

# CONTRIBUCIÓ A L'ESTUDI DE LA HIPERGLUCÈMIA INICIAL PER LA INSULINA

per

J. M. BELLIDO

F. FERNÀNDEZ RIOFRIO

L'Institut de Fisiologia de la Facultat de Medicina de Barcelona s'ha preocupat des del primer moment de tot allò que es refereix a la regulació de la glucèmia; i també, des que els estudis de Banting, Best i Collip sobre l'hormona pancreàtica foren coneguts, almenys en llurs línies generals, el nostre Institut s'imposà l'obligació de seguir les experiències fonamentals dels investigadors de Toronto i, fins on fos possible, reproduir-les. La circumstància que Carrasco Formiguera es trobés a Boston pensionat a últims de l'any 1921 i assistís a la reunió de la Federació de Societats Biològiques Americanes, celebrada a New Haven el gener de 1922, féu que la nostra informació, sens dubte no detallada, fos molt anterior a la primera publicació dels fisiòlegs canadencs.

Malgrat això, basant-se en aquestes informacions incompletes i seguint la tècnica d'extracció de íerments de Dalmau (1), Carrasco Formiguera i González (2), el setembre de 1922, pogueren preparar extractes de pàncreas, obtinguts per un camí radicalment distint del

seguit pels canadencs, preparats que influïen sobre la glucèmia dels animals d'experimentació i la rebaixaven, o sigui que contenien insulina.

Coneguda després la tècnica primitiva de Toronto, per haver estat comunicada directament per Mac Leod, el nostre Institut preparà extractes pancreàtics actius, fins que, primerament, de procedència americana (Elli-Lylli), després anglesa (British Drug House) i, no molt més tard, de fabricació espanyola (González i Suárez, Hermes), es va poder fer ús d'extractes actius, prou purs; això ens féu deixar la preparació de mostres d'insulina.

A nosaltres, en la mateixa forma que als descobridors (3) de la insulina i que als experimentadors clínics que en feren ús des dels primers temps, ens passà per alt l'efecte hiperglucemiant inicial que presenta aquest extracte pancreàtic després de la seva injecció (4). Aquest descuit és perfectament explicable, per la fugacitat d'aquesta fase d'hiperglucèmia i també per la major importància pràctica que té l'acció principal i més durable, la hipoglucemiant, que és l'aprofitada en terapèutica. Per això Mac Leod, en el seu discurs inaugural del Congrés de Fisiologia d'Edimburg (5), no en diu res. Fins a 1925, Müller i Corbitt (6) i Müller i Pettersen (7) no criden l'atenció sobre aquesta hiperglucèmia, com a demostrativa de l'acció glucogenolítica de la insulina, que sobrepassa molt sovint en intensitat la seva acció hipoglucemiant. Choay li dedica unes línies en el seu llibre (8); en general aquesta hiperglucèmia ha d'atribuir-se, segons aquest autor, a les impureses que acompanyen l'hormona en els extractes, inclús els elaborats amb la major cura i garanties. Més tard, Bellido i Puche Álvarez (9), el 1925, varen estudiar aquest tema tan interessant, i en publicaren una nota, en la qual es deia que feieu ús de la via mesaraica per a l'administració de l'hormona. Ara

utilitzem una gran part de les observacions experimentals d'aquella nota, i últimament n'hi afegim algunes més, fetes per Bellido i Raventós el 1927, i posteriorment per Bellido i Riofrio.

Com és natural, en interessar-nos per aquest assumpte, el primer que vàrem fer fou comprovar la realitat de l'efecte hiperglucèmiat : l'hem observat el 1925 i recentment, injectant insulina per via intravenosa en la safena i també subcutàniament.

