

LA HIPERGLUCÈMIA PER HEMORRÀGIA I DILUCIÓ SANGUÍNIA

per

A. PI SUÑER

J. PUCHE

En diferents sèries experimentals, en recerca de la demostració de reflexos reguladors de la glucèmia posats en marxa per recepcions intraceptives en els teixits (un cas particular de la sensibilitat tròfica), poguérem provar la influència hiperglucèmia de la dilució sanguínia.

El problema de la regulació glucèmica ha estat molt debatut. D'ençà que Cl. Bernard demostrà l'existència d'una via eferent que influeix sobre la concentració de la glucosa en la sang i àdhuc la influència reflexa de la conducció aferent del vagus, quedava demostrada la intervenció del sistema nerviós en la dita regulació. Per a comprovar i precisar aquest mecanisme nerviós han estat realitzades investigacions profuses.

En la memòria de Pollak (1) sobre la fisiologia i patologia de la regulació glucèmica, s'infraestima la intervenció del sistema nerviós en tal regulació, i, amb tot, no es pot prescindir de fets ben provats que la demostren. Tampoc no existeix cap fet que la desmenteixi. Partint simplement de la possibilitat d'una regulació després d'excloure el sistema nerviós (per secció o intoxicació mitjançant l'ergotoxina) es pot afirmar, en

efecte, que la cosa primera i fonamental entre els mecanismes reguladors és l'equilibri entre la concentració de glucosa en la sang i el fetge, però no és justificat negar tota altra intervenció. Segons Pollak, seria la hipoglucèmia mateixa que ocasionaria la descàrrega hepàtica; l'estímul adequat sobre la funció glucogènica del fetge es trobaria en la disminució de la pròpia glucèmia.

És segur que aquesta influència es produeix, que existeix una relació quantitativa entre l'absorció de glucosa per part dels teixits, el consegüent empobriment de la sang i la cessió pel fetge de les quantitats de glucosa necessàries per a compensar aquella quantitat que s'ha despès per fixació i destrucció en els teixits. Aquest mecanisme de regulació és un, entre tants, dels que nosaltres assenyalem com a primaris (2) : mecanismes immediats, físico-químics, intracel·lulars, intercel·lulars i entre la cèl·lula i el medi. Pollak compara, amb raó, aquesta possibilitat de regulació glucèmica independentment del sistema nerviós a la capacitat del cor i de l'aparell digestiu de continuar funcionant amb relativa normalitat àdhuc després de la seva total desnervació.

Però que tot això sigui cert, no exclou pas la possibilitat d'una constant i normal intervenció d'altres mecanismes reguladors, hormònics i nerviosos. L'acció dels agents hormònics, endocrins, sobre la glucèmia, i com interfereixen aquests amb certes inervacions són coses ben conegudes. Avui ens ocupa l'estudi de les influències nervioses.

No es pot dubtar, en efecte, de la intervenció del sistema nerviós en la regulació de la glucèmia. Seria inconcebible l'existència d'un aparell regulador revelable experimentalment i que normalment no actués. Després de la demostració dels efectes de la punció del quart

ventricle, el propi Cl. Bernard i Eckhard, Chauveau i Kaufmann (3), Wertheimer i Battez (4), Freund i Schlaggenweit (5) i Macleod (6), últimament, pogueren precisar les vies eferents dels corrents nerviosos i el mecanisme de la hiperglucèmia, d'acord amb la descripció clàssica de Cl. Bernard. La bibliografia sobre aquesta qüestió és copiosa, i en l'esmentada memòria de Pollak es troben cites nombrosíssimes.

Tals vies centrífugues arrenquen dels centres corresponents. D'ells el primer conegut fou el bulbar, el centre de la *piqûre*, corresponent a l'arrel sensitiva (nucli dorsal vegetatiu) del vagus. Ulteriorment han estat demostrats centres cerebrals. D'una banda, les influències corticals (emocions, excitacions psíquiques de tota altra mena : Cannon, Shool i Wright (7), Cannon i De la Paz (8), Stewart i Rogoff (9), Marañon (10), etc.); de l'altra, la intervenció en la regulació glucèmica de centres intersticials, influències subcorticals.

La picadura, això és l'excitació, en aquella regió immediatament per dintre dels cossos estriats, gairebé en la superfície de les parets laterals del tercer ventricle, excitació que, segons és sabut, dóna lloc a l'elevació de la temperatura (picadura tèrmica), és causa així mateix, segons Noel Paton (11), Richter (12), Senator (13) i Kuno (14), de moderada hiperglucèmia. Posteriorment, Brugsch, Dresel i Lewy pogueren observar que a conseqüència de la picadura bulbar, això és, després de la lesió unilateral del nucli dorsal del vagus, es produeix en el conill una degeneració retrògrada en altre nucli del mateix costat, situat en les immediacions del tercer ventricle, l'anomenat nucli periventricular. D'igual manera pogueren comprovar lesions degeneratives en el gangli de l'habènula. Dresel i Lewy (16) van veure, així mateix, lesions cel·lulars en cervells de diabètics

morts per coma, situats en territoris pròxims als abans indicats, en la part mitjana i interna del «globus pallidus».

Dresel (17), consecutivament, descobrí que l'excitació en aquestes regions immediates al tàlem òptic i cossos estriats és causa d'hiperglucèmia transitòria, d'evolució semblant a la que segueix a la punxada bulbar. A més a més, la hiperglucèmia que es produeix en el conill per la injecció intravenosa d'una solució de glucosa al 10 per 100 és més alta, més prolongada i amb menor hipoglucèmia consegüent, si s'experimenta en un animal amb recent picadura intracerebral que no pas en el cas d'un conill intacte. Els experiments de Mellamby (18) havien fet suposar, també, la influència glucemiant d'aquests centres subcorticals, localitzats en els cossos estriats o en llur veïnatge, i coincidents amb els centres de la regulació tèrmica.

