

LA FAM LOCAL PER LA INSULINA

per

J. M. BELLIDO

J. PUCHE ALVAREZ

Primera nota

Pi Suñer demostrà (1), mitjançant el bloqueig circulatori d'una regió del cos suficientment extensa com el tren posterior (abdomen i membres posteriors) d'un animal, que l'empobriment local dels teixits en matèries alimentoses, la «fam local», determina constantment descàrrega de glucosa per part del fetge, descàrrega acompanyada en la majoria de casos d'hiperglucèmia; a partir d'això era lògic intentar la provocació d'una fam local anàloga, utilitzant la insulina, injectada en membres bloquejats en la mateixa forma. La nostra hipòtesi de treball és la següent: si, per mitjà de lligadures anàlogues a les utilitzades per Claudi Bernard en les seves experiències per a l'anàlisi fisiològic de l'acció del curare en la granota, o bé la tècnica de Sollmann de perfusió d'un membre aïllat circulatoriament, però que conserva les seves connexions nervioses un xic modificada, separem de la circulació general un membre o membres que conserven íntegra la seva inervació, la injecció d'insulina en els membres bloquejats ha de determinar un empobriment en glucosa dels humors d'aquests membres, una

fam local. Aquest empobriment ha d'estimular les terminacions nervioses dels teixits, provocant per via reflexa descàrregues per part del fetge, amb augment de la glucèmia en la circulació general. Suposem, també, que la descàrrega de glucosa provocada per aquest mecanisme, glucosa procedent del glucogen hepàtic, ha d'ésser més brusca que la provocada pel simple bloqueig, elevant-se ràpidament la glucèmia en forma que recordi la brusca i fugaç hiperglucèmia que precedeix a la hipoglucèmia insulínica (2).

La tècnica amb la qual hem sotmès a comprovació experimental aquesta hipòtesi, és la següent : en un gos, anestesià mitjançant una injecció intravenosa d'una solució de cloralosa, anestèsic que fa oscil·lar molt poc la valor de la glucèmia (3), es dissequen, en una o en ambdues potes, els nervis ciàtic i crural, en el terç superior de la cuixa, i després es passa una lligadura que abraça tots els teixits del membre menys els nervis. Aquesta lligadura única pot substituir-se per dues lligadures que abracen cada una la meitat dels teixits tous de la cuixa, deixant l'os lliure entre les dues. D'aquesta manera s'interromp la circulació en el membre sense tallar les vies nervioses : els estímuls de qualsevol classe que actuin sobre la pell o els nervis del membre bloquejat són eficaços i determinen moviments reflexos del propi membre i de la resta del cos. Si posem en comunicació els vasos del membre o membres bloquejats amb el sistema circulatori d'un altre animal, o amb un aparell de perfusió (tècnica de Sollmann), podem prolongar indefinidament el període durant el qual el membre bloquejat conserva la seva vitalitat i les seves reaccions nervioses, per l'establiment d'una circulació creuada o artificial.

En la nostra primera sèrie d'experiències, després del bloqueig del membre, hem injectat en aquest un nombre

d'unitats d'insulina, mitjançant picadures múltiples en els múscles, nombre d'unitats variable seguint el pes de l'animal i altres circumstàncies segons els experiments.

Primera sèrie

Experiment 5

20-I-1927. Gos de 10 kg. Anestèsia, 80 cc. de solució de cloralosa.

	Glucèmia per 1,000
5.15 t. Anestèsia.	
5.25	0'76
5.50	0'73
6 Dissecció dels nervis.	
6	0'62
6.15	0'55
Lligadura, 20 unitats d'insulina en el membre lligat.	
6.20	0'76
6.30	0'74
6.40	0'62
6.50	0'67
7.20	0'41
8	0'50

Experiment 6

25-I-1927. Gos de 13 kg. Anestèsia, 175 cc. de solució de cloralosa.

	Glucèmia per 1,000
5.30 t.	0'85
5.45	1'10
6	1'10
Lligadura.	
6.05	1'17
26 unitats d'insulina en el membre lligat.	
6.10	1'15
6.15	0'95
6.20	0'93
6.30	0'96
7	0'90
7.30	0'67
8	0'65

Experiment 7

27-I-1927. Gos de 9'5 kg. Anestèsia, 90 cc. de solució de cloralosa.

	Glucèmia per 1,000
5.45 t.	1'05
6	1'06
Dissecció en ambdues potes.	
6.15	1'13
6.20 Lligadura en ambdues potes.	
Insulina, 20 unitats; 10 a cada membre.	
6.25	1'03
6.30	1'10
6.45	1'08
7	1'21
7.30	1'40
8	1'38

Experiment 8

3-II-1927. Gos de 20 kg. Anestèsia, 180 cc. de solució de cloralosa.