### Via intravenosa

#### Experiment 11

25-XI-1925. Gos de 12'5 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 170 cc.

|          |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|---|-----------------------|
| 17.30 h. | Anestèsia.  |                       |
| 17.45 h. | .....   | 1'70                  |
| 18 h.... | Injecció de 15 unitats d'in-<br>sulina, via safena. |                       |
| 18.01 h. | .....   | 2'30                  |
| 18.05 h. | .....   | 1'90                  |
| 18.15 h. | .....   | 1'85                  |
| 18.25 h. | .....   | 1'10                  |
| 18.45 h. | .....   | 0'72                  |

#### Experiment 12

27-XI-1925. Gos de 12'5 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 165 cc.

|          |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|---|-----------------------|
| 17.20 h. | Anestèsia.  |                       |
| 17.30 h. | .....   | 1'15                  |
| 17.45 h. | .....   | 1'10                  |
| 18 h.... | Injecció de 15 unitats d'in-<br>sulina, via safena. | 1'05                  |
| 18.03 h. | .....   | 1'20                  |
| 18.13 h. | .....   | 1'37                  |
| 18.25 h. | .....   | 0'65                  |
| 18.40 h. | .....   | 0'50                  |
| 19 h.... | .....   | 0'46                  |
| 19.45 h. | .....   | 0'45                  |

## Via subcutània

## Experiment 25

21-XII-1925. Gossa de 16 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 220 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 17.20 h. | Anestèsia.                                     |                       |
| 17.25 h. | .....  | 0'67                  |
| 17.35 h. | .....  | 0'70                  |
| 17.36 h. | Injecció de 20 unitats d'insulina, subcutània. |                       |
| 17.40 h. | .....  | I                     |
| 17.45 h. | .....  | 0'88                  |
| 17.55 h. | .....  | 0'85                  |
| 18.05 h. | .....  | 0'70                  |
| 18.30 h. | .....  | 0'60                  |

(Bellido i Puche)

## Experiment 33

25-X-1928. Gos de 8'04 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 80 cc.

|          |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|---|-----------------------|
| 16.15 h. | Anestèsia.                                    |                       |
| 16.30 h. | .....   | I                     |
| 16.45 h. | .....   | 0'95                  |
|          | Injecció subcutània de 16 unitats d'insulina. |                       |
| 16.50 h. | .....   | 1'20                  |
| 16.55 h. | .....   | 0'95                  |
| 17 h...  | .....   | 0'70                  |
| 17.10 h. | .....   | 0'60                  |
| 17.20 h. | .....   | 0'60                  |
| 17.30 h. | .....   | 0'70                  |
| 17.45 h. | .....   | 0'65                  |
| 18.15 h. | .....   | 0'50                  |

(Bellido i Riofrio)

En alguns casos no s'observa aquest efecte en gossos demacrats o quan l'anestèsia ha estat difícil.

## Experiment 54

I-XII-1923. Gos de 8 kg. Anestèsia difícil amb solució de cloralosa, 200 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 17.30 h. | Abans de l'anestèsia.....                      | 0'96                  |
| 17.45 h. | Després de l'anestèsia.....                    | 0'94                  |
| 17.55 h. | Injecció de 25 unitats d'insulina, subcutània. |                       |
| 18 h.... | .....  | 0'94                  |
| 18.05 h. | .....  | 0'89                  |
| 18.15 h. | .....  | 0'84                  |
| 18.30 h. | .....  | 0'45                  |
| 19 h.... | .....  | 0'52                  |

(Bellido i Riofrio)

Com demostra la taula anterior, no falten observacions negatives, però en general es tracta de gossos en els quals la glucèmia era particularment alta en començar l'experiència, o bé d'altres en els quals les quantitats d'insulina foren escasses i la hipoglucèmia final poc marcada. Per terme mitjà, en una cinquena part dels gossos de les nostres sèries l'efecte no s'observa.

En llur publicació de 1925, Puche i Bellido es preguntaven si es tractava d'un efecte nerviós, com Müller i Corbitt diuen. O possiblement d'un efecte sobre el fetge, efecte que potser seria imputable al líquid vector i no a l'extracte pancreàtic.