Altres estacions nervioses de significació en la regulació glucèmica es troben a la base del cervell. Aschner (19) provà que excitacions o lesions en la regió del «tuber cinereum» donen lloc a glucosúria. Aquesta regió és la mateixa o està en immediat veïnatge amb la del centre descrit per Karplus i Kreidl (20), estació central d'inervacions simpàtiques que afecten diferents funcions vegetatives. Tota maniobra en aquestes regions dóna lloc, fàcilment, a lesions de la hipòfisi; però Aschner demostrà que d'igual manera s'aconsegueixen els efectes hiperglucemiant de la punxada hipotalàmica procurant evitar la hipòfisi, com després de la seva prèvia extirpació; Leschke (21) trobà, en dos casos de diabetis, alteracions histològiques en el cervell intermediari, degeneracions cel·lulars, formacions quístiques en l'hipotàlem, entre els cossos mamil·lars i l'infundíbul. També en el cervell del conill, Eckhard havia descrit centres

l'excitació dels quals és causa d'hiperglucèmia i glucosúria. Camus, Gournay i Le Grand (22) confirmaren la presència d'aquests centres en el cervell intermediari.

Existeix, doncs, tota una sèrie de sistematitzacions nervioses centrals (corticals, subcorticals o intersticials, bulbars) que influeixen sobre la glucèmia i que es relacionen mútuament. Centres, sens dubte, de distinta jerarquia i especialització fisiològica. A partir d'aquests centres, és ben coneguda la via eferent, millor dit, les vies eferents (Brugsch, Dresel i Lewy, 23) : la hiperglucemiant pel sistema simpàtic (medul·la cervical, porció alta de la medul·la dorsal, nervis esplàncics majors, ganglis del plexe epigàstric i fibres postgangliòniques al fetge) (Cl. Bernard, Macleod), i la hipoglucemiant, segurament pel sistema parasimpàtic, nervi vague (Corral, 24) i (Puche, 25).

L'existència d'aquests centres, amb llurs vies centrífugues, suposa llur capacitat per a ésser intervinguts per diferents agents que deslliguin les adequades reaccions. Tot centre nerviós experimenta dues classes d'influències: humorals i nervioses. Les primeres, dependents de la composició de la sang que l'irriga (sang amb distintes hormones i moltes altres substàncies); les segones, procedents d'altres centres o de corrents aferents, part centrípeta dels corresponents actes reflexos.

En treballs anteriors hem assenyalat la intervenció de l'un i de l'altre factor en la regulació de la glucèmia. Probablement la disminució de la concentració de glucosa en la sang que circula pels centres o la presència de determinades hormones o certs productes del metabolisme (el ion hidrogen, per exemple) influeixen sobre l'activitat d'aquests centres reguladors de la glucèmia. Però sens dubte actuen, de manera paral·lela, intervencions de distint origen, descendents de centres superiors i as-

cedents, nascudes en excitacions profundes, recepcions de naturalesa química que responen a l'estat nutritiu dels teixits.

Aquesta és precisament la qüestió que ens ocupa des de llargs anys i per a la demostració experimental de la qual hem realitzat nombroses sèries d'investigacions.

No hi ha dubte que els centres reguladors de la glucèmia, com tot altre centre nerviós, responen a corrents aferents, són lloc de reflexos. Ja el propi Cl. Bernard havia observat l'acció glucosuriant, glucemiant per tant, de l'excitació del cap central del vagus seccionat, fet que fou comprovat per Starkenstein (26). A més a més, és ben conegut que l'excitació dels nervis sensitius, en general, és causa d'hiperglucèmia reflexa. De manera particular influeixen les excitacions sensibles dels òrgans abdominals (hiperglucèmia operatòria). Dels experiments de Morita (27) es dedueix que els centres d'aquests reflexos es troben per sota de l'escorça cerebral.

Si els nervis de la sensibilitat superficial, corresponents al sistema nerviós de la vida de relació i també els nervis de la sensibilitat profunda, de les vísceres abdominals, corresponents al simpàtic, són capaços de deslligar reflexos glucemiants, no és pas absurd que puguin donar lloc als mateixos efectes excitacions procedents dels òrgans en general, excitacions tròfiques, determinades per la situació química dels teixits.

La inervació de la regulació glucèmica és idèntica a la que presideix la regulació de la temperatura. Ja hem vist la comunitat anatòmica o l'immediat veïnatge dels centres subcorticals corresponents. Sabem, també, com en el cas de la regulació tèrmica els centres són afectats a la vegada per l'estat de la sang que els irriga i per corrents sensitius adequats. Efectivament, la temperatura de la sang que arriba al cervell, i, al mateix

temps, les excitacions procedents de les terminacions sensibles al fred i al calor influeixen sobre el centre regulador, donant lloc a actes reflexos, dels quals resulta la constància de la temperatura en l'organisme dels homeotermes. D'igual manera els centres gluco-reguladors responen, simultàniament, a l'estat, a la composició de la sang que per ells circula (dèficit de glucosa, presència de determinades substàncies, hormones o parahormones, etc.) i, també, a inervacions d'origen perifèric, sobretot procedents dels òrgans on assenta la sensibilitat profunda, la sensibilitat intraceptiva, tròfica, que dóna notícia als centres de l'estat químic dels teixits i, per tant, de llurs necessitats. Aquests mateixos corrents aferents, promotores de reflexos tròfics, desvetllen, si arriben als centres superiors gràcies a llur intensitat o repetició, les corresponents sensacions tròfiques : fam, set, etc.

La identitat funcional dels centres reguladors de la glucèmia i dels que mantenen la constància de la temperatura no es demostra solament per arguments anatòmics, sinó, sobretot, per raons fisiològiques. L'excitació del centre termogen es tradueix per una excitació del centre glucemiant, com ho demostra la hiperglucèmia pel fred. És natural que sigui així, per tal com la sobreproducció de calor exigeix un major consum de material energètic, glucosa. Cosa que constitueix una prova més del fet que els centres glucemians, directament o indirectament, són influïts per l'arribada de corrents centrípets que poden procedir de la sensibilitat superficial o de la sensibilitat profunda.

Per tal de demostrar la influència d'aquestes inervacions profundes a excitant químic, tròfic, sobre la inervació de la glucèmia, treballem des de 1915. Hem publicat, en successives memòries, els resultats dels nostres experiments de perfusió i de lligadura dels grans vasos

abdominals, amb la qual cosa es dona lloc a la fam local de segments importants de l'animal. La present sèrie experimental aporta una altra nova confirmació.

Els nostres experiments de perfusió portats a terme el 1917 (28) demostren que la dilució sanguínia és seguida d'hiperglucèmia, no sols relativa a la xifra d'hemoglobina (grau de dilució), sinó també, gairebé sempre, d'hiperglucèmia absoluta. Ens interessava provar que la disminució de glucosa, relativa o absoluta, a disposició dels teixits és causa de la mobilització de reserves glucogèniques.