	Glucèmia per 1,000
6 t. Anestèsia.	
6.15	1'12
6.30	1'17
Dissecció en una pota.	
6.45	1'16
6.55	1'19
7 Lligadura, 40 unitats d'insu- lina en el membre lligat.	
7.5	1'10
7.15	1'09
7.30	1'14
8	1'04
8.30	1

Experiment 9

6-II-1927. Gos de 10'5 kg. 195 cc. de solució de cloralosa. La solució de cloralosa ha estat preparada recentment i injectada calent encara.

	Glucèmia per 1,000
5.30 t.	1'04
5.45	1'19*

		Glucèmia per 1,000
6	Dissecció en ambdues potes.	1'23
6.15	1'26
6.20	Lligadura en ambdues potes, 10 unitats d'insulina a cada una.	
6.25	1'32
6.35	1'42
6.45	1'46
7	1'65
7.30	1'57
8	1'64

Experiment 10

8-II-1927. Gos de 14 kg. Anestèsia amb 150 cc. de solució de cloralosa, injectada calenta encara.

		Glucèmia per 1,000
5 t.	Anestèsia.	
5.15	1'14
5.30	1'32
5.45	Dissecció en ambdues potes.	
6	1'56
6.15	1'70
6.25	Lligadura en ambdues potes. 14 unitats a cada pota.	
6.35	1'79
6.45	1'77
7	1'75
	Nova injecció de 100 cc. de cloralosa freda.	
7.30	1'60
8	1'58

Experiment 11

11-II-1927. Gos de 2 kg. Anestèsia, 200 cc. de solució de cloralosa.

		Glucèmia per 1,000
11.45 m.	Anestèsia.	
12	1'25
	Dissecció en una pota.	
12.35	1'18
12.45	1'22
12.55	Lligadura, 20 unitats d'insu- lina.	
1	0'95

	Glucèmia per 1,000
1.10	0'78
1.30	0'94
2	0'65
3	0'40

En acabar l'experiment, la lligadura, feta amb fil de coure, es troba trencada.

Experiment 16

11-X-1927. Gos de 14 kg. Anestèsia, solució cloralosa, 160 cc.

	Glucèmia per 1,000
Anestèsia.	
5. t.	1'43
5.15	1'42
Lligadura en una pota.	
5.25	1'46
5.40	1'60
5.45 Injecció de 28 unitats d'insulina.	
5.50	1'49
5.55	1'52
6.5	1'49
6.15	1'54
6.25	1'46
6.55	1'29
7.55	1'21

Experiment 17

13-X-1927. Gos de 7 kg. Anestèsia, solució de cloralosa, 60 cc.

	Glucèmia per 1,000
Anestèsia.	
5.40 t.	0'73
5.55	0'69
Lligadura d'un membre.	
6.30	0'68
6.45	0'72
6.50 Injecció de 14 unitats d'insulina.	
6.55	0'84
7	0'79
7.10 (Xifra dubtosa.)	0'65
7.20	1'41
7.30	1'37
8	1'32
9	1'29

A fi d'assegurar la difusió de l'hormona pels teixits del membre lligat hem variat després la nostra tècnica, introduint la insulina en el membre no per injeccions intramusculars, sinó mitjançant injeccions intrarterials de la insulina diluïda en solució salina, previ rentat del sistema vascular del membre, immediatament després de la lligadura. Els resultats obtinguts són els següents:

Sèrie d'injeccions intrarterials

Experiment 12

30-III-1927. Gos de 23 kg. Anestèsia amb cloralosa, 250 cc. de solució.

	Glucèmia per 1,000
11.25 m. Anestèsia.	
11.30 Dissecció.	1'01
11.45 12	0'78
Lligadura. Rentat de les ar- tèries del membre amb Ringer glucosat.	1'01
12.15 50 unitats d'insulina, endo- arterial.	0'90
12.20	0'89
12.25	1'16
12.35	0'69
12.45	0'72
1.15 t.	0'92

Experiment 13

2-IV-1927. Gos de 9 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 95 cc.

	Glucèmia per 1,000
5.30 t. Anestèsia.	
5.35	1'02
5.45 Dissecció.	1'05
6 Lligadura del membre i rentat de les artèries amb líquid de Locke.	1'26

	<u>Glucèmia per 1,000</u>
6.15	1'11
Injecció intrarterial de 20 unitats d'insulina + 15 cc. de solució salina.	
6.20	I
6.25	0'97
6.35	I
6.45	1'26
7	0'95
7.15	1'07

Experiment 14

4-IV-1927. Gos de 9 kg. Anestèsia, cloralosa, 93 cc.

