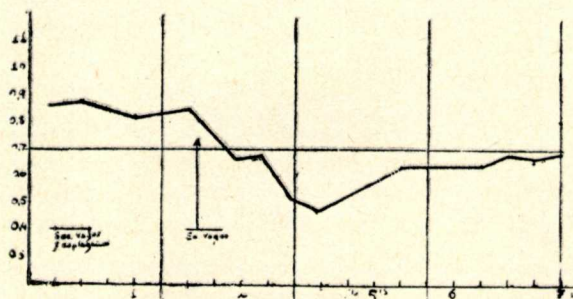
En l'experiment 1 aquesta excitació asfíctica fou tan anormalment intensa que es degué recórrer de nou a la

respiració artificial. És evident que en reprendre la respiració, després d'una fase d'apnea provocada, l'excitació bulbar, per augment del  $\text{CO}_2$  circulant que alteraria



Gràfica VII

Excitació vagus, prèvia denervació pedicle hepàtic.  
(Exp. 11.)



Gràfica VIII

Excitació vagus, prèvia secció esplàncics.  
(Exp. 12.)

momentàniament el pH sanguini, es produeix sempre amb major o menor intensitat.

Aquesta excitació bulbar, seguint l'única via nerviosa permeable d'efector hepatopancreàtic (esplàncics seccionats), podrà ésser la productora de les hipoglucèmies obtingudes?

En orientar en aquest sentit les possibles hipòtesis, la nostra atenció es fixà en les experiències ja realitzades sobre la inervació efectora del pàncreas i del fetge i volguérem repetir en part els treballs realitzats per Corral, Macleod, Britton, etc., sobre la manera de comportar-se la glucèmia després de l'excitació del cap perifèric dels vagus.

També volguérem comprovar els efectes de l'asfíxia sobre animals amb els esplàncnics tallats per a veure com es modificava la glucèmia en aquestes condicions experimentals.

#### EXPERIMENTS D'EXCITACIÓ DEL CAP PERIFÈRIC DELS VAGUS

En quasi tots els experiments d'aquesta sèrie hem practicat la denervació del pedicle hepàtic; en un solament (experiment 7) realitzàrem l'adrenectomia prèvia, tècnica que abandonàrem tot seguit, per ésser per si sola modificadora del nivell glucèmic; en els experiments 12 i 15 seccionàrem els esplàncnics sense denervar el pedicle, cosa que tampoc no férem en els experiments 5, 7 i 8.

Els vagus foren sempre seccionats per via toràcica, evitant el pneumotòrax per la insuflació sostinguda, durant uns segons, en tancar l'espai intercostal corresponent. En alguns experiments excitàvem el cap perifèric del vagus tenint un hemitòrax obert i efectuant la respiració artificial. Ben aviat abandonàrem aquesta manera de procedir per a evitar la intromissió de noves causes d'error (hiperpnea, refredament o dessecació de la superfície pulmonar) i la substituïrem per la connexió del cap perifèric dels nervis vagus amb els excitadors, que deixàrem, perfectament aïllats amb

cautxú i un tub de vidre, en l'interior del tòrax, tancant amb les mateixes precaucions abans esmentades per a evitar el pneumotòrax. Per aquesta via atacàrem també els esplàcnics en les dos experiències ja esmentades.

La denervació del pedicle hepàtic la realitzàrem practicant una incisió paral·lela a la vora costal dreta, suficientment ampla per a obtenir un bon camp; buscàrem aleshores el pedicle i primer seccionàrem tots els filets nerviosos que acompanyen l'hepàtica, la porta i les vies biliars. Per a major seguretat, practicàvem després la pinzellació, amb solució concentrada de fenol, entorn dels vasos del pedicle, fins a tenir la garantia que no deixàvem filets nerviosos per a destruir.

L'excitació dels vagus era practicada amb una bobina de Porter, excitant uns deu minuts, alternant períodes d'excitació d'un o dos minuts, amb iguals pauses de repòs, com aconsella Corral, no utilitzant en cap experiment la tècnica usada per Britton.

Les preses de sang es feien en els termes que indiquen els següents protocols:

#### Experiment 4

19-X-1926. Gos de 9'500 kg. Anestèsia, 120 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'94
16.32 h.....	Secció vagus via toràcica.	
17.05 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'85
17.20 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'85
17.35 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'83
17.36 a 17.46 h.	Excitació vagus.	
17.55 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'81
18.05 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'64
18.15 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'68
18.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'70
19 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'73
19.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'69

Experiment 5

20-X-1926. Gos de 15 kg. Anestèsia, 180 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
15.20 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'77
15.35 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'85
15.37 h.....	Secció vagues.	
16 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'90
16.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'85
	Excitació vague.	
16.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'81
16.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'73
17 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'67
17.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'65
18 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'60
18.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'65

(Vegi's gràfica V.)

Experiment 6

22-X-1926. Gos de 13 kg. Anestèsia, 180 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
16.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'74
16.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'72
17 h.....	Denervació pedicle hepàtic.	
17.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'74
17.45 h.....	Secció vagus.	
17.55 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'70
18.05 h.....	Excitació vagus.	
18.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'04
18.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	I
18.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'73
19 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'68
19.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'51
20 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'56

(Vegi's gràfica VI.)

Experiment 7

25-X-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
15.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
15.35 h.....	Extirpació suprarenals.	
16.35 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'91

		Glucèmia
16.50 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'87
17 h.....	Secció vagus.	
17.05 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'73
17.10 h.....	Excitació vagus.	
17.20 h.....	5. <sup>a</sup> presa (sang molt venosa).....	0'68
17.20 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'66
17.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'73
18 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'77
18.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'91
18.32 h.....	Excitació vagus (deposició diarreica)	
18.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'70
19 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'71

## Experiment 8

29-X-1926. Gos de 9 kg. Anestèsia, 110 cc. cloralosa.

		Glucèmia
17.25 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
17.27 h.....	Secció vagus en el tòrax.	
17.50 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'94
17.53 h.....	Excitació vagus.	
18.05 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'98
18.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'70
18.25 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'87
19 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'90
19.25 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'90

## Experiment 9

28-X-1926. Gos de 19 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		Glucèmia
17.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
	Traqueotomia.	
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'90
18.31 h.....	Excitació vagues tòrax.	
18.45 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'86
19 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'85
19.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'81
19.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'73
20 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'78

## Experiment 10

19-X-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
12.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'94
12.45 h.....	Denervació pedicle hepàtic.	
13.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'05
	Injecció de 300 cc. de Ringer (sense glucosa).	
16 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'95
	Injecció de 100 cc. de cloralosa.	
	Traqueotomia secció vagus tòrax.	
16.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'93
17 a 17.10 h....	Excitació vagus.	
17.20 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'81
17.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'80
17.40 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'94
18 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'91
18.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'85
18.31 h.....	Excitació vagus.	
18.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'85
18.50 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'95
19 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'98
19.30 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	1'10

## Experiment 11

30-X-1926. Gos de 13 kg. Anestèsia, 175 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
10 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'87
	Traqueotomia.	
10.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'96
	Denervació pedicle hepàtic secció vagus, via toràcica.	
11.15 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'98
11.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'86
11.35 a 11.04 h.	Excitació vagus tòrax.	
12 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'73
12.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'68
12.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'65
13 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'74
13.10 h.....	Excitació vagus (10 m.)	
13.20 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'88
13.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'73
13.45 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'74
14 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'65

(Vegi's gràfica VII.)

## Experiment 12

2-XI-1920. Gos de 12 kg. Anestèsia, 130 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
	Secció vagus i esplàncics.	
11.50 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'81
11.20 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'86
12.20 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'85
12.25 a 12.31 h.	Excitació cap perifèric de vagus.	
12.45 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'67
13 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'68
13.15 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'53
13.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'47
14 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'56
16.20 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'64
16.45 a 16.55 h.	Excitació cap perifèric de vagus.	
17.05 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'65
17.15 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'68
17.30 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	0'67
17.45 h.....	14. <sup>a</sup> presa.....	0'68

(Vegi's gràfica VIII.)

## Experiment 13

4-XI-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 100 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11.20 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'78
11.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'72
	Denervació pedicle hepàtic.	
12.35 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'60
13.45 h.....	30 cc. cloralosa.	
16 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'72
16.05 h.....	50 cc. cloralosa.	
16.10 h.....	Secció de vagus (animal poc anestesiat).	
16.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'73
16.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'73
16.50 a 17 h....	Excitació de vagus.	
17.05 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'86
17.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'71
18 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'79
18.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'81



Experiment 14

5-XI-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 250 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
12.20 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'81
12.45 a 13.15 h.	Denervació pedicle hepàtic.	
13.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'08
13.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'96
15.45 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'85
16.15 h.....	Secció vagus.	
17 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'95
17 a 17.11 h....	Excitació vagus.	
17.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'93
17.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'86
17.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'88
18 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'95
18.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	1'03
19 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	1

Experiment 15

8-XI-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
11.45 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'02
	Secció esplàncics per al tòrax.	
13.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'96
13.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'93
15.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'93
16 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'87
17 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'91
17.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'95
18.15 a 18.25 h.	Excitació vagus.	
18.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'07
18.45 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'94
19 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'84
19.15 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'80
19.45 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	1'23
20.15 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	1'05

Experiment 16

10-XI-1926. Gos de 19 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
11.45 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'83
	Denervació pedicle hepàtic, secció vagus.	

		Glucèmia
13 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'01
13.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'85
16 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'87
16.20 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'85
16.20 a 16.35 h.	Excitació cap perifèric vagus. $\nearrow$	
16.50 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'89
17.05 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'69
17.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'75
17.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'80
18 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'80
18.30 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'62
18.45 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'62
19.10 h.....	Injecció 50 cc. cloralosa.	
20 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	0'66
20.30 h.....	14. <sup>a</sup> presa.....	0'75

### Experiment 17

13-XI-1920. Gos de 11 kg. Anestèsia, 100 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'95
17.15 a 17.40 h.	Denervació pedicle hepàtic.	
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'45
	Dissecció vagus tòrax.	
18 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'50
18.20 h.....	Excitació vagus (15 m.).	
18.45 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'90
19.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	2'15
19.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	2'27
20 h.....	Mor l'animal.	

Durant la denervació, fort shock per refredament de les vísceres abdominals.

En l'excitació dels vagus, refredament del tòrax, dessecació de teixits per insuflació prolongada, pressió arterial 50 mm. Hg, morint poc després de l'excitació. Per totes aquestes causes, considerem aquesta experiència com d'una valor nul·la; aquests defectes poden influir sobre la glucèmia.

Experiment 18

16-XI-1926. Gos de 12 kg. Anestèsia, 100 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11.45 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'20
12.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'45
12.45 a 13.45 h.	Denervació pedicle.	
13.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1
15.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'95
16 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'97
16.15 h.....	40 cc. cloralosa.	
16.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'05
17 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1
17.15 h.....	Secció vagus.	
17.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'80
18.15 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'75
18.25 a 18.40 h.	Excitació vagus.	
18.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'70
19 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'75
	L'animal es desperta.	
19.30 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'85
20 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	0'73

Experiment 19

18-XI-1926. Gos de 16 kg. Anestèsia, 175 cc. cloralosa.

		Glucèmia
17 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'87
	Denervació pedicle hepàtic i secció vagus.	
17.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'85
17.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'83
18 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'76
18 a 18.15 h.....	Excitació vagus.	
18.25 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'80
18.35 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'72
18.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'05
19 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'98
19.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'90
20 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'83
	Excitació vagus	
20.15 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'77
20.30 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'73
20.45 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	0'65

Per a analitzar els resultats obtinguts amb l'excitació del cap perifèric dels vagus, hem de considerar aquests experiments per separat. Tenim un primer lot, els experiments 4, 5 i 8, en els quals tan sols es practicà l'excitació del cap perifèric dels vagus per sobre del diafragma. En tots ells s'acusa una baixa del nivell glucèmic, baixa que assoleix el seu màxim entre els vint minuts i la una hora trenta minuts després de l'excitació. Podríem afegir a aquest grup, l'experiment 12, en el qual l'excitació vagal fou precedida de la secció dels nervis esplàncics. En aquest, el màxim de la hipoglucèmia es troba una hora després i una segona excitació no resultà eficaç (gràfica VIII).