El mitjà més senzill de disminuir la glucosa circulant serà l'extracció de sang. En efecte, l'hemorràgia produeix hiperglucèmia.

Això, que ja havia estat observat per Schenck i Lewandowsky (29), fou discutit per Bang (30) i confirmat per Nishi (31). Aquest autor experimenta sobre conills. Practica, asèpticament, la doble esplanchnicotomia o la doble extirpació suprarenal; la primera, de tres a sis dies abans, i la segona, de dues a cinc hores abans de l'observació, en condicions asèptiques i sota anestèsia per l'èter. La sang és extreta per punció de la caròtida en quantitat entre 20 i 30 cc. en conills de talla normal, 1,800 a 3,500 gr. La segona determinació de la glucèmia es fa quinze minuts després de l'extracció de la sang, la glucosa de la qual també es mesura. La hiperglucèmia posthemorràgica és constant, i en aquestes condicions experimentals sembla que no la impedeixen ni la doble esplanchnicotomia ni l'extirpació suprarenal. D'això dedueix Nishi que aquesta hiperglucèmia depèn d'una influència directa sobre el fetge, en el sentit de Pollak, però influència que no explica perquè, com Anderson (32), no pogué observar hipoglucèmia en cap moment després de l'hemorràgia.

Dietrich i Loewi (33) confirmen, una vegada més, la hiperglucèmia per hemorràgia, que atribueixen a la formació de les que anomenen «substàncies impediènts» de la fixació de la glucosa per les cèl·lules, de la qual cosa resultarien dificultats en el procés glucolític.

Nosaltres hem experimentat emprant gossos sota l'anestèsia per cloralosa. Segons es veu en els experiments 1, 2, 3, 4, 5, 10 i 11, corresponents a extraccions de sang més o menys importants, l'efecte hiperglucèmic de l'hemorràgia és constant.

Experiment 1

30-I-1920. Gos d'11 kg. Anestèsia, 55 gr. cloral-cloralosa.

		Glucèmia
16.50 h.....	Anestèsia.	
17.10 h.....	1. ^a presa.....	0'85
17.20 h.....	2. ^a presa.....	1
17.21-39 h.....	Hemorràgia 275 cc.	
17.40 h.....	3. ^a presa.....	1'50
18 h.....	4. ^a presa.....	3'08
18.30 h.....	5. ^a presa.....	2'02
19 h.....	6. ^a presa.....	2'11

Experiment 2

2-II-1920. Gossa de 16 kg. Anestèsia, 100 cc. cloral-cloralosa.

		Glucèmia
18 h.....	Anestèsia.	
18.15 h.....	1. ^a presa.....	1'40
18.30 h.....	2. ^a presa.....	1'33
18.31-41 h.....	Hemorràgia 300 cc.	
18.45 h.....	3. ^a presa.....	1'47
19 h.....	4. ^a presa.....	1'46
19.20 h.....	5. ^a presa.....	1'60
19.21-40 h.....	Injecció 400 cc. Locke.	
19.45 h.....	6. ^a presa.....	1'75
20.15 h.....	7. ^a presa.....	1'79

Experiment 3

4-II-1920. Gos de 12 kg. Anestèsia, 70 cc. cloral-cloralosa.

		Glucèmia
16.15 h.....	Anestèsia.	
16.30 h.....	1. ^a presa.....	1'43
16.45 h.....	2. ^a presa.....	1'47
17 h.....	3. ^a presa.....	1'42
17.1-11 h.....	Hemorràgia 330 cc.	
17.15 h.....	4. ^a presa.....	1'54
17.30 h.....	5. ^a presa.....	1'44
17.31-40 h.....	Hemorràgia 133 cc.	
17.41 h.....	6. ^a presa.....	1'43
17.50 h.....	7. ^a presa.....	1'65
18 h.....	8. ^a presa.....	1'52
18.20 h.....	9. ^a presa.....	1'50
18.22-30 h.....	Hemorràgia 150 cc.	
18.45 h.....	10. ^a presa.....	2'8
19 h.....	11. ^a presa.....	2'62
19.15 h.....	12. ^a presa.....	2'57

Experiment 4

6-II-1920. Gos d'11 kg. Anestèsia, 60 cc. cloral-cloralosa.

		Glucèmia
17.10 h.....	Anestèsia.	
17.30 h.....	1. ^a presa.....	0'90
18 h.....	2. ^a presa.....	0'92
18.5-15 h.....	Hemorràgia 250 cc.	
18.30 h.....	3. ^a presa.....	1'85
18.40 h.....	4. ^a presa.....	1'66
18.50-19 h.....	Hemorràgia 75 cc.	
19.05 h.....	5. ^a presa.....	2'96
19.30 h.....	6. ^a presa.....	2'67

Experiment 5

25-IX-1927. Gos de 19 kg. Anestèsia, 160 cc. cloralosa.

		Glucèmia
11.45 h.....	1. ^a presa.....	0'95
12 h.....	2. ^a presa.....	0'95
12.30 h.....	3. ^a presa.....	0'98
12.40-45 h.....	Hemorràgia 460 cc. (24 cc. per kg.)	
13 h.....	4. ^a presa.....	1'16
13.15 h.....	5. ^a presa.....	1'18
13.30 h.....	6. ^a presa.....	1'12
14 h.....	7. ^a presa.....	0'98
14.45 h.....	8. ^a presa.....	1'03

		Glucèmia
17 h.....	9. ^a presa.....	0'96
17.5-8 h.....	Hemorràgia 300 cc.	
17.15 h.....	10. ^a presa.....	2'03
17.30 h.....	11. ^a presa.....	2'08

Experiment 10

13-IX-1927. Gos de 12 kg. Anestèsia, 130 cc. cloralosa.

		Glucèmia
5.15 h.....	1. ^a presa.....	1'03
5.30 h.....	2. ^a presa.....	1'05
5.45 h.....	3. ^a presa.....	1'07
6.15 h.....	4. ^a presa.....	1'07
6.25-30 h.....	Hemorràgia de 360 cc.	
6.35 h.....	5. ^a presa.....	1'65
7.05 h.....	6. ^a presa.....	3
		L'animal mor poc després d'aquesta presa.

Experiment 11

15-IX-1927. Gos de 9'200 kg. Anestèsia, 100 cc. cloralosa.