	<u>Glucèmia per 1,000</u>
10.45 m. Anestèsia.	
II	0'81
11.10	0'79
Dissecció.	
11.20	1'04
Lligadura, rentat amb líquid de Tyrode.	
11.30	I
11.35 Injecció intrarterial de 20 unitats d'insulina.	
11.40	0'88
11.45	0'99
12	0'90

Experiment 15

7-IV-1927. Gos de 15 kg. Anestèsia amb cloralosa, 200 cc. de solució.

	<u>Glucèmia per 1,000</u>
12.30 m. Anestèsia.	
12.45	0'63
I t. Dissecció.	
1.15	0'95
1.30	0'76
Rentat de les artèries. Lligadura.	
1.45	0'77
Insulina, 50 unitats en l'artèria del membre.	
1.50	0'67
1.55	0'50

	Glucèmia per 1,000
2.5	0'61
2.15	0'67
2.30	0'61
2.45	0'69
2.46 Injecció de 30 unitats d'insulina en el tronç.	
3	0'36
3.30	0'22

Per a atribuir a la simple lligadura la part que li correspongui en els resultats observats, es féu una sèrie d'experiències de control, amb lligadura sense injecció consecutiva d'insulina, sèrie que consta a continuació:

Experiment 1

9-I-1927. Gossa de 17'5 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 250 cc.

	Glucèmia per 1,000
5 t.	0'91
Dissecció crural i ciàtic.	
5.30	1'27
5.45	1'20
5.50 Lligadura pota.	
6	1'18
6.30	1'27
7	1'36
7.30	1'52
8.30	1'47

Experiment 2

11-I-1927. Gos de 16 kg. Anestèsia amb cloralosa, 200 cc. de solució.

	Glucèmia per 1,000
5.15 t.	1'16
5.20 Anestèsia.	
5.45	1'27
6	1'12
Dissecció i lligadures.	
6.20	1'30

		Glucèmia per 1,000
6.30	1'30
7	1'32
7.30	1'34
8	1'25

Experiment 3

16-I-1927. Gos de 12 kg. Anestèsia, cloralosa 100 cc., de solució.

		Glucèmia per 1,000
4.30 t.	Anestèsia.	0'68
5	0'70
5.15	Dissecció.	0'75
5.45	Lligadura.	0'67
6	0'77
6.15	0'75
6.45	0'70
7.15	0'68
7.45	

Experiment 4

18-I-1927. Gos de 20 kg. Anestèsia, cloralosa, 200 cc. de solució. Lligadura en ambdues potes.

		Glucèmia per 1,000
5.30 t.	Anestèsia.	0'73
5.45	0'70
6	Dissecció.	0'86
6.30	Lligadura doble.	0'93
6.45	0'85
7	0'78
7.15	0'82
7.45	0'86
8.15	

Els experiments transcrits no tenen altra valor que la de preliminars d'altres sèries de major complicació tècnica, en les quals es conservi la circulació del membre. Amb tot, alguns d'ells, com els assenyalats amb els nombres 7, 9 i 17, tenen valor afirmativa per a la nostra tesi.

Indubtablement, la fam local per la insulina ha de provocar-se mitjançant altres tècniques més eficients, que respectin la circulació sanguínia del membre bloquejat (perfusions) i assegurin la connexió amb les vísceres d'un altre animal (circulacions creuades). Però, fonamentant-nos-hi, podem fer tres afirmacions:

1. La lligadura d'un membre posterior d'un animal, i amb major motiu la dels dos, conservant-se la inervació de membre o membres bloquejats, provoca freqüentment, però no sempre, una hiperglucèmia general, lleugera, de caràcter reflexe.

2. La injecció d'insulina en un membre bloquejat en aquesta forma provoca, en alguns casos, la mateixa hiperglucèmia. És difícil separar els efectes de la lligadura dels de la insulina.

3. Quan, per restablir-se la circulació en el membre bloquejat, la sang d'aquest és arrossegada cap a la circulació general, si en el membre en qüestió s'ha practicat una injecció d'insulina, encara que sigui una hora abans de restablir-se la irrigació sanguínia, s'observen els efectes hipoglucèmics clàssics, la qual cosa prova que la insulina no és destruïda en els membres bloquejats.

*Institut de Fisiologia
Facultat de Medicina de Barcelona*

BIBLIOGRAFIA

1. *A. Pi Suñer*, C. R. de la Soc. de Biol., LXXXII, 1287.
2. *E. F. Müller y W. F. Petersen*, The Journal of The American Medical Association, E. E., XIV, 437; 1925.—
E. F. Müller y H. B. Corbitt, Journal of Laboratorial and Clinical Medicine, IX, 612; 1924.
3. *A. Pi Suñer y R. Carrasco Formiguera*, Soc. de Biologia de Barcelona, 151; 1921.