Amb el propòsit de fer més clara l'acció del fetge, s'han practicat sèries d'injeccions d'insulina, introduint la solució original, barrejada unes vegades amb solució salina i altres amb sang del propi animal, en una de les arrels de les venes mesaraiques, en el mesenteri, fent la injecció amb lentitud. La quantitat d'unitats injectada ha estat variable segons els casos; no sembla pas que aquesta quantitat influeixi tant en el procés hiperglucèmic inicial com en l'acció hipoglucèmica.

Sèrie de via mesaraica

Experiment 1

28-X-1925. Gos de 14 kg. Anestèsia per cloralosa, 140 cc.

|          |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|---|-----------------------|
| 16.40 h. | Anestèsia.                                  |                       |
| 16.45 h. | .....                                       | 0'97                  |
| 16.58 h. | .....                                       | 0'98                  |
|          | Dissecció.                                  |                       |
| 17.35 h. | 15 unitats d'insulina per via<br>mesaraica. |                       |
| 17.41 h. | .....                                       | 1'43                  |
| 17.51 h. | .....                                       | 1'71                  |
| 18.01 h. | .....                                       | 0'94                  |
| 18.11 h. | .....                                       | 0'66                  |
| 18.21 h. | .....                                       | 0'62                  |

Experiment 2

30-X-1925. Gos de 13'5 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 140 cc.

|             |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|-------------|--|-----------------------|
| 17 h. . . . | Anestèsia.   |                       |
| 17.12 h.    | .....  | I                     |
| 17.14 h.    | Extracció de 30 cc. de sang<br>per a diluir la insulina. |                       |
| 17.20 h.    | Dissecció mesaraica.                                     |                       |
| 17.30 h.    | .....  | I                     |
| 17.40 h.    | Injecció de 15 unitats d'in-<br>sulina, via mesaraica.   |                       |
| 17.45 h.    | .....  | 1'25                  |
| 17.55 h.    | .....  | 1'20                  |
| 18.05 h.    | .....  | 0'50                  |
| 18.15 h.    | .....  | 0'45                  |

Experiment 3

2-XI-1925. Gos de 12'05 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 140 cc.

|          |                      | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|----------------------|-----------------------|
| 11.05 h. | Anestèsia.           |                       |
| 11.22 h. | .....                | I                     |
| 11.25 h. | Sagnia, 15 cc.       |                       |
| 11.27 h. | Dissecció mesaraica. |                       |

|  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|--|-----------------------|
| 11.28 h. ....  | I                     |
| 11.29 h. Injecció de 15 unitats d'insulina en 12 cc. de sang desfibrinada. |                       |
| 11.31 h. ....  | 1'40                  |
| 11.41 h. ....  | 1'20                  |
| 11.51 h. ....  | 0'80                  |
| 12.01 h. ....  | 0'31                  |
| 12.21 h. ....  | 0'25                  |

## Experiment 4

7-XI-1925. Gos de 15'05 kg. Solució de cloralosa, 140 cc.

|  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|--|-----------------------|
| 13.30 h. ....  | 0'87                  |
| Dissecció.   |                       |
| 14.45 h. ....  | 0'90                  |
| 14.50 h. Injecció de 15 unitats d'insulina en sang desfibrinada. |                       |
| 14.52 h. ....  | 1'20                  |
| 15.10 h. ....  | I                     |
| 15.20 h. ....  | 0'76                  |
| 15.30 h. ....  | 0'60                  |
| 15.40 h. ....  | 0'63                  |
| 16 h....   | 0'50                  |

## Experiment 26

22-XII-1925. Gos de 12 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 180 cc.

|  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|--|-----------------------|
| 17.45 h. Anestèsia.  |                       |
| 17.57 h. ....  | 0'60                  |
| 18.07 h. ....  | 0'55                  |
| 18.10 h. Dissecció mesaraica.  |                       |
| 18.20 h. ....  | 0'57                  |
| 18.22 h. Injecció de 15 unitats d'insulina, via mesaraica, sense diluir. |                       |
| 18.25 h. ....  | 0'75                  |
| 18.30 h. ....  | 1'23                  |
| 18.40 h. ....  | 0'65                  |
| 18.50 h. ....  | 0'45                  |
| 19.15 h. ....  | 0'30                  |

