

# HIPÒFISI I METABOLISME ANAEROBI DELS GLÚCIDS : L'ÀCID LÀCTIC DE LA SANG

per

J. A. COLLAZO

J. PUYAL

I. TORRES

## INTRODUCCIÓ : COMPLEXE HORMONAL DE LA HIPÒFISI

És ben sabut que la hipòfisi consta de dues parts, embriològicament, anatòmicament i fisiològicament diferents : a) la hipòfisi *anterior*, glandular o prehipòfisi; b) la *posterior*, nerviosa o retrohipòfisi; amb aquesta es relaciona c) la hipòfisi *intermèdia*. Cada una d'elles segrega una sèrie de principis actius, no ben identificats químicament ni tampoc sempre ben definitis com a funcions específiques per llurs efectes biològics [Trendelenburg (1)], que són els següents:

L'extracte total de la neurohipòfisi o *pituitrina*, del que s'ha separat un *principi oxitòcic* (pitocina o orestina), actiu sobre la contracció de la fibra muscular llisa i un *principi vasopressor* (pitresina o tenosina) actiu sobre la pressió arterial; queden encara per aïllar el *principi anti-diurètic* (estimulant de la diuresi molar i inhibidor de la diuresi hídrica), i altres principis que actuen sobre el metabolisme dels pròtids, grasses o glúcids, etc., o com a *reguladors* de la funció d'altres glàndules endocrines: tiroides (acció indirecta sobre el metabolisme basal), para-

tiroides, pàncreas, fetge, escorça suprarenal, etc. [Raab (2), Houssay (3)]. En la hipòfisi *anterior* hi ha substàncies no específiques que estimulen diverses funcions de les glàndules genitals, els pròlans *A* i *B*; hi ha, també, *diversos principis*, no aïllats encara, d'acció evident sobre el creixement en longitud [Ewans (4), Teel i Cushing (5)], sobre la distribució topogràfica dels greixos (adiposi genital de Fröhlich), sobre la utilització de les proteïnes, etc. [Aschner (6), Breier (7)].

La hipòfisi intermèdia té un principi d'acció ben comprovada sobre els pigments o substàncies melanòfores de la pell d'alguns batracis [Houssay, Giusti i Guñalons (8), Schurmayer (9)] i peixos [Zondek (10)].

#### HIPÒFISI I METABOLISME DELS SUCRES

Per altra banda, tant clínicament com experimentalment, s'han trobat relacions íntimes entre la hipòfisi i *el metabolisme dels glúcids*. Però, de les diverses funcions de la hipòfisi, la que menys s'ha pogut identificar amb un principi de secreció interna és la que es refereix precisament a la seva influència sobre el metabolisme dels glúcids.

En l'estat actual dels nostres coneixements, podem concretar la qüestió en aquests termes. Tant de la hipòfisi anterior com de la posterior, s'obtenen efectes fisiològics o alteracions patològiques més o menys clars, que assenyalen la seva acció sobre el metabolisme dels glúcids, ja sigui per extirpació, implantació subcutània o injecció d'extractes de les distintes parts de la hipòfisi. Això fa pensar que la hipòfisi no intervé d'una manera específica, mitjançant una hormona precisa, sobre la utilització del sucre de l'organisme animal, o que sí existeix

aquest principi, no ha pogut ésser aïllat i localitzat pels mètodes actualment en ús per a la comprovació d'hormones. En aquest cas, l'hormona específica acompanyaria a manera d'impuresa química els diversos extractes hipofisaris, i així s'explicaria satisfactòriament la seva acció en diferent grau, però segura, sobre el metabolisme dels glúcids, comprovada per tots els autors. També es pot pensar, per analogia, que el principi hormonal de la hipòfisi intervé com estímul sobre òrgans receptors, adaptats primitivament al metabolisme hidrocarbonat (per exemple, fetge, múscles, pàncreas, etc.). De manera similar actuen les hormones de la hipòfisi anterior sobre els genitals: per exemple, el pròlan *A* o hormona de la maduresa fol·licular, i el pròlan *B* o hormona de la luteïnització del fol·licle, segons Ascheim (11) i Zondek (12).