En un altre grup d'experiments, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18 i 19, es realitzà l'excitació del cap perifèric, prèvia denervació del pedicle hepàtic, amb la tècnica abans esmentada; excluïm el 17, per les defectuoses condicions en les quals es realitzà tota l'experiència.

D'aquests últims, els experiments 9, 10 i 15 es poden considerar com poc demostratius, per la poca intensitat dels descensos observats, i en els 13, 14, 18 i la primera part del 19 l'excitació del cap perifèric dels vagus resultà completament ineficaç. En l'experiment 6 la hipoglucèmia es presenta una hora quaranta-cinc minuts després de l'excitació vagal, prèvia una fase de hiperglucèmia (gràfica VI), i en els restants experiments 11, 15 i 16 i segona part del 19, registrem una baixa evident del nivell glucèmic, que no es produeix abans dels vint minuts i que pot observar-se, com en l'experiment 16, dues hores més tard (gràfica VII).

Finalment, hi ha una sola experiència d'excitació de vagus, prèvia adrenectomia aguda, que no tornarem a repetir, perquè per sí sola produeix ja un descens considerable de la glucèmia, i considerem que aquestes experiències serien poc demostratives pel nostre objecte.

Per això, podem apreciar que els nostres resultats s'acosten bastant als de Mac Cormick, Macleod i O'Brien, que obtenen una major proporció de casos negatius en excitar el cap perifèric dels vagus.

Els descensos un xic majors dels meus casos primitius, poden ésser deguts a què l'anestèsia emprada per nosaltres condiciona una major estabilitat de la glucèmia. Crec que aquesta objecció de l'anestèsic emprat té una valor indubtable i podríem fer-la extensiva a les experiències de Corral i a les de Britton. Contràriament als resultats que obté Corral, nosaltres no hem pogut observar descensos apreciables abans dels quinze o vint minuts després de l'excitació. Respecte als experiments de Britton, havem d'advertir que tots ells parteixen de glucèmies inicials altes i que les seves xifres baixes no poden qualificar-se de veritables hipoglucèmies.

Les hipoglucèmies obtingudes per l'excitació del cap perifèric dels vagus en els casos positius ¿són degudes realment a un increment de l'activitat endocrina del pàncreas? Hiperinsulinèmia?

En aquest cas, ¿com explicar els repetits experiments negatius?

En primer lloc, Rodoslav (97) sosté que l'efecte hipoglucèmiat de la insulina és tan més intens com major és la xifra inicial. Macleod afirma que l'efecte de la insulina sobre la corba de glucèmia del gos és superposable a l'observada en el conill, és a dir, el descens de la corba s'inicia vint o trenta minuts després de la injecció, i arriba a les seves valors més baixes de dos a quatre hores després.

En col·laboració amb el meu mestre Bellido (98) realitzàrem una sèrie d'experiments, en el gos, per a estudiar les corbes de glucèmia utilitzant distintes vies d'administració de la insulina. Entre altres, empràrem a via mesaraica i la via intraparietal en el budell, que

són, a la nostra manera de veure, les més instructives per a comparar amb els efectes d'una possible descàrrega d'insulina, per excitació dels vagus.

Consiguem, a continuació, dues experiències d'aquest tipus:

#### Experiment 20

22-XII-1926. Gos de 12 kg. Anestèsia, 130 cc. cloralosa.

		Glucèmia
17.57 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'70
18.07 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'65
18.10 h.....	Dissecció mesaraica.	
18.20 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'67
18.22 h.....	Injecció 15 u. (clíniques) d'insulina Leo per via mesaraica.	
18.22 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'85
18.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'33
18.40 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'75
18.50 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'55
19.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'40
19.39 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'30
20 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'27
20'30 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'30

(Vegi's gràfica IX.)

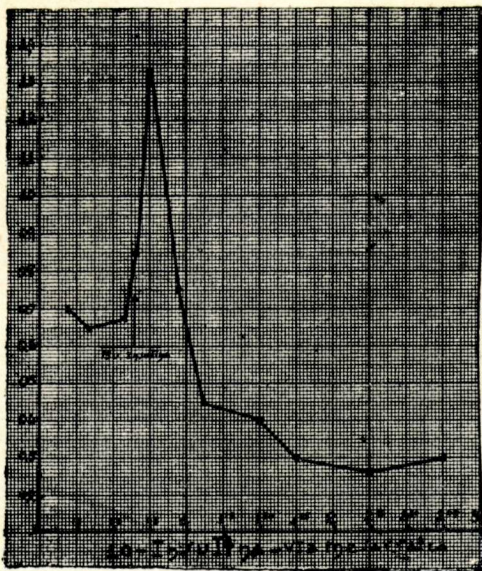
#### Experiment 21

1-XII-1926. Gos de 12'500 kg. Anestèsia, 130 cc. cloralosa.

		Glucèmia
18.20 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'95
18.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'05
18.37 h.....	Dissecció paret abdomen, manipulació intestins.	
18.40 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'95
18.43 h.....	Injecció 15 u. insulina Leo per via intraparietal en una ansa intestinal.	
18.45 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'90
18.55 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'87
19.05 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'93
19.25 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'90
19.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1
20.05 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	1'07

(Vegi's gràfica X.)

En la majoria dels casos, però especialment quan utilitzem la via mesaraica, es produeix primer un lleuger augment de la glucèmia en els deu o quinze minuts consecutius a la injecció, i després un descens progressiu que



Gràfica IX

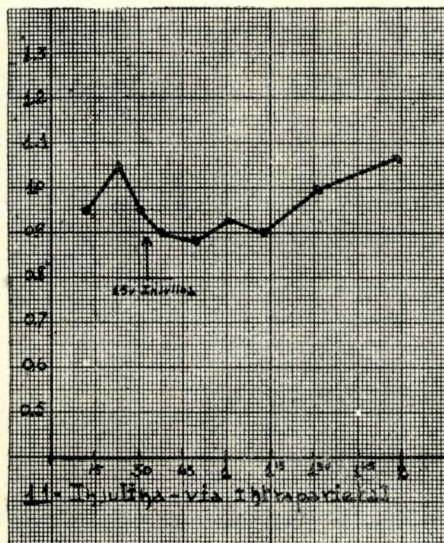
Efectes de la injecció de 15 unitats d'insulina per via intramesaraica (Exp. 20.)

s'iniciava als vint o trenta minuts, arribant a les valors baixes, d'hora i mitja a dues hores després (gràfica IX).

La via intraparietal (injecció de la insulina en la paret de l'intestí) resultà, en diverses experiències com la transcrita, absolutament ineficaç, segurament degut a la proximitat de les diastases de l'intestí (gràfica X).

Es pot suposar que en les nostres experiències la insu-

lina lliberada pel pàncreas durant l'excitació dels vagus, sigui poca en quantitat per a produir els efectes assolits amb les dosis emprades en els experiments 20 i 21, i també que l'excitació dels filets centrífugs pneumogàstrics



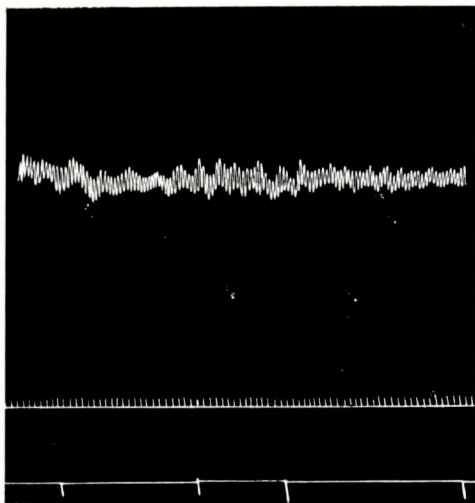
Gràfica X

Efectes de la injecció de 15 cc. d'insulina per via intraparietal (en el budell). (Exp. 21.)

doni lloc a modificacions, en la porció acinosa, que poguessin neutralitzar, en part, l'excitació dels illots. Castro (99) ha demostrat, histològicament, diferents terminacions nervioses per als acinis i per als illots. L'excitació utilitzada per nosaltres actuaria sobre el conjunt de fibres que constitueixen el tronc del vagues.

Respecte a això havem de recordar les investigacions d'Epstein, Rosenthal, Maechling i de Beck (100), que sostenen que la inactivació de la insulina per la tripsina





Traçat I

Efectes sobre la pressió arterial femoral  
de l'excitació de l'extrem perifèric dels vagus  
per sota dels filets cardíacs

pot tenir lloc en el mateix cos de l'animal, i les de Grott (101), sobre la influència hiperglucemiant de la tripsina.

Quant a nosaltres, no hem comprovat en els nostres animals si durant l'excitació del vagus augmentava la secreció del suc pancreàtic, però inclús no augmentant aquesta, els acini poden sofrir modificacions que potser alterarien els efectes de l'activitat insular.

Seria interessant comprovar, i ens prometem de fer-ho en una altra ocasió, els efectes de l'excitació del cap perifèric dels vagus en animals en qui s'hagués provocat prèviament la degeneració dels acini pancreàtics.

¿En l'excitació del cap perifèric dels vagus, actua un mecanisme vasomotor sobre el pàncreas? Encara que les modificacions vasomotores que puguin afectar solament el pàncreas, no influïrien en forma considerable sobre la pressió general, hem realitzat experiències en les quals registrem la pressió femoral durant l'excitació del cap perifèric dels vagus. Aquestes modificacions de la pressió general són molt poc importants, i reproduïm una de les gràfiques obtingudes (traçat 1).

*Resum.* — L'excitació del cap perifèric dels vagus en els experiments positius fa baixar la glucèmia gradualment, però en cap d'ells el descens és tan marcat i persistent que permeti sostenir amb tota seguretat que sigui degut a un efecte insulínic, ja perquè la quantitat d'hormona lliberada sigui poca, o bé perquè simultàniament es produeixin modificacions en la glàndula que neutralitzin l'acció endocrina.

El descens de la glucèmia és perceptible als vint minuts de l'excitació, malgrat poder-se presentar més tard.

L'excitació del cap perifèric dels vagus, prèvia denervació del pedicle hepàtic, produeix en algunes expe-

riències, un descens de la glucèmia, que no es presenta ordinàriament abans dels vint minuts després de l'excitació, i que pot accentuar-se després.

#### EXPERIMENTS D'ASFÍXIA

Una de les tècniques utilitzades per a la demostració de les vies eferents lliberadores de glucogen hepàtic, ha estat la producció de l'asfíxia.

Claudi Bernard (102), Eckhardt (37), Dastre (103), Morat i Dufour (38) i Araki (104), estudiaren la influència de l'asfíxia sobre el nivell glucèmic, asfíxia que produïen mantenint els animals en un espai confinat, fent-los respirar  $\text{CO}_2$  o per obliteració de la tràquea.

Dastre considera la sang asfíctica com un excitant de les funcions hepàtiques. Eckhardt, seccionant els esplànics, veu produir-se igualment la hiperglucèmia per intoxicació oxicarbònica.

Morat i Dufour empren l'asfíxia experimental com a mecanisme excitador de la glucogenolisi per llur estudi dels nervis glucosecretors. Macleod i Mac Cornick (105), Stewart i Rogoff (106) consideren que l'estímul asfíxia és particularment eficaç per a produir hiperglucèmia i l'utilitzen com a prova control per a valorar altres hiperglucèmies experimentals.

Bang i Stentrom (107) diuen que l'aparició de la hiperglucèmia és constant en l'asfíxia aguda, no essent-ho en la intoxicació asfíctica lenta, en què l'animal pot morir sense presentar hiperglucèmia.