		Glucèmia
16.45 h.....	1. ^a presa.....	1'15
17.15 h.....	2. ^a presa.....	1'12
17.45 h.....	3. ^a presa.....	1'20
18.15 h.....	4. ^a presa.....	1'15
18.45-50 h.....	Hemorràgia 185 cc. (20 cc. per kg.)	
18.51 h.....	5. ^a presa.....	1'17
19.15 h.....	6. ^a toma.....	1'49
19.30 h.....	7. ^a presa.....	1'48
		Hemorràgia 95 cc. (10 cc. per kg.)
19.40 h.....	8. ^a presa.....	1'70
19.55 h.....	9. ^a presa.....	1'50
20.25 h.....	10. ^a presa.....	1'65

En canvi, després de la doble secció esplàncica, practicada immediatament o uns dies abans, la hiperglucèmia no es produeix, segons proven els experiments 12, 14, 13, 6, 7 i 8.

Experiment 12

12-IX-1927. Gos de 12 kg. Anestèsia, cloralosa 190 cc. sol.

		Glucèmia
13 h.....	Secció esplàncics.	
13.30 h.....	1. ^a presa.....	1'23
17.30 h.....	50 cc. cloralosa.	

		<u>Glucèmia</u>
17.45 h.....	2. ^a presa.....	1'12
18.15 h.....	3. ^a presa.....	0'95
18.45 h.....	4. ^a presa.....	0'91
18.50-55 h.....	Hemorràgia 360 cc. (30 cc. per kg.)	
18.56 h.....	5. ^a presa.....	0'97
19.11 h.....	6. ^a presa.....	1'06
19.41 h.....	7. ^a presa.....	1'02
20.30 h.....	8. ^a presa.....	0'96

Experiment 14

16-IX-1927. Gos de 10 kg.

Esplàncnics seccionats 6 hores abans.

		<u>Glucèmia</u>
16 h.....	1. ^a presa.....	1'05
16.45 h.....	2. ^a presa.....	0'95
17.15 h.....	3. ^a presa.....	0'55
17.45 h.....	4. ^a presa.....	0'46
18.15 h.....	5. ^a presa.....	0'60
18.35-40 h.....	Hemorràgia 200 cc. (20 cc. per kg.)	
19.15 h.....	6. ^a presa.....	0'70
19.30 h.....	7. ^a presa.....	0'79
19.35 h.....	Hemorràgia 100 cc. (10 cc. per kg.)	
19.40 h.....	8. ^a presa.....	0'75
20.10 h.....	9. ^a presa.....	0'72

Experiment 13

15-IX-1927. Gos de 9'4 kg.

Esplàncnics seccionats 5 dies abans.

		<u>Glucèmia</u>
16.15 h.....	1. ^a presa.....	0'85
16.45 h.....	2. ^a presa.....	0'83
17.15 h.....	3. ^a presa.....	0'86
17.45 h.....	4. ^a presa.....	0'84
	30 cc. cloralosa.	
18.15 h.....	5. ^a presa.....	0'92
18.55-19 h.....	Hemorràgia 190 cc. (20 cc. per kg.)	
19.5 h.....	6. ^a presa.....	0'90
19.20 h.....	7. ^a presa.....	0'79
19.35 h.....	8. ^a presa.....	0'87
19.45 h.....	Hemorràgia 95 cc. (10 cc. per kg.)	
19.55 h.....	9. ^a presa.....	0'90
20.10 h.....	10. ^a presa.....	0'98
20.40 h.....	11. ^a presa.....	1

Experiment 6

21-VIII-1927. Gos de 15'5 kg.

		Esplànctics seccionats el 12-VIII-1927. Anestèsia cloralosa.	Glucèmia
12	h.....	1. ^a presa..... Dissecció femoral i preparació per a l'hemorràgia.	0'90
12.15	h.....	2. ^a presa.....	1'05
12.50	h.....	3. ^a presa.....	1
12.35-40	h.....	Hemorràgia 360 cc.	
12.45	h.....	4. ^a presa.....	0'90
13	h.....	5. ^a presa.....	0'90
13.15	h.....	6. ^a presa.....	0'93
13.45	h.....	7. ^a presa.....	0'95
14.15	h.....	8. ^a presa.....	0'96

Per l'autòpsia es comprova la secció completa dels esplànctics.

Experiment 7

22-VIII-1927. Gossa de 8 kg. Anestèsia, cloralosa 90 cc.

		Esplànctics seccionats el 12-VIII-1927.	Glucèmia
12.10	h.....	1. ^a presa.....	0'95
12.25	h.....	2. ^a presa.....	1'05
12.40	h.....	3. ^a presa.....	1'18
12.45-50	h.....	Hemorràgia 190 cc. (24 cc. per kg.)	
12.55	h.....	4. ^a presa.....	1'17
13.10	h.....	5. ^a presa.....	0'80
13.25	h.....	6. ^a presa.....	0'73 Mor.

Experiment 8

23-VIII-1927. Gos de 16 kg. 200 cc. cloralosa.

		Esplànctics seccionats el 20-VIII-1927.	Glucèmia
16.30	h.....	1. ^a presa.....	0'78
17	h.....	2. ^a presa.....	0'80
17.30	h.....	3. ^a presa.....	0'77
18	h.....	4. ^a presa.....	0'85
18-18.5	h.....	Hemorràgia 360 cc. (23 cc. per kg.)	
18.15	h.....	5. ^a presa.....	0'78
18.45	h.....	6. ^a presa.....	0'79
19.15	h.....	7. ^a presa.....	0'75
19.45	h.....	8. ^a presa.....	0'80
20.15	h.....	9. ^a presa.....	0'83

En l'autòpsia, esplànctics seccionats.