La funció biològica completa i final (metabolisme, reproducció, creixement, etc.) seria la resultant d'una cadena d'efectes hormonals i biocatalitzadors intermedis reguladors, poc coneguts, i els extrems de la qual els formarien fenòmens més estables i millor estudiats.

Mirem ara els fets més notables del paper de la hipòfisi en el metabolisme dels glúcids:

*a)* La injecció de pituïtrina (extracte total del lòbul posterior de la hipòfisi) eleva la glucèmia i produeix de vegades glucosúria en algunes espècies [Borchardt (13) i nombrosos autors].

*b)* La pituïtrina actua com a antagonista de la hipoglucèmia insulínica [Burn (14), Lawrence i Hawlett (15), Magenta i Biassotti (16), Velhagen (17), Marañon (18), etc.].

*c)* La pituïtrina actua també com a antagonista de la hiperglucèmia i glucosúria adrenalínica [Stenström i Laurin (19), Dresel (20), Burn (21), Partos i Katz-Klein (22), etc.].



d) La tolerància dels glúcids augmenta per l'extirpació de la hipòfisi [Cushing i Goetsch (24), Aschner (25), Houssay i Biassotti (26), Pikt (27), etc.]

e) El gos hipofisectomitzat en dejú mor en gran nombre de casos per xoc hipoglucèmic i presenta una gran sensibilitat a la insulina. Aquests accidents s'eviten amb injeccions de pituïtrina en els mamífers i per implantació del lòbul posterior de la hipòfisi en els batracis [Houssay i Magenta (28), Geiling, Campbell i Ishikawa (29), Olmsted i Logan (30), Houssay i Biassotti (31), Houssay i Patik (32), etc.], i han estat també observats en els síndromes hipopituïtaris humans [Wilder (33)].

f) En l'hiperpituïtarisme acromegàlic (adenomes eosinòfils), o gravídic, o de la pubertat, es presenten de vegades crisis glucosúriques intermitents amb petita tolerància als sucres. Inversament, en l'hipopituïtarisme està augmentada la tolerància per als glúcids i hi ha tendència a l'obesitat [P. Marie (34), Borchardt (35), Cushing i Davidoff (36), Cammidge (37), Marañon (38), White (39), Boyd (40), Labbé (41)].

g) L'extirpació total de la hipòfisi o de la porció glandular, rebaixa el glucogen hepàtic [Houssay, Mazzoco i Rietti (42)].

h) La pitresina provoca un augment del glucogen en el fetge i no altera el contingut de glucogen muscular [Bischoff i Long (43)].

i) La implantació del lòbul anterior subcutàniament o l'extracte prehipofisari eleven el glucogen hepàtic i muscular en el gripau normal [Houssay i Biassotti (44)].

## HIPÒFISI I DIABETIS

a) La diabetis humana coincideix clínicament en un nombre major de casos amb hiperpituitarisme que amb alteracions de les glàndules suprarenals o tiroides, especialment en la forma de diabetis juvenil i gravídica [Cammidge, White, Marañon, etc. (45)]. Freqüentment la diabetis coexisteix amb trastorns hipofisaris (obesitat, poliúria, eunucoïdisme, esterilitat, impotència, amenorrea, hipertensió, resistència a la insulina, etc.); en aquests casos no es tractaria sempre d'una hiperfunció de les cèl·lules acidòfiles del lòbul anterior, com en l'acromegàlia, sinó potser d'una disfunció de tots dos lòbuls, posterior i anterior, i potser dels nuclis diencefàlics. Clínicament s'ha observat que la qüestió és molt complexa, si bé l'extirpació de l'adenoma anterior disminueix la hiperglucèmia i augmenta la tolerància dels glúcids [Davidoff i Cushing (46)].

b) La diabetis experimental, provocada en el gos i en el gripau per supressió del pàncreas, millora en extirpar la hipòfisi, en un 60 per 100 de casos, disminuint la glucèmia i la glucosúria [Houssay i Biassotti (47)]. En canvi, la supressió en el gos de les suprarenals [Houssay i Lewis (48)] o del tiroides [Iriart (49)], no té efecte sobre l'evolució de la diabetis.

c) Per implantació d'un tros d'hipòfisi anterior, a manera d'empelt, sota la pell de gripaus pancreo i hipofisoprives, per la injecció d'extractes d'ambdós lòbuls, es reproduïx la hiperglucèmia i la glucosúria diabètiques. La hipofisectomia prolonga la vida dels animals diabètics pancretomitzats, que només viuen generalment tres o quatre setmanes, fins a sis mesos [Houssay i Biassotti (50)].