Cl. Bernard ja havia assenyalat un efecte hipoglucèmiat en l'asfíxia lenta i sostinguda, efecte que ell considerava com degut a un esgotament de les reserves de glucogen hepàtic.

Respecte al mecanisme eferent de producció de la hiperglucèmia asfíctica, Cannon i Hoskins (108), Elliot (109), von Anrep (110), Kellavay (111), Starkenstein (112), Cannon i Carrasco Formiguera (113), Houssay i Molinelli (114), Olmsted (115) i molts altres, han demostrat com intervenen les suprarenals en la producció d'aquesta hiperglucèmia per asfíxia, mecanisme que ha estat posat en dubte per Gley (116) i per Stewart i Rogoff (106).

Houssay considera que en la hiperglucèmia asfíctica intervé un doble mecanisme, nerviós i humoral.

Macleod produeix asfíxia, prèvia exclusió del fetge per fístula de Eck i lligadura de l'artèria hepàtica, observant en aquestes condicions un lleuger augment del sucre sanguini. En altres experiments secciona els nervis del pedicle hepàtic i veu igualment produir-se hiperglucèmia per l'asfíxia, però aquesta és més intensa quan el control nerviós està intacte. De les seves observacions dedueix dues conclusions importants : 1.<sup>a</sup> la hiperglucèmia no depèn d'una depressió del procés oxidatiu en els teixits; 2.<sup>a</sup> el glucogen hepàtic no intervé en la hiperglucèmia per asfíxia.

Tatum i Atkinson (117) sostenen que la disminució de la reserva alcalina de la sang pot prendre's com a mesura de l'asfíxia i consideren el mecanisme de la hiperglucèmia asfíctica com a distint al de la hiperglucèmia adrenalínica.

Respecte al mecanisme central de la hiperglucèmia per asfíxia, l'opinió més generalitzada, des de Dastre, és la de què seria deguda a l'anoxèmia.

Sembla suficientment demostrat l'efecte adrenal en la hiperglucèmia asfíctica i d'acord amb aquest convençiment hem procedit.

En una sèrie d'experiències he procurat precisar els efectes de l'asfíxia quan es bloquejaven les vies nervioses suprarenhepàtiques, valent-me d'aquest excitant per a explorar la via hepatopancreàtica.

Es produí l'asfíxia per obstrucció de la tràquea en animals als quals seccionàrem prèviament els esplànics per via toràcica, denervant, també, el pedicle hepàtic. Consignem a continuació els nostres experiments i un control amb la inervació íntegra.

## Experiment 22

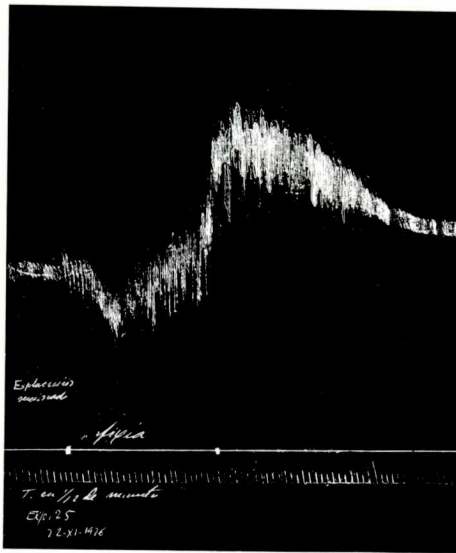
25-XI-1926. Gos de 10 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
8.45 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'15
9.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'10
9.30 h.....	Traqueotomia i secció esplànics.	
10.15 h.....	3. <sup>a</sup> presa (sang asfíctica).....	0'95
10.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'80
10.45 h.....	Asfíxia per obstrucció tràquea.	
11 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'73
11.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'75
11.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'77
12.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'70

## Experiment 23

25-XI-1926. Gos de 12 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.45 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	I
	Secció esplànics.	
17.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'98
17.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'13
18 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	I
	Asfíxia per obstrucció tràquea fins a atur cardíac.	
18.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'98
18.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'86
18.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'87
19 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'80
19.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'78
20 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'74



### Traçat II

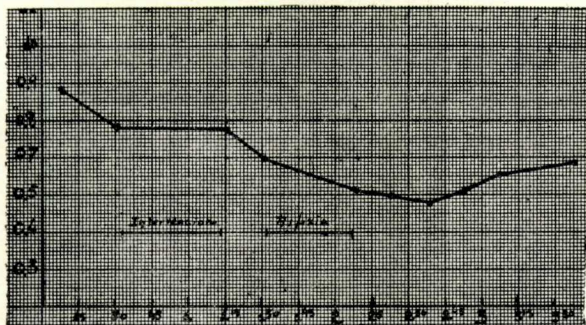
Efectes de l'asfíxia sobre la pressió femoral,  
prèvia secció dels esplàncics (exp. 25)

Experiment 24

27-XI-1926. Gos de 8 kg. Anestèsia, 85 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
8.35 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'89
8.50 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'78
9 h.....	Secció esplàncics.	
9.35 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'78
9'50 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'70
10.15 h.....	Asfíxia obstrucció tràquea.	
10.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'52
10.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'50
11 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'47
11.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'52
11.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'56
12 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'59

(Vegi's gràfica XI.)



Gràfica XI

Efectes de l'asfíxia, prèvia secció dels esplàncics.  
(Exp. 24.)

Experiment 25

22-XI-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 170 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
17.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'92
	Denervació pedicle hepàtic i secció esplàncics.	

		Glucèmia
18.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	I
18.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'99
19 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'80
19 a 19.15 h....	Asfíxia per obstrucció tràquea, bradycàrdia, hipertensió. (Vegi's tractat 2.)	
19.20 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'82
19.35 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'70
19.50 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'75
20.05 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'91
20.20 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'85
20.50 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'77

## Experiment 26

2-XI-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 170 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'82
13 a 13.10 h....	Secció esplàncnic, asfíxia per dificultat respiratòria.	
13.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'95
13.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'84
14 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'86
16.20 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'67
16.25 h.....	40 cc. cloralosa.	
16.25 a 16.30 h.	Asfíxia provocada.	
16.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'78
16.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'08
17 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'96
17.15 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'90
17.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'84
18 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'80
18.30 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'78

## Experiment 27

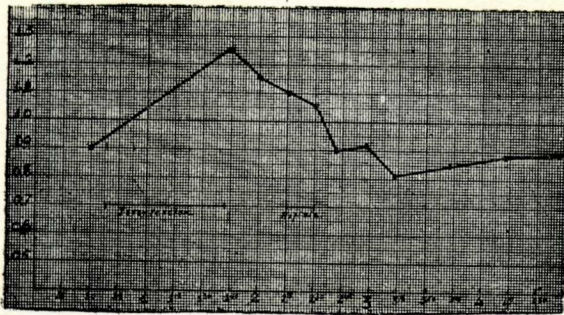
3-XI-1926. Gos de 15 kg. Anestèsia, 170 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa..... Denervació hepàtica i extirpació suprarenals.	0'90
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'25
18 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'15
18.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'10



18.20 a 18.30 h.		Asfíxia per obstrucció tràquea, la freqüència cardíaca baixa de 120 a 22 pulsacions per minut.	Glucèmia
18.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....		1'06
18.40 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....		0'90
18.55 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....		0'91
19.10 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....		0'82
19.40 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....		0'85
20.10 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....		0'87
20.40 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....		0'89

(Vegi's gràfica XII.)



Gràfica XII

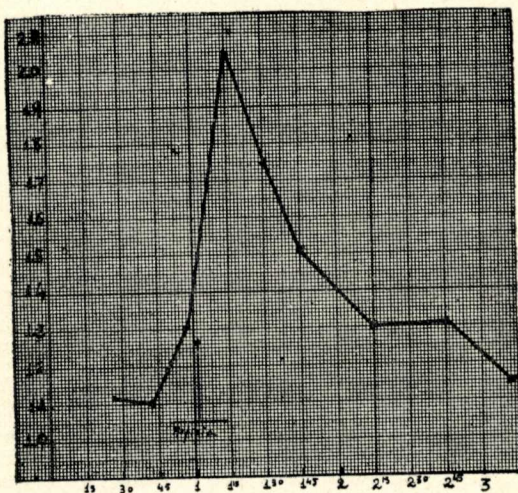
Efectes de l'asfíxia, prèvia denervació del pedicle hepàtic i adrenectomia. (Exp. 27.)

Experiment 28

23-X-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		Folin	Hagedorn
17.10 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'12	1'20
17.25 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'10	1'15
17.40 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'30	1'32
17.50 h.....	Asfíxia de 10 m. de duració.		
18 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	2'04	2'05
18.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'75	1'71
18.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'52	1'29
19 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'20	1'18
19.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'32	1'24
20 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	1'15	1'09

(Vegi's gràfica XIII.)



Gràfica XIII

Experiment control. Asfíxia amb la inervació intacta.  
(Exp. 28.)

De la lectura dels nostres experiments es desprèn en primer lloc una apreciable uniformitat en els resultats. Les hipoglucèmies obtingudes no poden ésser atribuïdes a una acció lenta de l'asfíxia, ja que la tècnica de producció fou igualment ràpida i de la mateixa duració que en l'experiment control.

Així, doncs, ens trobem davant d'un fet evident. L'asfíxia aguda en aquells animals als quals havíem bloquejat la via suprarenopètica amb distints procediments produeix, en lloc de l'efecte hiperglucemiant típic de l'animal intacte, una discreta hipoglucèmia que en algun cas pot assolir valors bastant baixes (experiment 26). Aquests descensos poden ésser immediats, però no assoleixen llur màxim fins després d'una hora.

Analitzem les modificacions que hem observat en aquestes experiències.

Els fenòmens circulatoris són de veritable interès, ja que en alguns dels experiments arribà a produir-se l'atur del cor durant uns segons. Aquest trastorn circulatori per si sol podria donar lloc a alteracions de consideració en la circulació hepàtica, que podrien modificar els mecanismes glucogenètics.

No hem determinat la reserva alcalina en els nostres experiments d'asfíxia, però devem concedir a Tatum i Atkinson que pot ésser una bona manera d'apreciar la intensitat del fenomen asfíctic.

De manera que ens trobem : 1.<sup>o</sup>, amb un trastorn circulatori considerable que pot comprometre la bona nutrició de les cèl·lules hepàtiques, i produir, per tant, aquelles condicions d'asfíxia local que per a Tatum (118) portarien a la lliberació d'una major quantitat de glucogen en forma de glucosa; i 2.<sup>o</sup>, amb una asfíxia veritable, amb disminució més o menys exagerada de la reserva alcalina, que també provocaria, segons aquells autors i segons Macleod, un desdoblament glucogenolític per una major activitat de la glucogenolasa en mitjans lleugerament àcids.

Ara bé, la determinació sistemàtica de la glucèmia no permet d'apreciar un increment apreciable d'aquesta. Tan sols en la segona excitació asfíctica de l'experiment 26 es pot observar una elevació poc significativa.

Ens trobem evidentment en presència d'una acció inhibidora, acció que pot tenir lloc : 1.<sup>o</sup> per falta d'integritat del mecanisme excitador de la glucogenolisi; 2.<sup>o</sup> per acció nerviosa inhibidora directa (via vagal), i 3.<sup>o</sup> per una excitació simultània dels mecanismes inhibitoris hepàtics i pancreàtics.

La secció dels esplàcnics, per si sola, sembla que no és capaç de produir un descens notable de la glucèmia d'una manera tan immediata.

L'acció nerviosa inhibidora directa sobre el fetge no s'ha demostrat d'una manera definitiva.