Una manera més acostada a la fisiològica de diluir la glucosa és injectar quantitats suficients de solució fisiològica de clorur sòdic o de líquid de Locke no glucosat, o de Ringer. D'antic havia estat observada àdhuc glucosúria per injecció de grans quantitats de solucions salines. Nosaltres ens hem ocupat d'aquesta qüestió exposant els seus principals antecedents en una altra nota, ja publicada en els *Treballs* de la nostra Societat (34). Citarem tan sols ara les recerques de De la Paz (35), que demostren, també, la influència hiperglucèmia de la dilució i la intervenció de corrents nerviosos eferents en la producció d'aquella. Opera en conills decorticats, segons la tècnica de descerebració de Morita (36). Conills d'1'6 a 2'5 kg. reben injeccions intrarterials en la caròtida, vers el cervell, i intravenoses en la jugular, vers el cor i la totalitat de l'organisme, de 5 a 10 cc. de solució de Ringer. La descerebració es practica el dia abans al de l'experiment. La hiperglucèmia que segueix a tals injeccions és constant. En canvi, en experiments testimoni, procedint d'igual manera, però injectant 10 cc. de solució de glucosa a 0'15 per 100, no es produeix variació en la glucèmia. La doble esplancnicotomia, l'enervació hepàtica i el bloqueig simpàtic per l'ergotoxina, el mateix que l'enervació suprarenal, impedeixen l'aparició de la hiperglucèmia per dilució. «La solució de Ringer — diu De la Paz —, circulant pels centres subcorticals del cervell i havent donat lloc a la dilució sanguínia, a la disminució de la concentració de la glucosa, actua sobre aquests centres reguladors de la glucèmia. Les glàndules suprarenals exerceixen solament un paper intermediari; no reaccionen directament a la dilució, sinó solament com a conseqüència de l'excitació resultant de corrents esplànctics que descendeixen dels centres subcorticals. Per altra banda, és versemblant que la defi-

ciència de glucosa actui sobre terminacions nervioses perifèriques en els òrgans, l'excitació dels quals sigui transmesa per vies aferents fins als indicats centres reguladors. Constituiria una prova d'això el major efecte de les injeccions salines quan són donades en la jugular vers tot l'organisme que no pas en la caròtida vers el cervell, i, amés, la supressió de l'efecte hiperglucemiant per la secció simpàtica.

Nosaltres hem treballat sempre sobre gossos cloratosats. Els nostres primers experiments, com el 3, el 4 i el 2, consistiren a extrure quantitats variables de sang i injectar líquid de Locke sense glucosa. Més tard injectàrem la solució salina sense sagnia prèvia. Les quantitats injectades han variat entre 18 i 70 cc. per quilo d'animal, donades en diverses dosis unes vegades, i més sovint en una sola injecció. L'animal tolera bé aquestes injeccions i la tensió arterial no es manté elevada per sobre de la normal, sinó per pocs moments. La dilució sanguínia es manifesta per la disminució percentual de l'hemoglobina. Cal considerar, per tant, la glucèmia absoluta i la glucèmia relativa, o sigui la proporció de glucosa hemàtica referida a la dilució, la relació $\frac{\text{glucosa}}{\text{hemoglobina}}$.

En l'animal intacte s'observa, per la dilució, l'increment de la glucèmia absoluta, i més encara el de la glucèmia relativa a la concentració hemoglobínica. Es produeix una ràpida compensació de la dilució de la glucosa; compensació que deixa enrera la dels altres elements constituents de la sang, l'hemoglobina, per exemple. Els mecanismes de la dita compensació són tan eficaços, que després de la injecció hidremiant, la concentració de la glucosa no sols torna a les xifres normals, sinó que les excedeix.

En els experiments citats en la nota abans recor-

dada s'injectaven quantitats variables de solució salina, amb hemorràgia prèvia o sense. S'observa en tal cas, com ja provàrem, augment de la glucèmia relativa, cosa que representa una producció de glucosa tan intensa, que és bastant per concentrar-la en la sang per sobre del normal, tot i estar molt augmentada la massa total de la sang, com ho prova la dilució de l'hemoglobina. Observació idèntica fou feta per nosaltres en els experiments de perfusió, en els quals veiérem, també, increment de la relació $\frac{\text{glucosa}}{\text{hemoglobina}}$.

En el mecanisme de la hiperglucèmia per dilució intervé el sistema nerviós. Els resultats de la doble esplancnicotomia obtinguts per nosaltres coincideixen amb els de De la Paz.

La secció doble dels esplànctics, el mateix per via abdominal que per via toràcica i d'igual manera practicada en el moment de l'observació que asèpticament dies abans, impedeix els efectes hiperglucèmians de la dilució. Ens hem de referir novament a les experiències transcrites en la nota citada.

En aquests experiments procedírem, com en els anteriors, anestesiant amb cloralosa gossos de 10 a 22 kg., i injectant de 700 a 1,500 cc. de solució salina, segons el pes de l'animal, prèvia la secció dels esplànctics. La hiperglucèmia absoluta consecutiva a la dilució no s'ha presentat mai i la relativa a la hipohemoglobinèmia ha estat sempre petita i de poca duració, sempre inferior a la que es produeix amb els esplànctics intactes.

Amb tota evidència, la via eferent del reflex regulador de la glucèmia intervé en compensar la dilució de la glucosa en la sang. No es tracta simplement d'efectes directes de la sang hidrèmica sobre el fetge, en el qual cas s'observarien els mateixos resultats de

la dilució, present o no la conducció esplàncnica, sinó que les conduccions nervioses al fetge prenen part important en el procés gluco-regulador.

Hem realitzat altres experiments excitant amb corrent faràdic el cap perifèric del vagus dret o dels dos vagus en el tòrax, per sota de l'emergència de les fibres destinades al cor.

Experiment 16

5-VII-1926. Gos de 19'5 kg. Anestèsia, 200 cc. de cloralosa.

		Glucèmia	Hemoglob.	Gluc. Hb.
17.30 h.	Anestèsia.			
17.35 h.	1. ^a presa.....	0'90	100	0'90
18 h.	Secció d'esplàncnics en el tòrax. Respiració artificial.			
18.15 h.	2. ^a presa.....	0'85	105	0'80
18.30 h.	3. ^a presa.....	0'87	105	0'82
18.31 h.	} Dilució, 1,450 cc. Locke a 38°			
18.45 h.				
18.46 h.				
19 h.	4. ^a presa.....	0'63	55	1'14
	5. ^a presa.....	0'65	65	I
	Es suspèn la respiració artificial.			
19.15 h.	6. ^a presa.....	0'85	75	1'13
19.45 h.	7. ^a presa.....	0'87	85	1'02
	Excitació elèctrica vagus. 3 excitacions de 10 s. (2 m. d'interval).			
20.15 h.	8. ^a presa.....	0'65	90	0'72
	Excitació de 15 s. amb intervals de 2 m.			
20.45 h.	9. ^a presa.....	0'58	90	0'64
21.15 h.	10. ^a presa.....	0'45	90	0'50