Experiment 27

23-XII-1925. Gos de 7'05 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 100 cc.

|          |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|---|-----------------------|
| 17.30 h. | Anestèsia.  |                       |
| 17.40 h. | .....   | 0'85                  |
| 17.50 h. | .....   | 0'80                  |
|          | Manipulació de les vísceres.                                    |                       |
| 18 h.... | .....   | 0'97                  |
|          | Injecció de 10 unitats d'insulina, via mesaraica, sense diluir. |                       |
| 18.10 h. | .....   | 1'75                  |
| 18.20 h. | .....   | 0'85                  |
| 18.30 h. | .....   | 0'47                  |
| 19 h.... | .....   | 0'38                  |

(Bellido i Puche)

Aquestes experiències demostren que l'efecte hiperglucemiant de la insulina es manifesta amb la mateixa rapidesa i intensitat quan l'hormona s'introdueix en tal forma i per tals vies, que no pot estimular cap formació nerviosa en els òrgans i en els teixits i arriba directament al fetge. La rapidesa amb què l'acció hiperglucemiant, que és ensems glucogenolítica, com Burger ha demostrat (10) més recentment, es manifesta, no feia pensar en cap acció nerviosa que en dominis viscerals fóra probablement lenta, sinó en una acció directa sobre el teixit hepàtic. Les contra proves, consistents en experiències sobre fetges denerats, no s'han portat a cap, malgrat que serien de decisives, com a confirmatòries d'aquesta opinió, si resultaven positives.

Per a aclarir si aquesta acció sobre el fetge és atribuïble, en tot o en part, als líquids en els quals es dilueix la insulina, s'han fet experiments de control del tipus dels següents:

## Experiment 7

13-XI-1925. Gos de 12 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 130 cc.

|             |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|-------------|---|-----------------------|
| 17.45 h.    | Anestèsia.  |                       |
| 18 h. . . . | Sagnia, 40 cc.  |                       |
| 18.10 h.    | .....   | 1'25                  |
| 18.15 h.    | Dissecció mesaraica.  |                       |
| 18.17 h.    | .....   | 1'28                  |
| 18.20 h.    | Injecció de sang desfibrina-<br>da, 15 cc., via mesaraica.                |                       |
| 18.25 h.    | .....   | 1'78                  |
| 18.40 h.    | .....   | 1'75                  |
| 18.43 h.    | Injecció de 15 unitats d'in-<br>sulina en 15 cc. de sang<br>desfibrinada. |                       |
| 18.46 h.    | .....   | 2'18                  |
| 18.56 h.    | .....   | 1'30                  |
| 19.06 h.    | .....   | 1                     |
| 19.16 h.    | .....   | 0'95                  |
| 19.26 h.    | .....   | 0'65                  |

## Experiment 9

18-XI-1925. Gos de 20 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 200 cc.

|             |   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|-------------|---|-----------------------|
| 17.30 h.    | Anestèsia.  |                       |
| 17.45 h.    | .....   | 0'70                  |
| 17.50 h.    | Extracció de 50 cc. de sang.<br>Dissecció mesaraica.                              |                       |
| 18 h. . . . | .....   | 0'80                  |
| 18.03 h.    | Injecció de 20 cc. de sang.<br>desfibrinada, del mateix<br>animal. Via mesaraica. |                       |
| 18.07 h.    | .....   | 1                     |
| 18.20 h.    | .....   | 1'03                  |
| 18.30 h.    | Injecció de 20 cc. de sang<br>desfibrinada.                                       |                       |
| 18.31 h.    | .....   | 0'98                  |
| 18.40 h.    | .....   | 0'84                  |
| 18.55 h.    | .....   | 0'85                  |
| 19 h. . . . | Injecció de 20 unitats d'in-<br>sulina, via mesaraica.                            |                       |
| 19.01 h.    | .....   | 1'37                  |
| 19.10 h.    | .....   | 1'35                  |
| 19.20 h.    | .....   | 0'40                  |
| 19.30 h.    | .....   | 0'40                  |