¿Es tractaria d'una excitació que, actuant sobre els illots de Langerhans, produís un increment en la quantitat d'insulina? No atribuïm a les nostres experiències fonaments suficients per a negar ni per a afirmar la seva existència; malgrat tot, podríem aventurar la hipòtesi que l'excitació asfíctica dels centres donés lloc a estímuls que, descendint per la via hepatopancreàtica, actuessin sobre els mecanismes glucoinhibitoris.

I ací hem de recordar una altra vegada les nostres primeres experiències de dilució, en les quals aquesta acció inhibidora es manifestava extraordinàriament. És clar que en aquells experiments intervé, demés, un altre factor (la dilució) que complica les coses, però el mecanisme que nosaltres insinuàvem allí, d'excitació de centres que desenrotllessin influències eferents inhibidores, torna de nou a presentar-se amb apariència de versemblança.

#### RESUM

1.<sup>a</sup> L'asfíxia produeix, quan està interrompuda la via adrenohepàtica, un descens del nivell glucèmic, que es fa més intens després d'una hora de realitzada l'excitació, essent molt lenta la reposició al nivell normal.

2.<sup>a</sup> Que la intervenció d'un factor nerviós sobre els mecanismes inhibitoris dels fetge i pàncreas sembla evident en aquestes condicions experimentals.

## EXPLORACIÓ DE LA FUNCIO GLUCÈMICA AMB DROGUES QUE ACTUEN SOBRE EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

Ens semblà que podríem aclarir algunes de les incògnites de les nostres experiències anteriors amb l'estudi de les modificacions que certes drogues exerceixen sobre la glucèmia, i especialment aquelles d'acció parasimpaticomimètica.

Ja sabem l'important paper que l'adrenalina juga en la producció de la hiperglucèmia experimental i, també, com els efectes fisiològics d'aquesta substància i d'altres del mateix grup, són, en la major part dels casos, anàlegs als obtinguts per l'excitació del simpàtic.

La pilocarpina és considerada, en canvi, com una droga d'efectes superposables als de l'excitació del parasimpàtic. Langley (119) ja adverteix, i nosaltres ho hem pogut comprovar, que, en certs casos, els efectes farmacològics no són superposables, i esmenta alguns exemples en què aquestes drogues, que podríem anomenar representatives de dues classes d'accions, poden tenir efectes, per així dir-ho, creuats, com en l'acció de l'adrenalina sobre els vasos pulmonars de la granota i de la tortuga (Luckhardt i Carlson), i els efectes de la pilocarpina sobre el retractor del penis (Langley) o sobre l'úter (Cushny).

### EFFECTES DE LA PILOCARPINA SOBRE LA GLUCÈMIA

La primera referència que tenim sobre aquesta qüestió és deguda a Doyon, Kareff i Fenestrier (120), els quals, injectant pilocarpina en una vena mesaraica, obte-

nen hiperglucèmia en la sang arterial i disminució del glucogen hepàtic. Gautier (121) observa glucosúria, després de la injecció de pilocarpina, en la vena abdominal de la granota, i no l'observa quan injecta aquesta substància en el sac limfàtic. Rouillaud (122) sosté que la limfa toràcica de gos pilocarpinitzat injectada en les venes d'un gos normal, fa menor la hiperglucèmia experimental, i aquesta és encara més baixa si el gos reactiu té, a més, el conducte toràcic lligat .

Kumagai i Osato (123) assenyalen el mateix efecte amb la limfa de gossos pilocarpinitzats, que disminuïria la glucosúria en gossos amb pancreatectomia parcial.

Watermann (124), injectant 10 a 15 mgrs. de pilocarpina, observa una intensa hiperglucèmia que dura unes dues hores, seguida d'una fase d'hipoglucèmia. Lepine (39), en un gos al qual injecta 1 mgr. per quilo, observa, també, hiperglucèmia.

Bornstein i Vogel (125) atribueixen la hiperglucèmia de la pilocarpina a una alteració en la distribució de l'aigua en l'organisme, i veuen, en llurs experiències, augment d'hemoglobina, glòbuls rojos i proteïnes del sèrum, que atribueixen a l'excreció d'aigua, provocada per l'acció de la pilocarpina. També observen Bornstein i Vogel (126) que si practiquen simultàniament una injecció de pilocarpina i adrenalina, la glucèmia gairebé no s'altera, per la qual cosa suposen que el mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica és diferent al de la hiperglucèmia per la pilocarpina.

Segons Bornstein i Briesbach (127), la pilocarpina no seria capaç de mobilitzar el glucogen hepàtic del gos en circulació artificial. Houssay i Molinelli (129) veuen produir-se una descàrrega adrenal consecutivament a la injecció de pilocarpina, i agrupen aquesta substància entre les excitosecretores de les suprarenals; aquesta

excitació, segons els autors abans esmentats, tindria lloc sobre els centres adrenalinosecretors.

Recentment, Papilain i Velluda (130) atribueixen la hiperglucèmia de la pilocarpina a una excitació del vagus, ja que, segons aquests autors, perquè la hiperglucèmia pugui produir-se, és necessària la integritat química dels vagus (Papilian i Liviu Funariu) (131).

Giaja i Chahovitch (132), en animals suprarenoprives, no troben augment del metabolisme basal quan els administren pilocarpina.

La pilocarpina, droga d'acció preferentment parasimpàtica, produeix una elevació del nivell glucèmic, evident i comprovada per quasi tots els autors que l'han experimentat. Solament els treballs de Kumagai i Osato i de Rouillaud semblen estar en contradicció amb el fet hiperglucèmic, tan repetidament comprovat. La interpretació donada per Papilian i Velluda a la hiperglucèmia pilocarpínica ens sembla poc acceptable. En efecte, aquests autors tornen a insistir sobre un mecanisme hiperglucemiant, ja sostingut per E. Cavazzani i per Cavazzani i Finzi, que no ha tingut fins ara comprovació satisfactòria. Ens referim a l'acció hiperglucemiant consecutiva a l'excitació del cap perifèric dels vagus, efecte que mai no hem tingut ocasió d'observar en cap de les nostres experiències.

Exposem a continuació el detall dels nostres experiments sobre els efectes de la pilocarpina sobre la glucèmia.

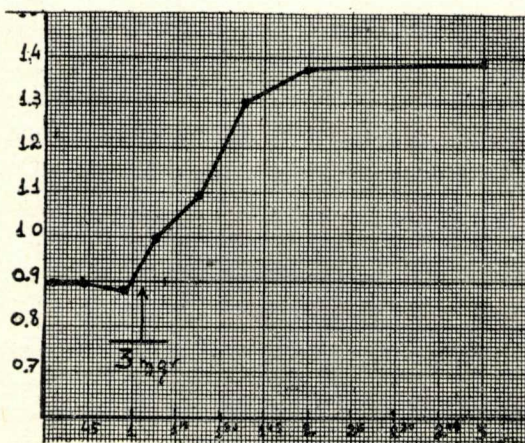
#### Experiment 29

16-X-1926. Gos de 21 kg. Anestèsia, 250 cc. cloralosa.

	<u>Glucèmia</u>
15.02 h. ....	0'90
1. <sup>a</sup> presa. ....	
Traqueotomia, secció ambdós vagus per via toràcica.	

		Glucèmia
15.40 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'90
15.55 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'88
16 h.....	Injecció 3 mgr. pilocarpina endove- nosa.	
16.05 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	I
16.20 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	I'15
16.35 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	I'30
17 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	I'35
18 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	I'38

(Vegi's gràfica XIV.)



Gràfica XIV

Efectes de la injecció de pilocarpina. (Exp. 29.)  
(Vagus seccionats.)

## Experiment 30

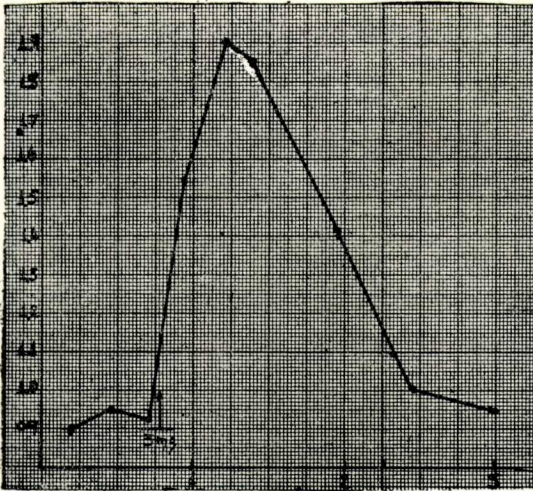
2-VIII-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia	P. m.
17.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'90	84
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'95	82
18 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'92	120
18.05 h.....	Injecció pilocarpina 3 mgr. en 20 cc. de sèrum fisiològic, via endovenosa.		



		Glucèmia	P. m.
18.08 h.....	.....	—	120
18.09 h.....	.....	—	70
18.10 h.....	Deposició i evacuació bufeta.		
18.11 h.....	.....	—	45
18.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'55	30
18.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'90	42
18.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'85	72
19.15 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'42	100
19.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1	120
20.15 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'95	120

(Vegi's gràfica XV.)



Gràfica XV

Efectes de la injecció de pilocarpina. (Exp. 30.)

Experiment 31

6-VIII-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 180 cc. cloralosa

		Glucèmia	P. m.
17.25 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'90	120
	Extirpació suprarenals.		
8.25 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'95	180

		Glucèmia	P. m.
18.40 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'90	176
18.45 h.....	Injecció endovenosa 3 mgr. pilocarpina en 20 cc. de sè- rum fisiològic.		
19 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'45	90
19.05 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'45	110
19.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'10	140
19.50 h.....	Mor l'animal.		

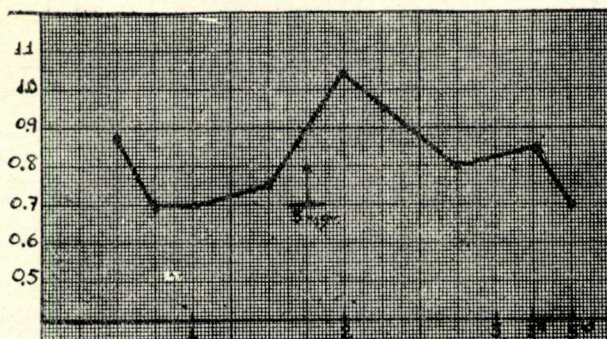
(Vegi's traçat 3.)

## Experiment 32

16-X-1926. Gossa de 15 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

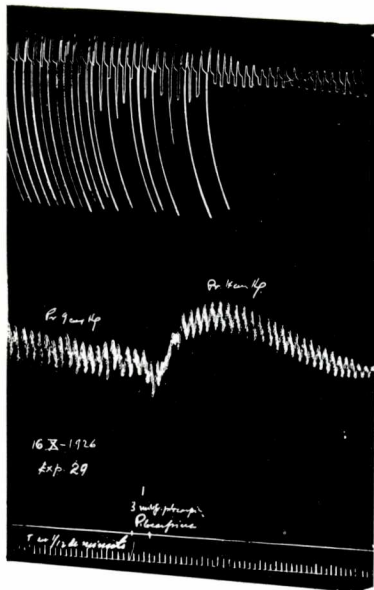
		Glucèmia
10.40 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	
10.45 h.....	Traqueotomia, secció esplàncics via toràcica.	
11 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'87
11.15 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'70
11.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'70
12 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'75
12.15 h.....	Injecció endovenosa 3 mgr. pilocar- pina.	
12.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'05
12.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'95
13.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'80
13.45 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'85
16.15 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'70

(Vegi's gràfica XVI.)



Gràfica XVI

Efectes de la injecció de pilocarpina.  
(Secció dels esplàncics.) (Exp. 32.)