Experiment 19

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

		Glucèmia	Hemoglob.	Gluc. Hb.
17.15 h.	Anestèsia.			
17.30 h.	1. ^a presa.....	1'27	100	1'27
17.50 h.	Secció d'esplàncnics del tòrax.			
18.10 h.	2. ^a presa.....	1'12	105	1'06

		Glucèmia	Hemoglob.	Gluc. Hb
18.30 h.	3. ^a presa.....	I	98	1'02
18.31 h.	} Dilució, 800 cc. Locke 38°.			
18.45 h.				
18.46 h.		4. ^a presa.....	0'75	50
19 h.	5. ^a presa.....	0'90	56	1'60
19.30 h.	Excitació dels vagus en el tòrax, 3 excitacions de 10 s. (2 m. d'interval).			
19.45 h.	6. ^a presa.....	0'90	65	1'38
20 h.	7. ^a presa.....	0'93	60	1'55
20.15 h.	8. ^a presa.....	0'90	70	1'28
20.45 h.	9. ^a presa.....	0'73	78	0'93
21 h.	10. ^a presa.....	0'65	85	0'76

Experiment 21

3-VII-1926. Gos de 21 kg. Anestèsia, 160 cc. cloralosa.

		Glucèmia	Hemoglob.	Gluc. Hb
17 h.	Anestèsia.			
17.15 h.	1. ^a presa.....	0'74	100	0'74
	Secció d'esplàncnics en el tòrax.			
17.50 h.	2. ^a presa.....	0'75	100	0'75
18.10 h.	3. ^a presa.....	0'80	99	0'80
18.15-30 h.	Dilució, 1,600 cc. Locke 38°.			
18.31 h.	4. ^a presa.....	0'60	62	0'96
18.45 h.	5. ^a presa.....	0'75	76	0'98
18.50 h.	Excitació de vagus en el tòrax. 3 de 15 s. amb intervals de 3 m. en els dos vagus.			
19 h.	6. ^a presa.....	0'72	80	0'90
19.15 h.	7. ^a presa.....	0'80	85	0'94
19.30 h.	8. ^a presa.....	0'78	85	0'91

Experiment 22

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

		Glucèmia	Hemoglob.	Gluc. Hb
16.30 h.	Anestèsia.			
16.35 h.	1. ^a presa.....	0'90	100	0'30
16.50 h.	Secció d'esplàncnics en el tòrax.			
17 h.	2. ^a presa.....	0'91	100	0'91
17.15 h.	3. ^a presa.....	0'90	96	0'94

		Glucèmia	Hemoglob.	Gluc. Hb
17.16-30 h.	Dilució, 1,000 cc. Locke.			
17.31 h.	4. ^a presa.....	0'70	75	0'93
17.45 h.	5. ^a presa.....	0'79	75	1'05
18 h.	6. ^a presa.....	0'81	67	1'20
18.5 h.	Excitació de vagus en el tòrax. 3 de 15 s. amb intervals de 3 m. en els dos vagus.			
18.20 h.	7. ^a presa.....	1'03	85	1'52
18.35 h.	8. ^a presa.....	0'75	85	0'88
19 h.	9. ^a presa.....	0'75	90	0'83
19.30 h.	10. ^a presa.....	0'70	92	0'75

L'excitació del pneumogàstric abdominal és causa, generalment, d'una accentuació dels efectes de l'esplancnicotomia, d'oposició a la influència hiperglucemiant de l'excitació esplàncnica, cosa que estaria d'acord amb les conclusions dels treballs de Corral i Puche sobre l'acció hipoglucemiant del sistema parasimpàtic abdominal, això és, del vagus hepato-pancreàtic.

La doble extirpació suprarenal, el mateix després de l'esplancnicotomia que conservant els esplàncnics, s'oposa també a l'efecte hiperglucemiant de la dilució. De la Paz observà el mateix en el conill en estat de dilució, prèvia la desnervació suprarenal.

Dels nostres experiments es pot deduir que el mateix l'hemorràgia que la dilució sanguínia, mitjançant la injecció intravenosa de solucions salines sense glucosa, són causa d'hiperglucèmia. I que aquesta hiperglucèmia resulta de la intervenció del sistema nerviós, ja que la doble secció dels esplàncnics impedeix l'efecte. En aquesta influència nerviosa, que es transmet per la via eferent bulbo-mielo-esplàncnica — la via de la *piqûre* — exerceix un paper l'excitació suprarenal. El problema de la intervenció de la secreció d'adrenalina en els efectes hiperglucemiant de la punxada ha estat prolixament discutit. Diguem només que avui és opinió general la

del paral·lelisme i col·laboració de l'excitació esplàncnica sobre el fetge, intensificant la glucogenolisi i, consecutivament, la glucogenogènia, i de la sensibilització de les terminacions simpàtiques, de l'esplàncnic, en el mateix fetge, per la hiperadrenalinèmia concomitant que resulta de la simultània excitació suprarenal. Quan aquesta manca (per adrenalectomia, per exemple), el resultat de l'excitació hepàtica pot arribar a ésser inapreciable. No es tracta, però, d'una condició absolutament necessària, sinó més aviat afavoridora dels efectes de l'excitació eferent.

Els nostres experiments, com els de De la Paz, proven el paper d'aquesta excitació eferent en la regulació glucèmica, després de la dilució i després de l'hemorràgia. No constitueixen una demostració decisiva de la intervenció d'una inervació aferent. Però constitueixen un argument més, una prova per presumpció. Si es demostra l'actuació de l'arc centrífig en un mecanisme nerviós que ha d'ésser reflex, automàtic, han d'existir lògicament un o uns quants arcs aferents. Si existeixen centres reguladors de la glucèmia que poden ésser excitats per distints agents químics (l'asfíxia amb l'anoxèmia i l'acidosi, la sobreconcentració d'hidrogenions en general, solucions salines concentrades, certs anestèsics com l'èter i cloroform, i drogues diferents : cafeïna, estricnina, diüretina, segurament diverses hormones, tal vegada la glucemina), és evident que rebran, també, influències aferents de divers origen. D'origen alt cortical (hiperglucèmies psíquiques, emocionals, pel dolor, per l'excitació dels nervis sensitius de la vida de relació), i també corrents centrípets de nervis de la sensibilitat profunda visceral (hiperglucèmia operatòria). Entre aquests corrents aferents, motiu dels respectius reflexos, s'han de comptar els abans assenyalats, procedents d'excita-

cions profundes, excitacions de naturalesa química responent a la composició del medi intern i a l'estat de nutrició dels teixits i constituint el veritable «estímul adequat» de què parla Pollak.