Experiment 10

24-XI-1925. Gos de 14'05 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 170 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 17 h.... | Anestèsia.   |                       |
| 17.05 h. | .....  | 1'03                  |
| 17.15 h. | .....  | 0'86                  |
| 17.20 h. | Sagnia, 40 cc.   |                       |
| 17.25 h. | Dissecció mesaraica.   |                       |
| 17.36 h. | .....  | 0'90                  |
| 17.45 h. | .....  | 0'91                  |
|          | Injecció de 20 cc. de sang<br>desfibrinada, via mesa-<br>raica.        |                       |
| 17.50 h. | .....  | 1                     |
| 18 h.... | .....  | 1'04                  |
| 18.01 h. | Injecció de 15 unitats d'in-<br>sulina sense diluir, via<br>mesaraica. |                       |
| 18.03 h. | .....  | 1'43                  |
| 18.13 h. | .....  | 1'40                  |
| 18.23 h. | .....  | 0'73                  |
| 18.45 h. | .....  | 0'54                  |

(Bellido i Puche)

Aquesta sèrie demostra, en primer terme, com feien constar Bellido i Puche en llur treball de 1925, que la sang desfibrinada, inclús la procedent del propi animal, única que fou utilitzada en aquestes experiències, té, injectada per via mesaraica, acció hiperglucemiant. Però també s'ha de tenir en compte que aquesta acció és menys intensa i més lenta, en presentar-se i en desaparèixer, que l'acció anàloga de la insulina.

Com a control són igualment interessants dues sèries d'experiències. En la primera sèrie s'injectà la solució d'insulina en la paret d'una ansa intestinal posada al descobert, mantinguda humida en líquid de Locke tebi. La injecció s'efectuà lentament, en l'espessor de la capa muscular, sense travessar la mucosa. En unes observacions s'obtingué un efecte hiperglucemiant immediat

i persistent; en altres, la injecció no fou seguida d'hiperglucèmia immediata ni d'hipoglucèmia més tard, hi hagué solament una lleugera hiperglucèmia hora i mitja després de la injecció.

#### Experiment 15

I-XII-1925. Gos de 12'05 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 150 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 18.10 h. | Anestèsia.   |                       |
| 18.20 h. | .....  | 0'95                  |
| 18.30 h. | .....  | 1'05                  |
| 18.37 h. | Dissecció en l'abdomen i manipulacions en l'intestí.           |                       |
| 18.40 h. | .....  | 0'95                  |
| 18.43 h. | Injecció intraparietal en l'intestí, de 15 unitats d'insulina. |                       |
| 18.45 h. | .....  | 0'90                  |
| 18.55 h. | .....  | 0'89                  |
| 19.05 h. | .....  | 0'93                  |
| 19.25 h. | .....  | 0'87                  |
| 19.45 h. | .....  | 1                     |
| 20.05 h. | .....  | 1'07                  |

#### Experiment 18

5-XII-1925. Gos d'11 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 170 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 17.15 h. | Anestèsia.   |                       |
| 17.25 h. | .....  | 1'05                  |
| 17.35 h. | .....  | 1'05                  |
|          | Dissecció ansa intestinal al descobert.                            |                       |
| 17.45 h. | .....  | 1'07                  |
| 17.47 h. | Injecció de 15 unitats d'insulina, via intraparietal de l'intestí. |                       |
| 17.50 h. | .....  | 1'30                  |
| 18 h.... | .....  | 1'15                  |
| 18.10 h. | .....  | 1'15                  |
| 18.25 h. | .....  | 1'20                  |
| 19 h.... | .....  | 1'24                  |
| 19.30 h. | .....  | 1'22                  |
| 20 h.... | .....  | 1'27                  |

(Bellido i Puche)



## Experiment 42

24-XI-1928. Gos de 8 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 100 cc.