Traçat III

Efectes sobre la respiració i la pressió arterial de la injecció de 3 mgr. de pilocarpina (exp. 31)

Experiment 33

18-X-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
11.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'90
11.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'85
	Extirpació suprarenals.	
12.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'85
13.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'87
15.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'80
16.10 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'77
16.15 h.....	Injecció endovenosa 3 cgr. de cafeïna.	
16.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'81
16.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'90
16.50 h.....	Injecció endovenosa 3 mgr. pilocarpina.	
17.15 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'85
17.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'82
18.15 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'76
18.45 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'63
19.15 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	0'68

Experiment 34

18-X-1926. Gos de 12 kg. Anestèsia, 140 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
17.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
	Secció esplàncics i dissecció vagus via toràcica.	
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'81
18 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'32
18.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'90
19 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'91
19.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'85
19.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'85
19.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'81
19.48 h.....	Injecció endovenosa 2 mgr. pilocarpina.	
20 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	1'06
20.15 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'81
20.30 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'64
20.45 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'72

## Experiment 35

19-X-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 130 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12.10 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'73
12.25 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'68
12.30 h.....	Extirpació suprarenals.	
13.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'60
15.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'36
16 h.....	Injecció endovenosa 3 mgr. pilocarpina.	
16.05 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'38
16.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'40

## Experiment 36

20-X-1926. Gos de 13 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
12.30 h.....	Extirpació suprarenals.	
13.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'57
15.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'50
16, h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'51
16.05 h.....	Injecció endovenosa 2 mgr. pilocarpina.	
16.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'55
16.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'51
16.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'55
17.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'53
17.45 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'60

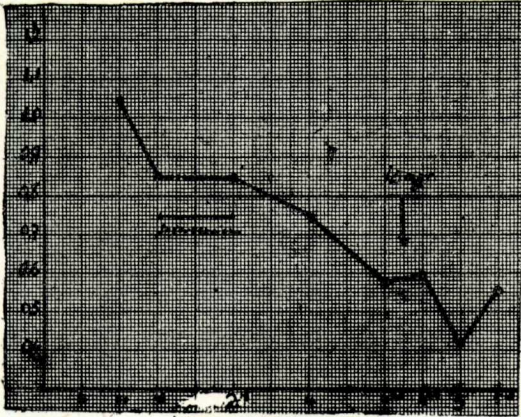
## Experiment 37

26-X-1926. Gos de 10 kg. Anestèsia, 125 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'05
12.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'85
12.35 a 13.35 h.	Extirpació suprarenals.	
13.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'86
15.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'76
16 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'58
16.05 h.....	Injecció endovenosa 1'5 mgr. pilocarpina.	

		Glucèmia
16.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'60
16.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'43
16.45 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'56
16.50 h.....	Mor l'animal.	

(Vegi's gràfica XVII.)



Gràfica XVII

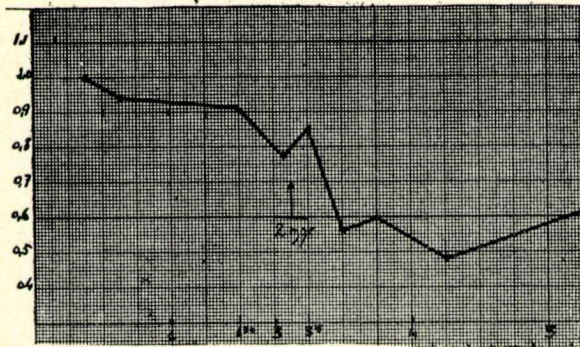
Efectes de la injecció de pilocarpina. Adrenectomia. (Exp. 37.)

Experiment 38

27-X-1926. Gos de 13'500 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12.50 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	I
13.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'96
Extirpació suprarenals i denervació del pedicle hepàtic.		
14 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'91
15.40 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'78
15.50 h.....	Injecció endovenosa 2 mgr. pilocarpina.	
16 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	
16.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'56
16.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'60
17 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'49
17.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'61

(Vegi's gràfica XVIII.)



Gràfica XVIII

Efectes de la injecció de pilocarpina.  
Adrenectomia i denervació del pedicle hepàtic.  
(Exp. 38.)

## Experiment 39

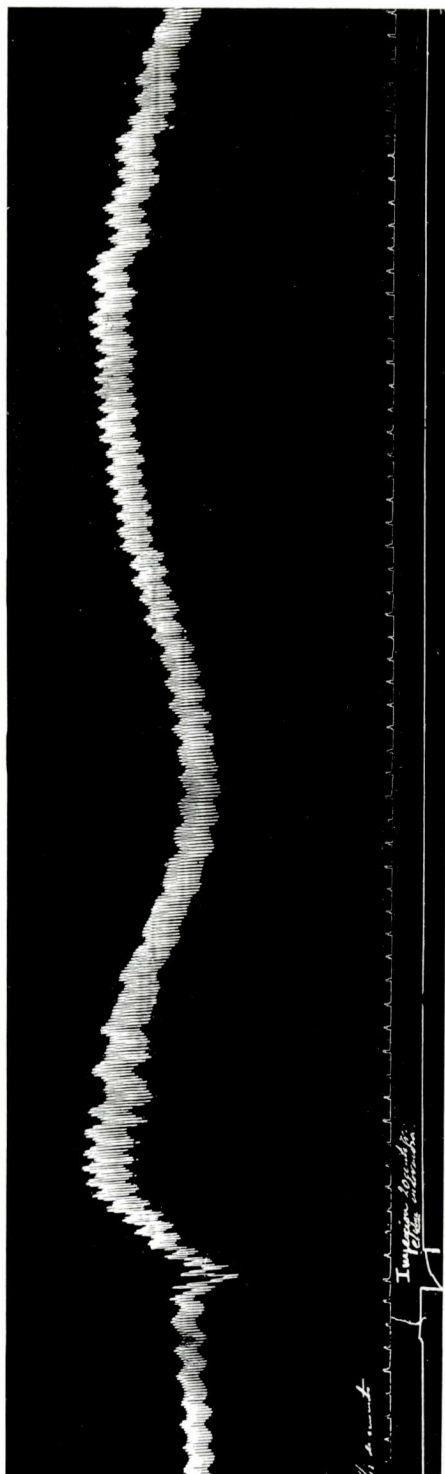
28-X-1926. Gos de 13 kg. Anestèsia, 170 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12 h.	Anestèsia un xic accidentada.	
12.30 h.	1. <sup>a</sup> presa.	0'80
12.45 h.	Extirpació suprarenals i denervació del pedicle hepàtic.	
13.45 h.	2. <sup>a</sup> presa.	1'03
	Injecció 250 cc. de líquid de Locke.	
16.15 h.	3. <sup>a</sup> presa.	0'81
16.20 h.	Injecció endovenosa 2 mgr. pilocarpina.	
16.30 h.	4. <sup>a</sup> presa.	0'85
17 h.	5. <sup>a</sup> presa.	0'60
17.30 h.	6. <sup>a</sup> presa.	0'78
18 h.	7. <sup>a</sup> presa.	0'85

## Experiment 40

9-XI-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 250 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.45 h.	1. <sup>a</sup> presa.	0'89
16.50 a 17.20 h.	Denervació del cor.	
17.30 h.	2. <sup>a</sup> presa.	1'12



Traçat IV

Efectes del clorur de colina sobre la pressió arterial (exp. 41)



		Glucèmia
17.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'94
18 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'85
18.05 h.....	Injecció endovenosa 4 mgr. pilocarpina en 40 cc. de sèrum; augment de freqüència del cor denervat 24 p. per minut).	
18.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'14
18.45 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'03
19 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'96
19.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'94

Els nostres experiments 29, 30, 31 i 40 demostren la realitat de la hiperglucèmia per la pilocarpina.

La secció dels esplànics (experiments 32 i 34) no sembla evitar totalment l'acció hiperglucemiant de la pilocarpina.

Respecte a les experiències d'extirpació total de les suprarenals (experiments 33, 35, 37, 38 i 39) són ben concloents quant a la intervenció en la hiperglucèmia pilocarpínica, resultats en harmonia amb els d'Houssay i Molinelli i oposats als de Bornstein i Vogel i als de Papilian i Velluda, ja que en els nostres animals adrenectomitzats es produïren, ultra de la hipoglucèmia, tots els efectes farmacològics de la pilocarpina, sense que l'excreció d'aigua (Bornstein) augmentés el nivell glucèmic, ni la persistència del vagus modificués la uniformitat dels resultats.

Podria argüir-se, per a discutir els nostres experiments, que l'extirpació de les suprarenals efectuada en una sola sessió pot, per si sola, fer baixar el nivell glucèmic. Per això ens abstindrem d'interpretar les hipoglucèmies registrades, que podrien reconèixer, també, un origen parasimpàtic.

## RESUM

1.<sup>r</sup> La pilocarpina, a la dosi d'1 a 2 mgr. per 10 kg. en el gos, produeix un efecte hiperglucemiant, degut, segurament, a la descàrrega de la secreció adrenal.

2.<sup>a</sup> En els animals adrenectomitzats es pot apreciar un descens de la corba glucèmica, accentuat per l'acció d'aquesta droga.

## INFLUÈNCIA DE LA COLINA SOBRE LA GLUCÈMIA

Dressel i Zemmin (133) observaren en l'home que, administrant colina per via subcutània o oral, es produïa, en un gran nombre de casos, una disminució del sucre sanguini; acció atribuïda per aquests autors a una excitació parasimpàtica.

Algunes vegades aquests mateixos investigadors, després de l'administració de colina, troben una hiperglucèmia que no consideren ja com un fenomen parasimpàtic.

Medinavèitia i Hernández (134), en conills als quals injecten colina, observen, amb dosis febles (2 a 3 mgr. per quilogram), un descens apreciable de la glucèmia.

Hem procurat repetir aquestes experiències en el gos i en el conill, utilitzant dosis variables de clorur de colina, mai superiors a 5 mgr. per quilogram, però sempre suficients per a produir efectes generals que poguessin atribuir-se'ls-hi.

Donem a continuació el detall dels nostres experiments.

## Experiment 41

30-XI-1926. Gos de 11 kgr. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'85
11.20 h.....	Injecció endovenosa 20 cgr. clorur de colina.	
11.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1
11.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'95
12 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'95
12.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'83

(Vegi's traçat 4.)

## Experiment 42

1-XII-1926. Gos de 14'500 kg. Anestèsia, 160 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.50 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'16
17.05 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'45
	Denervació del pedicle hepàtic, l'animal es troba en plena digestió, intens shock operatori.	
17.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	2'03
18 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'88
18.05 h.....	Injecció subcutània 50 cgr. clorur de colina.	
18.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'97
18.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'80
19 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'59
19.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'61
20 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	1'14
20.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	1'52

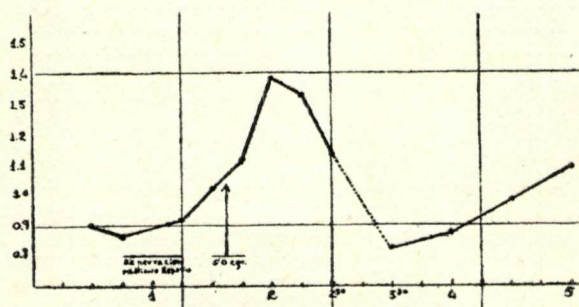
## Experiment 43

1-XII-1926. Gos de 12 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'86
12.35 h.....	Denervació del pedicle hepàtic.	
12.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'91
13 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'01
13.05 h.....	Injecció 50 cgr. clorur de colina endovenosa.	
13.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'10

		Glucèmia
13.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'39
13.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'33
14 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'12
15 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'82
15.30 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'89
16 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'98
16.30 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	1'08

(Vegi's gràfica XIX.)



Gràfica XIX

Efectes de la injecció del clorur de colina.  
Denervació del pedicle hepàtic. (Exp. 43.)