Tots els fets anteriorment descrits revelen una funció de la hipòfisi sobre el metabolisme hidrocarbonat, sense que aquesta funció sigui específica de cap dels principis que acabem d'enumerar. Solament el fet anteriorment citat, que l'empelt o la implantació d'hipòfisi anterior, en animals privats de pàncreas i hipòfisi (gripau), provoca novament una diabetis greu, parla de la importància de la prehipòfisi com a factor diabetogen evident. El que els extractes de la prehipòfisi bovina, d'acció clara en el gripau, no siguin actius fins ara en els mamífers, indica que les tècniques per a aïllar el principi diabetogen són encara imperfectes; recordeu que l'empelt de pàncreas guaria la diabetis del gos, però no els extractes pancreàtics, abans del descobriment de la insulina [Houssay i Patick (51), Houssay i Biassotti (52)]. No és menys important la participació de la hipòfisi anterior o nerviosa com a factor hipergluceçant, antagonista de la insulina, evidenciada per la injecció de pituïtrina en els animals normals i en el gripau pancretomitzat i hipofisectomitzat [Houssay i Biassotti (53)].

En resum, una sèrie de fets fisiopatològics demostren la intervenció d'ambdues parts de la hipòfisi en el metabolisme dels glúcids. Però són problemes sotmesos encara a experimentació:

*a)* la identificació de la substància o substàncies actives; *b)* el mecanisme d'acció bioquímica intermediària; *c)* la correlació fisiològica de les hormones de la hipòfisi, entre elles i amb les glàndules endocrines d'acció reconeguda sobre la utilització dels sucres.



HIPÒFISI I METABOLISME ANAEROBI DELS GLÚCIDS.  
L'ÀCID LÀCTIC DE LA SANG.

Donada la importància de la hipòfisi com a factor diabetogen i el paper poc conegut de l'àcid làctic en la diabetis, hem cregut d'interès realitzar una sèrie sistemàtica d'investigacions per a aclarir aquesta qüestió, sobre la qual hi ha contradiccions entre els autors que se n'han ocupat. En aquest treball estudiarem solament l'acció dels distints preparats de la neuro-hipòfisi sobre el metabolisme anaerobi dels glúcids; és a dir, sobre la reacció glucosa→àcid làctic en l'organisme viu.

a) La injecció subcutània de pituïtrina, a dosi moderada, produeix un descens de l'àcid làctic de la sang, acompanyat de petita hiperglucèmia : de 44 mgr. per 100 [Collazo i Supniewsky (54)], valor mig de l'àcid làctic de tres experiències en conills, baixa a 11 mgr. per 100; i de 32 mgr. per 100, valor mig de cinc experiències en gossos, baixa a 13 mgr. per 100 [Collazo i Morelli, 1925 (55)].

b) Recentment, Nitzescu i Munteanu (56) descriuen resultats contradictoris. Segons ells, l'àcid làctic de la sang augmenta en gairebé tots els animals, després de quinze a vint minuts de la injecció intravenosa o subcutània de pituïtrina, pitocina o pitresina. Tant en gossos com en conills, la lactacidèmia i la glucèmia assoleixen llur elevació màxima aproximadament al mateix temps. L'àcid làctic procediria, segons la interpretació teòrica d'aquests autors, del desdoblament del glucogen muscular, i la pituïtrina actuaría com a agent simpaticotònic, d'una manera anàloga a l'adrenalina.