|               | Glucèmia<br>per 1,000 |
|---------------|-----------------------|
| 16.10 h. .... | 1'10                  |
| 16.15 h. .... | 1'10                  |
| 16.25 h. .... | 0'80                  |
| 16.30 h. .... | 0'76                  |
| 16.40 h. .... | 1                     |
| 16.50 h. .... | 0'81                  |
| 17.05 h. .... | 0'97                  |
| 17.20 h. .... | 0'84                  |
| 18.20 h. .... | 0'75                  |

(Bellido i Riofrio)

Plantejarem igualment experiències comparatives sobre l'efecte en un mateix animal de l'administració successiva d'insulina per via subcutània i parietal intestinal, i viceversa, com les següents:

## Experiment 46

17-XII-1928. Gos de 8 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 80 cc.

|               | Glucèmia<br>per 1,000 |
|---------------|-----------------------|
| 17.30 h. .... | 1'42                  |
| 17.35 h. .... | 1'49                  |
| 17.40 h. .... | 1'34                  |
| 17.45 h. .... | 1'38                  |
| 18 h. ....    | 1'14                  |
| 18.30 h. .... | 1'45                  |
| 18.50 h. .... | 1'48                  |
| 19 h. ....    | 0'96                  |
| 19.10 h. .... | 0'96                  |
| 19.30 h. .... | 0'96                  |

Aquesta experiència sembla demostrar una notable diferència, des d'aquest punt de mira, entre ambdues vies. En la següent, la insulina administrada sota la pell i sota el peritoneu intestinal fou igualment eficaç.

#### Experiment 51

13-I-1928. Gos de 10 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 100 cc.

|   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|---|-----------------------|
| 9.25 h. ....  | 1'29                  |
| Ansa intestinal al descobert.                               |                       |
| 9.29 h. ....  | 1'29                  |
| 9.30 h. Injecció subperitoneal de 20<br>unitats d'insulina. |                       |
| 9.35 h. ....  | 1'38                  |
| 9.40 h. ....  | 1'31                  |
| 9.50 h. ....  | 1'23                  |
| 10 h....  | 1'09                  |
| 10.30 h. ....   | 0'96                  |
| 10.31 h. Injecció subcutània de 20<br>unitats d'insulina.   |                       |
| 10.36 h. ....   | 1                     |
| 10.41 h. ....   | 0'96                  |
| 11 h....  | 0'92                  |

Les experiències següents són notables per l'efecte hiperglucemiant que les manipulacions sobre l'intestí determinen en els animals insulinitzats.

#### Experiment 47

5-I-1928. Gos de 7 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 80 cc.

|   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|---|-----------------------|
| 18 h....  | 1,19                  |
| 18.15 h. Injecció de 20 unitats d'in-<br>sulina subcutàniament. |                       |
| 18.30 h. ....   | 1                     |
| 19 h....  | 0'73                  |
| Ansa intestinal al descobert.                                   |                       |
| 19.05 h. ....   | 1                     |

|          | Injecció de 20 unitats d'insulina en l'intestí, subperitonealment. | Glucèmia per 1,000 |
|----------|--|--------------------|
| 19.10 h. | .....  | 0'68               |
| 19.30 h. | .....  | 0'84               |
| 20 h.... | .....  | 0'96               |

## Experiment 48

5-I-1928. Gos de 8'500 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 95 cc.

|          |   | Glucèmia per 1,000 |
|----------|---|--------------------|
| 18 h.... | .....   | 1'11               |
|          | Injecció de 20 unitats d'insulina per via subcutània.               |                    |
| 18.30 h. | .....   | 0'92               |
| 19 h.... | .....   | 0'81               |
|          | Ansa intestinal al descobert.                                       |                    |
| 19.05 h. | .....   | 0'95               |
|          | Injecció de 20 unitats d'insulina en la paret de l'ansa intestinal. |                    |
| 19.10 h. | .....   | 0'83               |
| 19.30 h. | .....   | 0'93               |
| 20 h.... | .....   | 0'96               |

(Bellido i Riofrio)