## Experiment 44

2-XII-1926. Gos de 14'500 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		Glucèmia
13.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'89
13.30 h.....	Denervació del pedicle hepàtic.	
13.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'94
15 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'96
15.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'11
16 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'89
16.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'91
17 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'91
17.25 h.....	Injecció subcutània 45 cgr. clorur de colina.	
17.40 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'85
17.55 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'76

		Glucèmia
18.10 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'87
18.40 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'78
19.10 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'91
19.40 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	0'85

Experiment 45

4-XII-1926. Gos de 7 kg. Anestèsia, 85 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'13
16.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'24
17 h.....	Injecció 15 cgr. clorur de colina (subcutània).	
17.15 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'45
17.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'36
17.45 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'24
18.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'30
18.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'24
19.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'30
19.35 h.....	Injecció 30 cgr. clorur de colina (endovenosa).	
19.45 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	1'34
20 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	1'09
20.30 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	1'13
21 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	1'12

Experiment 46

6-XII-1926. Gos de 17 kg. Anestèsia, 225 cc. cloralosa.

		Glucèmia
12.15 h.....	Anestèsia un xic accidentada.	
12.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'06
12.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'02
13 h.....	3. <sup>a</sup> presa (forta sialorrea).....	1'22
13.10 h.....	Injecció 30 cgr. de colina (subcutània).	
13.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'96
13.25 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'96
13.40 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'02
14 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'98
15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'06
15.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa (50 cc. cloralosa).....	1'07
16 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	1'07
16.30 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	1'04

		Glucèmia
17 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	1'15
17.45 h.....	Injecció 30 cgr. de colina (endovenosa).	
18 h.....	13. <sup>a</sup> presa.....	1'29
18.15 h.....	14. <sup>a</sup> presa.....	1'19
18.30 h.....	15. <sup>a</sup> presa.....	1'32
19 h.....	16. <sup>a</sup> presa.....	1'17
19.30 h.....	17. <sup>a</sup> presa.....	1'13
20 h.....	18. <sup>a</sup> presa.....	1'11

## Experiment 47

7-XII-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 250 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'04
16.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'15
	Injecció 30 cgr. clorur de colina (subcutània).	
17 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'42
17.30 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'38
18 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'54
18.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	1'44
19 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	1'27
19.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	1'39
20 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	1'18

## Experiment 48

17-XII-1926. Gos de 9 kg. Anestèsia, 120 cc. cloralosa.

		Glucèmia
17.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'87
17.45 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'99
	Injecció 20 cgr. clorur de colina (subcutània).	
18 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'44
18.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'02
18.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'02
19 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'94
	Injecció 10 cgr. clorur de colina (subcutània).	
19.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'90
20 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'87
20.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa (30 cc. cloralosa).....	0'94
21 h.....	10. <sup>a</sup> presa (Es desperta).....	1'10
21.30 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	1'04

Experiment 49  
(Conill 1)

18-XII-1926. Conill de 2'970 kg. Sense anestèsia.

		Glucèmia
16.23 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'93
16.25 h.....	Injecció 7 cgr. clorur de colina (subcutània).	
17.25 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'86
18.25 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'07
19.25 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'56

(Vegi's gràfica XX.)

(Conill 2)

Conill de 1'870 kg. Sense anestèsia.

		Glucèmia
16.30 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'86
16.35 h.....	Injecció 5 cgr. clorur de colina (subcutània).	
17.35 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'84
18.35 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'84
19.35 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'61

Experiment 49 bis  
(Control)

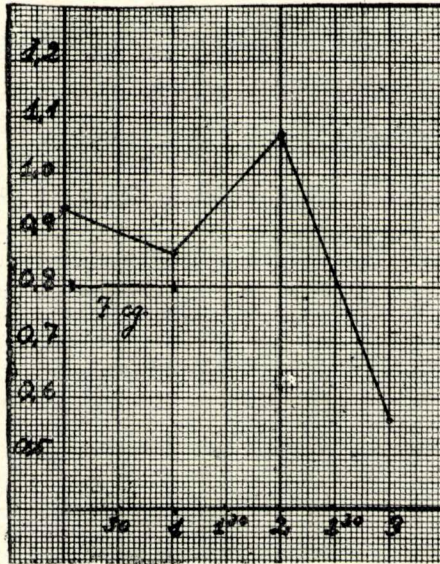
19-XII-1926. Conill de 2'150 kg. Sense anestèsia.

		Glucèmia
16.40 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'09
17.40 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'09
18.40 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'03
19.40 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'91

(Control)

Conill de 2'960 kg. Sense anestèsia.

		Glucèmia
16.50 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'91
17.50 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'91
18.50 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'85
19.50 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'91



Gràfica XX

Efectes del clorur de colina sobre la glucèmia del conill.  
(Exp. 49.)

## Experiment 50

20-XII-1926. Conill de 2'120 kg. Sense anestèsia.

		Glucèmia
12 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'22
12.05 h.....	6 cgr. clorur de colina subcutània.	
13.10 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'28
14 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'40
15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	1'40
16.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	1'34

En els gossos normals i en els de pedicle hepàtic denervat no s'observa, en cap cas, un descens apreciable de la glucèmia, i inclús hem pogut veure, més d'un cop, evident hiperglucèmia; sobretot en aquells als quals la



injecció es practicava per via endovenosa (experiments 43 46) i en alguns en què la injecció fou practicada per via subcutània (experiment 47).

Els experiments en conills resulten més en harmonia amb les investigacions abans esmentades. Dels tres realitzats, en dos s'aprecia una hipoglucèmia tres hores més tard.

L'efecte hiperglucemiant de la colina és molt possible que sigui degut a una acció comuna sobre els òrgans reguladors de la glucèmia, anàloga a la que hem vist i comprovat per a la pilocarpina.

### RESUM

1.ª La colina, administrada a dosis de 2 a 3 cgr. per quilogram, pot produir, en l'home i en el conill, un descens de la glucèmia.

2.ª En el gos produïx freqüentment hiperglucèmia.

### INFLUÈNCIA DE L'ESERINA SOBRE LA GLUCÈMIA

Magenta i Biassotti (141) han observat que, en algunes experiències sobre els efectes hipoglucemiant de la insulina, l'eserina semblava afavorir lleugerament l'acció de l'extracte insular.

Hem realitzat experiències en dos gossos i en un conill, utilitzant el salicilat d'eserina per via subcutània i endovenosa.

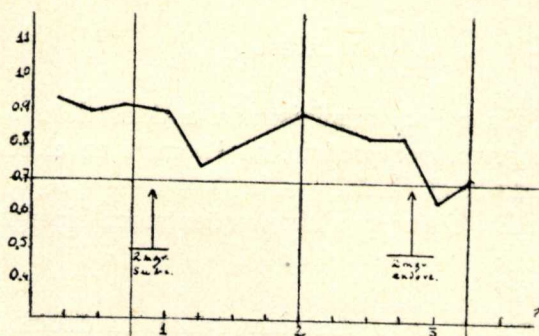
#### Experiment 51

13-XI-1926. Gos de 12 Kg. Anestèsia, 140 cc. cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
17.55 h.....	1.ª presa.....	0'94
18.10 h.....	2.ª presa.....	0'90
18.25 h.....	3.ª presa.....	0'91

		Glucèmia
18.30 h.....	Injecció subcutània 2 mgr. salicilat d'esperina.	
18.45 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'90
19 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'75
19.15 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'79
19.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'90
20.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'83
20.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	0'83
20'31 h.....	Injecció endovenosa 2 mgr. salicilat d'esperina.	
20.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'66
21 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'73

(Vegi's gràfica XXI.)



Gràfica XXI

Efectes del salicilat d'esperina. (Exp. 51.)

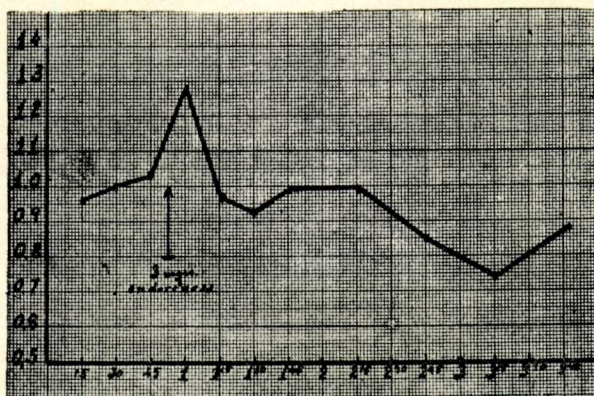
## Experiment 52

15-XII-1926. Gos de 13 kg. Anestèsia, 200 cc. cloralosa.

		Glucèmia
17.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'96
17.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	I
17.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	I'03
17.46 h.....	Injecció endovenosa 3 mgr. salicilat d'esperina.	
18 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	I'28
18.15 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'97
18.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'93
18.45 h.....	7. <sup>a</sup> presa.....	0'99
19.15 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	I
19.30 h.....	9. <sup>a</sup> presa.....	I

		Glucèmia
19.45 h.....	10. <sup>a</sup> presa.....	0'85
20.15 h.....	11. <sup>a</sup> presa.....	0'74
20.45 h.....	12. <sup>a</sup> presa.....	0'87

(Vegi's gràfica XXII.)



Gràfica XXII

Efectes del salicilat d' eserina. (Exp. 52.)

## Experiment 53

3-I-1927. Conill de 2'400 kg. Sense anestèsia.

		Glucèmia
12 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'17
	Injecció subcutània 1 mgr. salicilat d' eserina.	
13 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	1'15
14 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	1'23
15 h.....	4. <sup>a</sup> presa. Es perd la sang.	
16.30 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	2'01

L'experiment en el conill donà una forta hiperglucèmia, potser per la particular sensibilitat d'aquests animals a la droga, o per la dosi emprada, clarament superior, en relació al pes, a l'emprada en els gossos.

En l'experiment 52 pot observar-se un descens apreciable després de dues hores, havent-se produït prèvia-

ment un lleuger augment de la glucèmia després de la injecció. En l'experiment 51 s'aprecia un lleuger descens cinquanta minuts després de la injecció subcutània, i un altre descens després de la injecció endovenosa d' eserina.

### RESUM

El salicilat d' eserina, a la dosi d'1 a 2 mgr. per 10 kg. pot provocar en el gos un lleuger descens de la glucèmia.

### INFLUÈNCIA DE L'ATROPINA SOBRE LA GLUCÈMIA

Modrakowski (135), referint-se a la secreció externa del pàncreas, veié com l'atropina, a dosis d'1 mgr. per quilo, paralitza els nervis excitadors procedents del vague.

Rossi (136) observa que l'atropina injectada a gossos produeix glucosúria en el 60 per 100 de les seves experiències, atribuint-la a paràlisi dels filets glucoinhibitoris del vague. En el conill, els resultats foren sempre negatius.

Bornstein (137) observa disminució de la hiperglucèmia diabètica per l'administració d'atropina.

Papilian i Velluda (130), paralitzant el vague amb atropina, diuen que eviten la hiperglucèmia experimental.

Mauriac i Aubertin (138) observen que l'atropina dificulta l'acció hipoglucemiant de la insulina.

Exposem a continuació dos experiments nostres sobre el gos:

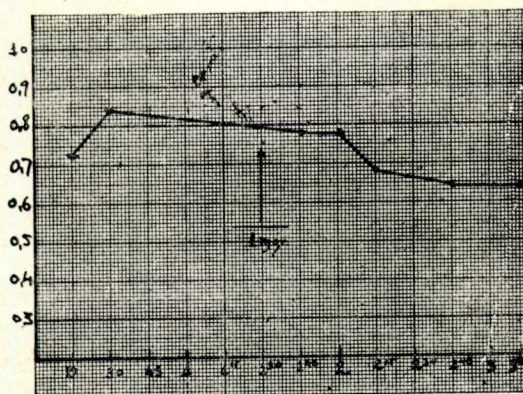
#### Experiment 54

1-XII-1926. Gossa de 14 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'73
11.15 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'84

		Glucèmia
12.15 h.....	Injecció d'1 mgr. valerianat atropina (vagus inexcitable).	
12.30 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'78
12.45 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'78
13 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'69
13.30 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'64

(Vegi's gràfica XXIII.)