c) Independentment d'ells, Hintwich i Faikas (57)

troben que la injecció de pitresina provoca en els gossos un augment fins de 20 mgr. per 100 de l'àcid làctic de la sang. Els animals estaven anestesiats amb amital. En canvi, la pitocina o principi oxi tòxic, no tindria aquesta propietat.

d) Investigacions més recents de Bischoff i Long (43) demostren que la injecció de pitresina en el conill provoca una elevació de l'àcid làctic i del sucre sanguinis, sense que hi hagi un veritable paral·lelisme. Per a aquests autors es tractaria d'un efecte no fisiològic, sinó farmacològic, ja que només s'obté amb grans dosis tòxiques, gairebé letals. Admeten com a mecanisme de l'augment de l'àcid làctic, una probable descàrrega prèvia de la secreció d'adrenalina, si bé troben un augment de glucogen.

#### EXPERIMENTS

Les experiències s'han efectuat en el conill, en el gos i en l'home.

Els hem dividit en set grups

Primer. — Grup de deu conills, amb tres hores de dejuni, als quals s'injecta pituitrina, pitocina o orestina (dosi petita), 5 unitats internacionals.

Segon. — Grup d'onze pacients, uns amb lesions traumàtiques en vies de curació, altres restablerts d'afecions ginecològiques i altres malalts mentals, però cap afectat de malalties de la nutrició, als quals se'ls injectà pituitrina o pitocina, 15 unitats internacionals.

Tercer. — Grup de cinc conills, sotmesos a un dejuni de vint-i-quatre hores, als quals s'injectà pituitrina, 5 unitats internacionals, per a comprovar les experiències de Nitzescu i Munteanu.

Quart. — Grup de cinc gossos, als quals s'injectà



pitresina, 20 unitats internacionals, a fi de comprovar els resultats obtinguts per Hintwich i Faikas (dosi moderada).

Cinquè. — Grup de quatre conills, als quals s'injectà 20 unitats internacionals (dosis grans), de pitresina, per a comprovar els resultats obtinguts per Bischoff i Long (58), que troben una elevació de la lactacidèmia amb dosis tòxiques del producte.

Sisè. — A quatre conills se'ls injectà 10 unitats internacionals (dosis petites) de pitresina, baixant així la lactacidèmia fins al 50 per 100 del seu valor inicial.

Setè. — Grup de quatre conills, als quals s'injectaren dosis elevades de pituitrina, 10 unitats internacionals per quilogram, aconseguint també elevació de la lactacidèmia.

En resum, ens hem proposat investigar l'acció dels diferents preparats de la neurohipòfisi sobre el metabolisme anaerobi dels hidrats de carbon comparant lliurs efectes a dosis petites (que podem anomenar fisiològiques) i a dosis elevades (que anomenarem farmacològiques).

Tant els pacients com els animals foren mantinguts durant les experiències en dejú i en repòs; les persones, en el llit; els conills, en una petita caixa de fusta adaptada per a les preses de sang, i els gossos, molt dòcils per haver servit per a altres experiències (fractures), agafats pel collar.

Les preses de sang es feren en l'home al matí, en dejú, a les venes del plec del braç, sense compressió, solament oprimint temporalment la vena que havia d'ésser punccionada. En els gossos i conills es feren les preses seccionant la vena marginal de l'orella o per punció cardíaca (rarament).

La sang oxalatada fou immediatament desalbumi-

nada segons Folin, tractada amb sulfat de coure i lletada de calç per a separar els cossos reductors, i l'àcid làctic es valorà segons el principi del mètode de Fürth i Charnas, ja descrit en anteriors comunicacions. La glucosa es determinà pel mètode de Hagedorn i Jensen.

#### RESULTATS DE LES EXPERIÈNCIES

Primer. — En els deu conills, injectats amb 5 unitats internacionals de pituïtrina, pitocina o orestina, s'observa, com pot veure's en la taula 1, un descens de l'àcid làctic de la sang, que assoleix el seu màxim en la majoria de casos (set dels deu) a l'hora : corbes 1, 3, 5, 6, 7, 9 i 10; en les corbes 2 i 8, a la mitja hora, i a les dues hores en la 4.