Aquestes excitacions químiques, i també físico-químiques, en tot l'organisme contribueixen, amb gran eficàcia, a la regulació de les propietats i composició de la sang i del medi intern en general. En el cas de la glucosa, i és segur també que en altres, coincideixen indubtablement l'excitació de terminacions nervioses intracaptives en els teixits i l'excitació local en el centres corresponents per la sang en determinades condicions químiques. Hi ha una doble influència, perifèrica i central, com en el cas de la inervació respiratòria amb la seva excitació alveolar i la seva excitació sobre els centres bulbars.

Aquests estats dels centres que regulen la composició del medi intern, aquests estats d'excitació, qualsevulla que en sigui l'origen, perifèric o central, donen lloc a corrents eferents (reflexos tròfics) i a corrents ascendents que, en arribar als centres superiors, deslligaran actes de consciència, les corresponents sensacions tròfiques : fam, set, etc.

Demostres la influència central, l'actuació de corrents nerviosos eferents en la regulació de la glucèmia, i la realitat de reflexos glucemians de distinta classe i de diferent origen, i provat, a més a més, que tot allò que sigui motiu de dificultats en el consum de glucosa pels teixits dóna lloc a una reacció hiperglucemiant, cal arribar a la conclusió de l'existència de reflexos a receptor tròfic d'efecte gluco-regulador. Són nombroses, d'altra banda, les observacions que porten a aquesta convicció.

Citem, en primer lloc, els experiments del propi De

la Paz sobre els efectes de la dilució, més evidents si aquesta recau en la totalitat de l'organisme, per ésser obtinguda mitjançant injecció venosa, que si actua sobre els centres cerebrals per injecció en la caròtida, fets que li fan pensar en una excitació perifèrica. I recordem de seguida, com a més provatòries, les investigacions de Cannon, Mc. Iver i Bliss (37), els quals demostren que la hipoglucèmia insulínica és causa d'augmentada secreció d'adrenalina, d'hiperadrenalinèmia, que suposen reflexa. Aquesta hiperadrenalinèmia es prova per l'excitació sobre el cor desnervat, segons el procediment de Cannon i Carrasco Formiguera (38). L'extirpació suprarenal doble o unilateral, amb secció de l'esplàncnic de l'altre costat, evita aquests efectes. Abe (39) ha comprovat el mateix emprant, com a índex de la hiperadrenalinèmia, els efectes sobre l'iris, la midriasi adrenalínica.

Houssay, Lewis i Molinelli (40) han pogut demostrar d'altra manera la hiperadrenalinèmia insulínica, com a resultat d'una excitació general en l'organisme, provocada per la sang hipoglucèmica; això és, el mateix cas que la dilució. Practiquen aquests autors la parabiosi de dos gossos: *A* i *B*, segons la tècnica de Tournade i Chabrol (41). Una vena suprarenal del gos *A* és anastomosada a la jugular de *B*. La injecció d'insulina a *A*, causa d'hipoglucèmia, dóna lloc, com en els experiments de Cannon i d'Abe, a increment de la secreció d'adrenalina, que es tradueix per hiperoglucèmia en *B*. Aquest reflex secretor d'adrenalina és posat en marxa per la disminució de la glucosa circulant o existent en els teixits de l'animal *A*.

Tots aquests fets ensenyen que la hipoglucèmia o la hipoglucístia (que és el que s'aconsegueix també per la dilució hemàtica) va seguida d'hiperadrenalinèmia, amb el consegüent augment de glucosa en la sang, i demostra,

així mateix, que en aquest resultat intervé el sistema nerviós : ben provat un arc centrífug, i indubtables una o segurament múltiples conduccions aferents.

Recordi's, a més a més, que en el cas d'animals esplanncicotomitzats o intoxicats per l'ergotoxina, la neutralització de la hipoglucèmia insulínica apareix molt retardada (Joslin, 42). Nosaltres tenim en marxa una nova sèrie experimental en recerca de provar com la secció de les vies nervioses aferents a distintes altures evita el reflex hiperglucemiant. Aquests experiments, un cop complets, seran objecte d'una ulterior publicació.

Queda encara una altra classe d'arguments a favor de la tesi d'aquests reflexos tròfics hiperglucemiant. Tot estat de l'organisme que pugui representar una major exigència de glucosa, un augment del recanvi, és causa d'hiperglucèmia. Així, la ja indicada acció del fred i l'increment de glucosa en la sang, al començ del treball muscular i mentre aquest no sigui massa intens, provat per Levine (43) i els seus col·laboradors i també per Rakestraw (44).

I, per últim, com a prova de l'excitació tròfica provocada per la hipoglucèmia, citem el fet, ja observat des dels primers moments de l'ús de la insulina, i citat per Macleod (45) el 1923, de l'exacerbació de la fam per la hipoglucèmia insulínica. En aquest cas l'excitació no es tradueix solament per un reflex, sinó per un acte de consciència. I, com en els altres abans estudiats, ha d'actuar-hi una conducció aferent.

De tot això exposat es dedueix la complexitat dels mecanismes de regulació glucèmica. Intervenent accions immediates d'equilibri molecular, entre els teixits i la sang i entre aquesta i el fetge, del tipus dels fenòmens de difusió a través de membranes (tensió de la glucosa, buit de sucre), influències específiques locals sobre el

pàncreas, influències suficients, totes aquestes, per assegurar una certa regulació completa quan vinguin a mancar els altres factors.

Completant i perfeccionant aquells modes locals de regulació n'hi ha d'altres : hormònics (secreció interna del pàncreas, hipoglucemiant; de les suprarenals, hiperglucemiant, etc.) i nerviosos. Actua un aparell nerviós de regulació, un aparell automàtic, de reflexos, amb les seves vies eferents ben conegudes, i les seves vies aferents. La funció nerviosa es troba estretament enllaçada amb les influències hormòniques, en aquests que estudiem com en tants altres fenòmens.