Gràfica XXIII

Efectes del valerianat d'atropina. (Exp. 54.)

Experiment 55

4-XII-1926. Gos de 14 kg. Anestèsia, 150 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11.15 h.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'88
11.30 h.....	2. <sup>a</sup> presa.....	0'91
11.45 h.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'72
12.15 h.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'77
12.30 h.....	Injecció endovenosa i mgr. valerianat atropina (vagus inexcitable).	
12.45 h.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'75
13 h.....	6. <sup>a</sup> presa.....	0'70
13.30 h.....	7. <sup>a</sup> presa. Pèrdua de la mostra de sang.	
13.30 h.....	8. <sup>a</sup> presa.....	0'70

De les nostres experiències en el gos es dedueix que l'administració d'atropina, a dosis suficients per a deixar sense efecte l'excitació elèctrica sobre el vagus, no té efecte apreciable sobre la glucèmia.

### RESUM

El valerianat d'atropina, per via endovenosa, modifica molt poc la glucèmia del gos a la dosi d'1 mgr. per 10 kg.

### EFFECTES D'ALTRES DROGUES SOBRE LA GLUCÈMIA

Miculicich (139) observà com la injecció de 2 a 4 mgr. d'ergotoxina, abans de la injecció d'adrenalina, impedia l'aparició de la glucosúria adrenalínica. La injecció d'ergotoxina, després de l'adrenalina, reduïa la glucosúria i la hiperglucèmia.

Burn (140) injectant 5 mgr. d'ergotoxina, veu augment de la sensibilitat a la hipoglucèmia insulínica, que es produeix aleshores amb una dosi d'insulina molt inferior. Magenta i Biassotti (141) han comprovat també aquesta acció sensibilitzant de l'ergotoxina amb dosis de 0'5 mgr. per quilogram d'animal. Segons aquests mateixos autors, la nicotina, en alguns casos, també reforçaria l'acció de la insulina. La Barre (142) observa hiperglucèmia després de la injecció endovenosa d'histamina, efecte que va seguit d'una fase d'hipoglucèmia. L'efecte hiperglucemiant és menor després de l'adrenectomia.

Respecte a l'acció hiperglucemiant de l'adrenalina, no insistirem per ésser un fet comprovat infinites vegades : sols volem indicar que l'adrenalina està subjecte, com totes les drogues que actuen sobre el sistema autò-

nom, a accions que s'han anomenat paradoxals, per apartar-se de les que ordinàriament s'hi observen, i que podrien explicar els fets observats per Muller, Lewi i Myers (143), de què l'adrenalina pot augmentar, en alguna ocasió, el poder hipoglucemiant de la insulina, i per Roselló i Rodríguez (144) que veuen produir-se, en certs malalts, hipoglucèmia amb dosis moderades d'adrenalina administrada per via subcutània.

La guanidina té un efecte indubtable sobre la glucèmia (Watanabe, 145, i Clark, 146) i la sintalina, derivat metil·lat d'aquella, segons Frank, Nothmann i Wagner (147), sembla dotada d'una acció hipoglucemiant molt apreciable.

Houssay i Molinelli (148) han estudiat sistemàticament l'efecte de determinades drogues (la nicotina, entre altres) sobre la secreció d'adrenalina, podent així influir sobre la glucèmia a través de les modificacions que produeixen en la secreció adrenal.

Poden, també, condicionar l'activitat del sistema nerviós autònom, l'acció de certs ions. Aquestes influències s'han estudiat amb atenció especial, com a modificadores de l'activitat del cor i del tonus de la fibra llisa (Kraus, Bickel, Zondeck, Pi-Suñer Bayo) (149). Recentment, l'atenció d'alguns investigadors s'ha dirigit a establir els efectes d'aquells sobre la glucèmia.

Händel (150) observa que l'administració de Ca produeix una lleugera hiperglucèmia en animals amb una dieta pobre en sals. Heianzan (151) ha vist que la injecció endovenosa de certs ions, Ca i Na, augmenta la glucèmia; el K i el Mg no tenen cap acció. En animals suprarenoprives, l'acció que atribueixen al Ca no té lloc. Per tal que aquestes influències iòniques es produeixin, és necessària la presència del fetge, però no l'existència del glucogen hepàtic.

Bickel (152) explica aquesta acció dels ions per

la influència d'aquests sobre el sistema nerviós autònom.

Magenta i Biassotti (153) veuen en els ions Ca i K una acció antagonista de la insulina, encara que no suficientment intensa per a contrarestar-la.

### RESUM

1.<sup>r</sup> L'ergotoxina pot condicionar també els mecanismes reguladors de la glucèmia.

2.<sup>a</sup> La guanidina i la sintalina posseeixen també un efecte hipoglucèmiat.

3.<sup>r</sup> La nicotina actua excitant la secreció adrenal i produeix hiperglucèmia.

4.<sup>t</sup> Els ions de Ca i K poden exercir alguna acció sobre els mecanismes de gluco-regulació.

Creiem haver contribuït a demostrar la indubtable influència que exerceix el sistema nerviós autònom sobre la regulació de la glucèmia i com hi ha fonaments suficients per a sostenir que aquesta classe d'accions, malgrat no ésser les úniques, poden condicionar els canvis metabòlics dels hidrats de carbon.

El fet que l'excitació del cap perifèric dels vagus i altres excitacions sobre la via vago-hepato-pancreàtica, com l'asfíxia i l'acció de certes drogues, no donin resultats sempre iguals, com passa amb la via esplàncnico-suprarenò-hepàtica, no ens autoritza a sostenir que els nervis del pàncreas o del fetge no intervinguin en la gluco-regulació; el màxim que estem autoritzats a pensar és que amb els excitants i tècnica emprats per nosaltres s'han obtingut aquests resultats, que disten molt de negar l'existència dels mecanismes nerviosos de regulació.



La manera d'actuar i el ritme de producció del producte endocrí del pàncreas són coneguts incompletament, i això també influeix sobre la valor que puguin tenir les nostres afirmacions.

Creiem que aquest important problema no ha de jutjar-se amb el criteri que manté Gley sobre la influència del sistema nerviós en el funcionament de les glàndules endocrines; encara que ni de les nostres experiències, ni de les d'altres autors que ens han precedit en aquesta difícil qüestió, pugui establir-se el mecanisme definitiu d'aquestes influències.

Una de les causes que indubtablement han engendrat més errors en aquest capítol ha estat la determinació mateixa de la glucèmia, per l'extraordinària labilitat d'aquesta constant sota circumstàncies innombrables. Per això, en començar el nostre treball, insistíem sobre aquestes dificultats.

Però la pedrera havia d'atacar-se amb algun instrument, i el mateix Macleod ens diu que la determinació de la glucèmia és el millor instrument dels avui coneguts per a penetrar en l'estudi del metabolisme dels hidrats de carbon.

Les investigacions sobre influències farmacològiques que actuen sobre la glucèmia, són, segons es veu mirant la bibliografia, de resultats molt divergents. Aquesta divergència en els resultats creiem que ha d'atribuir-se en bona part, malgrat les causes apuntades, a no tenir en compte, entre altres accions, l'efecte d'aquestes drogues sobre els centres nerviosos; que a les dosis manejades per la major part d'autors són indubtablement afectats, i entre ells, els centres nerviosos que intervenen en la regulació de la glucèmia.

No volem ni podem negar, per altra part, la influència que modificacions endocrines d'altres glàndules i dels canvis físico-químics que alterin les condicions de

permeabilitat cel·lular poden tenir sobre la regulació del nivell glucèmic. Però això ens portaria a elaborar un treball més voluminós del que ací acabem.

### CONCLUSIONS

L'excitació del cap perifèric dels vagus produeix, en alguns casos, un descens evident en la glucèmia.

L'asfíxia, previ bloqueig de la via esplàcnica i de la inervació hepàtica, produeix, també, un descens del nivell glucèmic.

Aquestes hipoglucèmies poden ésser atribuïdes a modificacions depenents de l'activitat endocrina del pàncreas.

La pilocarpina dóna lloc a un augment de la glucèmia; però si s'extirpen les suprarenals, aquesta droga contribueix a accentuar la hipoglucèmia consecutiva a l'adrenectomia.

El clorur de colina pot determinar, en l'home i en el conill, un descens de la glucèmia. No així en el gos.

El salicilat d'esperina pot donar lloc, en el gos, a un lleuger descens de la glucèmia.

El valerianat d'atropina no modifica la glucèmia a la dosi emprada en els nostres experiments.

El sistema nerviós autònom exerceix una acció indubtable en la regulació del metabolisme dels hidrats de carbon, influin t sobre els òrgans que principalment contribueixen a la gluco-regulació (fetge, suprarenals, pàncreas).

## BIBLIOGRAFIA

1. *Pi Suñer, A.*, Los mecanismos de correlación fisiológica. Barcelona, 1920.
2. *Bernard, Cl.*, Leçons sur le diabète et la glycogénie. Paris, 1877.
3. *Mann y Magath*, Proceedings American Physiological Society. Desembre 1920.
4. *Hagedorn*, Physiological Papers dedicated to A. Krogh, LXXX, 100; 1926.
5. *Lambling*, Précis de Biochemie. Paris, 1925.
6. *Macleod, J. J. R.*, Carbohydrate Metabolism and insulin. Toronto, 1926.
7. *Mering y Minkowski*, Zentralbl. f. Klinische Med. 8 juny de 1889.
8. *Macleod*, Discurs d'obertura del XI Congrés Internacional de Fisiologia, 1923.
9. *Banting y Best*, Journ. Lab. and Clin. Med., VII, 251; 1922.
10. *Collip*, Trans. Roy. Soc. Canadá. 3d. Series 16, secció quinta; 1922.
11. *Gley, E.*, C. R. Soc. Biologie, XLIII, 752; 1891.
12. *Hedon, L.*, C. R. Soc. Biologie, LXXIV, 238; 1913.
13. *Zuelzer, Y.*, Berliner Klinische Wochenschrift, 474; 1907.
14. *Kleiner y Meltzer*, Journal of Experimen. Medecine, XXVII, 647; 1918.
15. *Scott*, American Journal of Physiology, XXIX, 306; 1912.
16. *Sharpey y Schäfer*, Las glándulas de secreción interna. Traducción española de J. M. Bellido. Barcelona, 1923.
17. *Blum, L.*, Deutsches Archiv für Klinische Mediz., LXXI, 146; 1901.
18. *Mayer, A.*, C. R. Soc. Biol., XXXIII, 1123; 1906.
19. *Hedon y Giraud*, C. R. Soc. Biol., LXXXIII, 330; 1920.  
C. R. Soc. Biol., LXXXIII, 130; 1920.
20. *Griffith*, American Journ. of Physiology, XXXVI, 659; 1923.
21. *Bornstein*, Zeitschr. für d. gesamte exp. Mediz., XXXVII, fasc. 12; 1923.
22. *Pico Estrada*, Revista de la Soc. Argentina de Biol., 348. Juny 1926.
23. *Molinelli, E.*, Revista de la Soc. Argentina de Biol., 218. Agost 1926.
24. *Gley, E.*, C. R. Soc. Biol., LXXXVIII, 1; 1915.
25. *Eppinger, Faltz y Rudinger*, Zeitschrift für Klinische Medizin., LXVI, 1; LXVII, 380; 1908 i 1909.