En una altra sèrie, que cal completar, la injecció d'insulina es va practicar en la cavitat peritoneal; l'experiència següent fou feta en aquestes condicions:

## Experiment 36

18-XI-1929. Gos d'11 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 120 cc.

|          |   | Glucèmia per 1,000 |
|----------|---|--------------------|
| 17 h.... | Anestèsia.  |                    |
| 17.10 h. | .....   | 1'29               |
| 17.20 h. | .....   | 1'14               |
|          | Injecció de 20 unitats d'insulina, intraperitoneal. |                    |
| 17.40 h. | .....   | 1'18               |
| 17.55 h. | .....   | 1'18               |
| 18.10 h. | .....   | 1'11               |
| 18.25 h. | .....   | 1'05               |
| 18.45 h. | .....   | 0'91               |
| 19.05 h. | .....   | 0'63               |
| 19.27 h. | .....   | 0'77               |

És notable en aquesta experiència el retard amb què es presenta l'efecte hipoglucemiant, retard que fa pensar en una gran lentitud de l'absorció de l'hormona per part de la serosa. No s'observa efecte hiperglucemiant immediat, ja que no ens creiem autoritzats a interpretar en aquest sentit el lleuger augment de quatre centèsimes imputable als errors propis del mètode de dosificació emprat, o a les oscil·lacions d'una constant sanguínia relativament làbil com és la glucèmia.

L'observació següent pot considerar-se com igualment demostrativa.

Experiment 39

25-I-1930. Gos de 14 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 150 cc.

|   | Glucèmia<br>per 1,000 |
|---|-----------------------|
| 17.35 h. ....   | 1'47                  |
| 17.40 h. ....   | 1'56                  |
| 17.50 h. Injecció de 20 unitats d'insulina per via intraperitoneal. |                       |
| 18 h. ...   | 1'61                  |
| 18.20 h. ....   | 1'20                  |
| 18.35 h. ....   | 1'11                  |
| 18.50 h. ....   | 0'87                  |
| 19.30 h. ....   | 0'69                  |

També era lògic, com a contraprova, practicar la injecció de la insulina, en forma que aquesta pogués ésser immediatament retenida pels teixits i assegurant-se que, inclús en el cas d'arribar a la circulació general una gran quantitat de l'hormona injectada, solament una fracció mínima arribi al fetge en els primers moments. Això pot obtenir-se practicant la injecció en una artèria d'un membre, i els efectes són els que consten en la següent experiència, que cal repetir en una sèrie nombrosa:

## Experiment 31

26-II-1926. Gos de 12'4 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 150 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 17.30 h. | Anestèsia.   |                       |
| 17.45 h. | .....  | 0'85                  |
| 17.55 h. | .....  | 0'90                  |
| 18 h.... | Injecció intrararterial de 16<br>unitats d'insulina. |                       |
| 18.02 h. | .....  | 0'90                  |
| 18.10 h. | .....  | 0'80                  |
| 18.20 h. | .....  | 0'67                  |
| 18.30 h. | .....  | 0'67                  |
| 18.45 h. | .....  | 0'65                  |
| 19 h.... | .....  | 0'60                  |
| 19.30 h. | .....  | 0'62                  |
| 20.15 h. | .....  | 0'65                  |

(Bellido i Raventós)

Com pot veure's en l'observació transcrita, no hi ha hiperglucèmia inicial, si la injecció es fa en una artèria d'un membre; la hipoglucèmia s'inicia ja als deu minuts (segurament abans) de la injecció. La perfecta concordança entre aquest resultat i la nostra hipòtesi de treball justifica que donem una valor de contraprova a aquesta experiència que, insistim, cal repetir. Però experiències del tipus de la següent demostren que, augmentant les dosis, per la mateixa via arterial, els efectes de la insulina, hiperglucèmia i hipoglucèmia, són els clàssics.