L'aparell nerviós regulador de la glucèmia és afectat per les qualitats del mitjà intern que rega els centres, gualment que per corrents aferents, que arriben sobretot dels teixits, corresponents a la sensibilitat tròfica. Una i altra manera d'actuar sobre els centres reguladors (químic i sensitiu) donen notícia de la necessitat de glucosa per part de l'organisme. En resulten, de tot això, corrents que arriben al fetge cooperant amb agents hormònics, de tot el que en resulta que el fetge va cedint les quantitats de glucosa precisament necessàries. La conseqüència d'aquests processos fisiològics és el manteniment de la normalitat glucèmica, la constància de la concentració de glucosa en la sang, malgrat que variï a cada moment la intensitat del seu consum.

Institut de Fisiologia. Facultat de Medicina. Barcelona.

BIBLIOGRAFIA

1. *L. Pollak*, *Ergeb. f. inn., Med. und Kinderheilk.*, XXIII, 337; 1923.
2. *A. Pi Suñer*, *Los Mecanismos de Correlación fisiológica*, 27. Barcelona, 1920.
3. *Chauveau i Kauffmann*, *C. R. de la Soc. de Biol.*, XLIV, 29; 1893.
4. *Wertheimer i Battez*, *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXVI, 1059; 1909.
5. *Freund i Schlaggenweit*, *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, LXXVI, 303; 1914.
6. *J. R. Macleod.*, *Physiologie and Biochemistry in Modern Medicin*, 704; 1922.
7. *Cannon, School i Wright*, *Amer. Journ. of Phys.*, XXVII, 280; 1910.
8. *Cannon i De la Paz*, *Ibid.*, XXVIII, 64; 1911.
9. *Stewart i Rogoff*, *Ibid.*, XLIV, 543; 1917.
10. *G. Marañón*, *Deutsch. Med. Woch.*, XLV, 1001; 1919.
11. *D. Noel Paton*, *Journ. of Phys.*, XXII, 121; 1897.
12. *E. Richter*, *Forsch. der Med.*, 331; 1898.
13. *J. Senator*, *Zeitsch. f. klin. Med.*, LXVII, 253; 1909.
14. *H. Kuno*, *Mitt. an der Med. Fak. der Kais. Univ. Tokyo*, XXII, 175; 1914.
15. *Brugsch, Dresel i Lewy*, *Zeitsch. f. exper. Path. und Ther.*, XXI, 358; 1920.
16. *Dresel i Lewy*, *Berliner Klin. Woch*, 739; 1921.
17. *Dresel*, *Zeitsch. f. die ges. exper. Med.*, XXXVII, 373; 1923.
18. *Mellamby*, *Journ. of Phys.*, LIII, 1; 1919.
19. *Aschner*, *Arch. f. die ges. Phys.*, CXLVI, 1; 1912.
20. *Karplus i Kreide*, *Ibid.*, CXXXV, 401; 1911.
21. *E. Leschke*, *Deuts. Med. Woch.*, XLVI, 959; 1920.
22. *Camus, Gournay, Le Grand*, *Presse Med.*, XXXIII, 249; 1925.
23. *Brugsch, Dresel i Lewy*, *Zeitsch. f. exp. Med.*, XXV, 262; 1921.
24. *E. de Corral*, *Zeitsch. f. Biol.*, LXVIII, 395; 1915.
25. *J. Puche*, *Rev. Med. de Barcelona*, VIII, 255 i 344; 1927.
26. *E. Starkeinstein*, *Zeitsch. f. exp. Path. und Ther.*, X, 78; 1911.
27. *Morita*, *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, LXXVIII, 188; 1915.
28. *A. Pi Suñer*, *Treb. de la Soc. de Biol.*, VII, 76; 1919.
29. *Schenck i Lewandowsky*, *Cita de Nishi*.
30. *I. Bang*, *Bioch. Zeitsch.*, LVIII, 236; 1914.
31. *M. Nishi*, *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, LXI, 186; 1909.
32. *N. Anderson*, *Bioch. Zeitsch.*, XII, 1; 1908.
33. *Dietrich i Loewi*, *Arch. f. die ges. Phys.*, CCXV, 78; 1926.

34. *A. Pi Suñer i R. Carrasco*, *Treb. de la Soc. de Biol.*, x, 38; 1923.
35. *De la Paz*, *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, CIX, 318; 1925.
36. *Morita*, *Loc. cit.*
37. *Cannon, Mc Iver i Bliss*, *Amer. Journ. of Phys.*, LXXIX, 40; 1924.
38. *Cannon i Carrasco Formiguera*, *Treb. de la Soc. de Biol.*, IX, 153; 1922.
39. *Abe*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, CIII, 73; 1924.
40. *Houssay, Lewis i Molinelli*, *Rev. de la Soc. Arg. de Biologia*, I, 125; 1925.
41. *Tournade i Chabrol*, *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXXVI, 775; 1922.
42. *E. P. Joslin*, *The Treatment of the Diabetes Mellitus* (quarta edició), 221; 1928.
43. *Levine*, *Journ. Amer. Med. Ass.*, LXXXII, 1778; 1924; y LXXXV, 508; 1925.
44. *Rakestraw*, *Journ. of biol. Chem.*, LVI, 121; 1923.
45. *J. R. Macleod*, *discurs inaugural del XI Congr. Inter. de Fisiologia*; Edimburg, 1923.

34. *A. Pi Suñer i R. Carrasco*, *Treb. de la Soc. de Biol.*, x, 38; 1923.
35. *De la Paz*, *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, CIX, 318; 1925.
36. *Morita*, *Loc. cit.*
37. *Cannon, Mc Iver i Bliss*, *Amer. Journ. of Phys.*, LXXIX, 40; 1924.
38. *Cannon i Carrasco Formiguera*, *Treb. de la Soc. de Biol.*, IX, 153; 1922.
39. *Abe*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, CIII, 73; 1924.
40. *Houssay, Lewis i Molinelli*, *Rev. de la Soc. Arg. de Biologia*, I, 125; 1925.
41. *Tournade i Chabrol*, *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXXVI, 775; 1922.
42. *E. P. Joslin*, *The Treatment of the Diabetes Mellitus* (quarta edició), 221; 1928.
43. *Levine*, *Journ. Amer. Med. Ass.*, LXXXII, 1778; 1924; y LXXXV, 508; 1925.
44. *Rakestraw*, *Journ. of biol. Chem.*, LVI, 121; 1923.
45. *J. R. Macleod*, *discurs inaugural del XI Congr. Inter. de Fisiologia*; Edimburg, 1923.