26. Noel Paton, *The Nervous and Chem. Regul of Metabolism*. Londres, 1913.
27. Bernard, Cl., *Leçons sur le système nerveux*. Paris, 1857.
28. Pi Suñer, A., *Treballs de l'Institut de Fisiologia*, 58; 1920-25.
29. Asher, *Zentralblatt für Physiologie*, n.º 20; 1910.
30. Kauffmann, *Archives de Physiologie Norm. et Pathol.*, VII, 209; 1895. *Archives de Physiologie-Norm. et Pathol.*, VII, 153; 1895.
31. Gley, E., *Les grandes problèmes de l'Endocrinologie*. Paris, 1926.
32. Lewis y Magenta, *C. R. Soc. Biol.*, 1925, i *Revista de la Soc. Argentina de Biología*. 4 setembre 1924.
33. Cannon Mac Iver, Bliss, *The Amer. Jour. of Physiol.*, XXVIII, 64; 1911.
34. Asher, Flack y Rodt. Citat per Corral.
35. Cannon y Smith, *The American Journal of Physiology*, LX, 476; 1922.
36. Corral, *Anales de la Junta para ampliación de estudios*, XVII, memoria III; 1918.
37. Eckhardt, *Archiv. f. exper. Pathol. und Pharmacol.*, XII, 39; 1880.
38. Morat y Dufour, *Archives de Physiol. Norm. et Pathol.*, VI, 631; 1849.
39. Lepine, *Le sucre du sang*. Paris, 1921.
40. A. y E. Cavazzani. Citat per Macleod.
41. Macleod y Pearce, *American Journ. of Physiol.*, XXXVIII, 378; 1914.
42. Scaffidi. Citat per Rondoni, «*Elementi di Biochimica*». Torí, 1925.
43. E. Cavazzani y O. Finzi, *Arch. Italiana Biologia*, L, 66; 1908.
44. Landau, *Experimentelle Nebennierenstudien*. Dorpat, 1908.
45. Kahn, *Pflüger's Arch.*, XI, 209; 1911.
46. Kahn y Starckenstein, *Pflüger's Archiv.*, CXXXIX, 181; 1911.
47. Borberg, *Skandinaviches Archiv. für Physiol.*, XXVIII, 91; 1912 (citat per Negrin).
48. Freund y Marchand, *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, LXXVI, 324; 1914.
49. Biberfeld, *Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacologie*, LXXX, 164; 1916.
50. Jarisch, *Pflüger's Archiv*, CLVIII, 512; 1913.
51. Negrin, *Libro en honor a S. Ramón y Cajal*, II, 577; 1922.
52. Wertheimer y Battez, *C. R. Soc. Biol.*, LXXVII, 616; 1914.
53. Quinquaud, *Tesis de París*, 1915.
54. Stewart y Rogoff, *American Journ. of Physiol.*, II, 366; 1920.
55. Catan, Houssay y Mazzoco, *Revista Asociación médica argentina*, XXXIII, 633; 1920. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXIV, 164; 1921.
56. Trendelenburg, *Pflüger's Archiv*, CCI, 39; 1923.

57. *Houssay y Molinelli*, Rev. Asoc. médica argentina, xxxvii, 233; 1924.
58. *Cannon y Rapport*, American Journ. of Physiol., lVIII, 808, 1921.
59. *Carrasco Formiguera*, American Journ. of Physiol., lXI, 254; 1922. Treballs de l'Institut de Fisiologia; 1920-25.
60. *Von Anrep*, Journal of Physiol., xLV, 307; 1912.
61. *Negrin*, Boletín Sociedad Española Biología, I, 147; 1911.
62. *Cervera*, Treballs Soc. de Biol. Barcelona, V, 331; 1917.
63. *Negrin y Hernández Guerra*, Bol. Soc. Española de Biología, VII, 13; 1919.
64. *Cervera y Houssay*, Treballs Soc. Biol. Barcelona, VIII, 19; 1920.
65. *Tournade y Chabrol*, C. R. Soc. Biol., lXXXV, 651; 1921. C. R. Soc. Biol., lXXXVI, 315; 1922.
66. *Christie, Pearce y Macleod*, Proceedings Soc. Biol. and Med., VIII, 110; 1911.
67. *Stewart y Rogoff*, American Journ. of Physiology., xLIV 543; 1917.
68. *Schiff*. Citats per Kauffmann.
69. *Laffont*. Citat per Kauffmann.
70. *Eiger*, Zentralblatt für Physiologie, xxx, 445; 1915.
71. *Rossi y Rongato*, Arch. di Fisiol., XIII, 155-305; 1915. Citat per Corral.
72. *Tirolaix*, C. R. Soc. Biol., xLVII, 256; 1895.
73. *Allen*, Journ. of Metabolic Research, I, 53; 1922.
74. *Pal*, Wiener Klinische Wochenschrift, 164; 1891.
75. *Clark*, Journal of Physiology, lIX, 466; 1924.
76. *Bantig y Gairns*, Amer. Journ. Physiol., lXVIII, 24; 1924.
77. *Mac Cormick, Macleod y O'Brien*, Transat. Royal Soc. Canada, xvII, 57; 1923.
78. *Britton*, American J. of Physiology, lXXIV, 291; 1925.
79. *Houssay, Molinelli y Léwis*, Soc. Argent. Biol., xxxvII, 486; 1924.
80. *Pi Suñer, A.*, Treballs de l'Institut de Fisiologia, 66; 1920-25.
81. *Furth, von*, Problème der phys. und pathol. Chemie, II, 221; 1913. Citat per Pi Suñer.
82. *Homans*, Journal médical Research, xxxIII; 1915.
83. *Macleod*, Physiological Reviews, I, 205; 1921.
84. *Corral*, Bol. de la Soc. Española de Biol., XI, 147; 1926.
85. *Host y Hallehol*, Journ. Biol. Chem., 347; 1920.
86. *Bang*, Der Blutzucker, Wiesbaden, 1913. Citat per Corral.
87. *Oppler y Rona*, Biochem. Zeitsch., XIII, 121; 1908.
88. *Morgulis*. Citat per Macleod.
89. *Pi Suñer y Carrasco Formiguera*, Treballs Soc. Biol., VIII, 151; 1920.
90. *Lowit*, Archiv. f. Exp. Physiologie und Pathologie, lX, 236; 1908.
91. *Gaglio*. Ibid., suplement 224; 1908.
92. *Pi Suñer y R. Turró*, C. R. Soc. Biol., lXVI, 242; 1909.

93. *Rubner*. Citat per Pi Suñer.
94. *Nishi*, Arch. exp. Pathol. und Pharmacol., LXI, 186; 1909.
95. *Cannon*, American Journ. of Physiol., I, 399; 1919.
96. *Pi Suñer y J. Puche*, Comunicació al Congrès de Fisiologia d'Estocolm, 1926.
97. *Radoslaw*, Wiener Archiv für innerer Medizine, VIII, 2; 1924.
98. *Bellido y J. Puche*, Comunicacions a la Soc. de Biol. de Barcelona. Gener 1926.
99. *Castro*, Revista trimestral microgràfica, 423; 1923.
100. *Epstein, Rosenthal, Maekling y de Beck*, Amer. Jour. Phys., LXX, 225; 1924.
101. *Grott*, C. R. Soc. Biol. de Paris, XCV, 541; 1926.
102. *Bernard, Cl.*, Leçons sur les anestésiques et sur l'asphyxie, 1875.
103. *Dastre*, C. R. Soc. Biol. Seance. 17 octobre 1891.
104. *Araki*, Zeitschr. f. Physiol. Chem., XV, 355; 1891. Citat per Macleod.
105. *Macleod y Mac Cormick*, Proc. Royal Soc., XLVIII, 1; 1925.
106. *Stewart y Rogoff*, American Journ. of Physiol., LI, 366; 1920.
107. *Bang y Stentrom*, Biochem. Zeitschrift, I, 437; 1913.
108. *Cannon y Hoskins*, Amer. Journ. of Physiol., XXIX, 274; 1911.
109. *Elliot*, Journal of Physiology, XLIV, 374; 1912.
110. *Anrep, von*, Journal of Physiology, XLV, 45 i 307; 1912.
111. *Kellaway*, Journal of Physiology, LIII, 211; 1920.
112. *Starckenstein*, Zeits. f. exper. Pathol. und Pharmacol., X, 78; 1912.
113. *Cannon y Carrasco Formiguera*, Amer. Jour. Physiol., LXI, 215; 1922.
114. *Houssay y Molinelli*, Revis. Soc. Argentina Biol., IX, 402; 1925.
115. *Olmsted*, American Jour. of Physiol., LXXV, 487; 1926.
116. *Gley y Quinquaud*, Jour. de Physiol. et Pathol. Gener., XVII, 807; 1917.
117. *Tatum y Atkinson*, Jour. Biol. Chemistry, LIV, 331; 1922.
118. *Tatum*, Journal of Biol. Chemistry, XLI, 59; 1920.
119. *Langley*, Le système nerveux autonome. Trad. de Tiffeneau. Paris, 1923.
120. *Doyon, Kareff et Fenestrier*, Jour. de Physiol. et Pathol. Gener., VI, 357-904.
121. *Gautier*, C. R. Soc. Biol. 27 desembre 1913.
122. *J. Rouillaud*, Études sur l'utilisation des sucres dans l'organisme. Tesis de París, 1919.
123. *Kumagai y Osato*. Citat per Lepine.
124. *Watermann*. Citat per Lepine.
125. *Bornstein y Vogel*, Biochemische Zeitschrift, CXXII, 274; 1921.
126. *Vogel y Bornstein*, Biochemische Zeitschrift, CXXVI, 56; 1921.
127. *Bornstein y Griesbach*, Zeitschr. d. ges. exp. Med., XXXIII, 1923.

128. *Mauriac y Aubertin*, C. R. de la Soc. de Biologie, XCI, 38; 1924.
129. *Houssay y Molinelli*, Rev. de la Soc. Argent. de Biol., n.º 8, 641; 1925.
130. *Papilian y Velluda*, Arch. Internat. de Physiol., XXVI, 1; 1926.
131. *Papilian y Funariu*, Pflüger's Archiv, CCXIII, 668; 1926.
132. *Giaja y Chahoviitch*, C. R. Acad. des Scienc., 182-292; 1926.
133. *Dressel y Zemmin*, Biochemische Zeitschrift, CXXXIX, 463; 1923.
134. *Madinaveitia y Hernández*, Anales Soc. Esp. de Física y Química, XXII, 168; 1924.
135. *Modrakowski*, Pflüger's Archiv, CXIV, 487; 1906.
136. *Rossi*, Physiological Abstracts, VI, 515; 1921.
137. *Bornstein*, Deutsche Mediz. Wochenschrift, XLVII, 1200; 1921.
138. *Mauriac y Aubertin*, C. R. de la Soc. de Biologie, XCI, 38; 1924.
139. *Miculicich*, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., LXIX, 133; 1912.
140. *Burn*, Journal of Physiology, LVII, 318; 1923.
141. *Magenta y Biassotti*, Revista de la Asoc. Médica Argentina, XXXVI, 600; 1923.
142. *La Barre, G.*, C. R. de la Soc. de Biologie, XCIV, 779; 1926.
143. *Mueller, Lewi, Miers*, Proceedings Soc. Exp. Biol. Med., XXII, 142; 1924.
144. *Rosello y Rodríguez*, Revista de la Soc. Argentina de Biología, II, 274; 1926.
145. *Watanabe*, Journal of Biological Chemistry, XXXIII, 253; 1918.
146. *Clark*, Journal of Physiology, LVIII, 294; 1924.
147. *Frank, Nothmann y Wagner*, Klinische Wochens, n.º 45, 2100; 1926.
148. *Houssay y Molinelli*, Rev. de la Soc. Argentina de Biología, I, 441 y 641; 1925.
149. *Pi-Suñer Bayo*, Revista Médica de Barcelona, III, 121; 1925.
150. *Händel*, Biochemische Zeitschrift, CXLVI, 438; 1924.
151. *Heianzan*, Biochemische Zeitschrift, CLXV, 33, 57 i 81; 1925.
152. *Bickel*, Universidad (Revista de la Universidad de Zaragoza), III, 631; 1926.
153. *Magenta y Biassotti*, Rev. de la Asociación Méd. Argent., XXXVI, 954; 1923.