## Experiment 38

24-I-1920. Gos de 7 kg. Anestèsia amb solució de cloralosa, 75 cc.

|          |  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|----------|--|-----------------------|
| 17.15 h. | .....                                    | 0'89                  |
| 17.20 h. | Injecció de 20 unitats, via<br>arterial. |                       |
| 17.30 h. | .....                                    | 1'52                  |
| 17.45 h. | .....                                    | 0'75                  |

|                  | Glucèmia<br>per 1,000 |
|------------------|-----------------------|
| 18 h. . . . .    | 0'66                  |
| 18.15 h. . . . . | 0'65                  |
| 18.30 h. . . . . | 0'68                  |
| 18.45 h. . . . . | 0'56                  |
| 19 h. . . . .    | 0'80                  |
| 19.35 h. . . . . | 0'74                  |

Amb posterioritat als treballs de Bellido i Puche, en ocasió d'haver assistit al tretzè Congrés Internacional de Fisiologia celebrat l'agost de 1929 a Boston, ens hem assabentat d'una comunicació feta en l'esmentada reunió per Max Burger, de Kiel (10), sobre la significació fisiològica de la hiperglucèmia insulínica primària. Aquesta comunicació ha estat publicada en resum en el llibre d'extractes i notes de l'esmentat Congrés, i en el volum xc de l'*American Journal of Physyology*. El seu autor afirma haver observat en homes que les injeccions d'insulina, en quantitat de mitja unitat per quilogram de pes, provoquen, als cinc minuts de la injecció, una elevació de la quantitat de glucosa de la sang fins d'un 20 per 100, i que en gossos, practicant la injecció en l'arrel de la porta, en vint-i-cinc observacions ha vist un augment mitjà de la glucèmia d'un 33 per 100. Afirma, també, que en aquest augment coincideix amb una disminució del glucogen hepàtic. I acaba afirmant que la insulina, per la seva acció sobre el fetge, és hiperglucemiant, i que el seu efecte hipoglucemiant és degut a la seva acció sobre la musculatura. Més recentment, aquest mateix autor ha ideat una tècnica d'aplicació d'aquest efecte a la clínica, per a l'exploració de la funció glucogènica del fetge (11); sobre aquesta tècnica i la seva eficàcia, tenim en marxa un treball, junt amb J. Pi-Suñer i Bayo, a la clínica dietètica de la Facultat de Medicina.

Durant l'any 1929, un gran nombre d'experimentadors, com Collens i Murlin (12), Rathery i els seus deixes-

bles (13), Burger i Kramer (14) i Jonesco i els seus col·laboradors (15) han estudiat el fenomen de la hiperglucèmia inicial insulínica, «paradoxal», com l'anomena Burger. Geiling i Lawder (16), i Neuwirth Tin i Wallace (17) afirmen que la hiperglucèmia inicial insulínica no s'observa amb la insulina cristal·litzada preparada per Abel.

Tot això esmentat — malgrat quedar en el nostre treball, començat el 1925 i prosseguit amb interrupcions després, alguns extrems dignes d'ésser estudiats amb altres tècniques — creiem que és demostratiu des d'alguns punts de vista, i que ens autoritza per a afirmar el que segueix:

Que la hiperglucèmia inicial insulínica s'observa únicament quan la insulina administrada té fàcil i ràpid accés al fetge;

Que el seu mecanisme és humoral;

Que aquesta acció hiperglucemiant és separable de l'acció hipoglucemiant consecutiva, com ho demostren els resultats d'algunes experiències d'injecció intersticial en les parets del budell;

Que no es pot confondre amb la de la sang desfibriada o de líquids l'isotònics en general, introduïts pel sistema porta, i

Que podem afirmar que no es presenta, malgrat que el seu accés al fetge sigui fàcil en aquest cas, quan la insulina és administrada per injecció en la cavitat peritoneal.

Per últim, les afirmacions dels autors que han pogut disposar d'insulina cristal·litzada, recolzen la nostra suposició de la separabilitat de les accions hiperglucemiant i hipoglucemiant de la insulina, que serien degudes a substàncies distintes.

*Institut de Fisiologia.*

*Facultat de Medicina de Barcelona.*

## BIBLIOGRAFIA

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