El valor mitjà inicial de l'àcid làctic, 30'5 mgr. per 100, està dintre les xifres normals trobades per nosaltres en altres recerques. A la mitja hora baixa fins a 18'5 mgr. i a l'hora fins a 13'4 mgr. per 100 (valors migs), assolint-se el descens màxim, de més del 50 per 100. La glucèmia no presenta variacions importants.

En general s'obtenen resultats anàlegs amb la pituïtrina, extracte total del lòbul posterior, que amb el principi oxitòcic aïllat d'aquest extracte, anomenat pitocina (Parke Davis) i orestina (Meister Lucius). Foren injectats amb pituïtrina cinc conills : els 1, 2, 3, 4 i 6; tres amb orestina : els 5, 7 i 8; i dos amb pitocina : 9 i 10. En aquests pot observar-se una corba amb caràcters gairebé idèntics:

Segon. — Hem examinat les variacions de l'àcid làctic de la sang en onze persones convalescents d'afeccions lleus i no complicades en el metabolisme, a les quals s'injectaren 10-20 unitats internacionals de pituïtrina.

TAULA I

*Lactacidèmia i glucèmia en conills amb dosis moderades de pituitrina i del principi oxitòcic (pitocina Parke Davis i orestina Meister Lucius)*

| Conill              | Lactacidèmia; mgr. per 100 |          |        |         | Glucèmia; mgr. per 100 |          |        |         |
|---------------------|----------------------------|----------|--------|---------|------------------------|----------|--------|---------|
|                     | Abans                      | 1/2 hora | 1 hora | 2 hores | Abans                  | 1/2 hora | 1 hora | 2 hores |
| 1 Pituitrina.....   | 37'90                      | 19'04    | 9'90   | 18,72   | 101                    | 118      | 105    | 105     |
| 2 Pituitrina.....   | 17'78                      | 6'55     | 10'76  | 18,72   | 92                     | 96       | 92     | 105     |
| 3 Pituitrina.....   | 33,52                      | 20,12    | 19,65  | 28'31   | 117                    | 81       | 96     | 103     |
| 4 Pituitrina.....   | 35'10                      | 26'20    | 25'97  | 15'07   | 120                    | 123      | 127    | 131     |
| 5 Orestina.....     | 27'61                      | 18'72    | 6'55   | 14,50   | 98                     | 90       | 90     | 96      |
| 6 Pituitrina.....   | 42'12                      | 40'01    | 22,46  | 23,40   | 105                    | 90       | 71     | 79      |
| 7 Orestina.....     | 24'33                      | 16'48    | 12'63  | 25'97   | 92                     | 92       | 92     | 108     |
| 8 Orestina.....     | 25,74                      | 7,95     | 9,80   | 21'76   | 110                    | 106      | 111    | 142     |
| 9 Pitocina.....     | 45'63                      | 16'15    | 10'53  | 13,04   | 142                    | 151      | 142    | 142     |
| 10 Pitocina.....    | 15'21                      | 13'81    | 5'85   | 10'06   | 100                    | 108      | 131    | —       |
| Valors mitjans..... | 30'49                      | 18'50    | 13'41  | 18'95   | 107'7                  | 105'5    | 105'7  | 107'1   |



La lactacidèmia baixa clarament en deu casos. El màxim s'assoleix en la majoria de casos a la mitja hora: 1, 6, 7, 9 i 10; a l'hora, en els 2, 4 i 5, i a les dues hores, en el 3. En el 5 no es feren anàlisis intermedis, però a les dues hores no hi ha baixa. En el 8, contràriament a tots, puja l'àcid làctic de la sang després de la injecció. La corba traçada amb els valors mitjans ens dona una vista de conjunt molt exacta, si bé s'observa una baixa pronunciada entre la mitja hora i l'hora, i tendència a assolir el valor inicial a les dues hores. La xifra inicial dels valors mitjans, 19'22 mgr. per 100, és molt elevada per a l'home normal en dejú i en repòs, si bé es troba en els límits de la normalitat (10 a 20 mgr. per 100). Descartant els valors inicials dels 1, 4 i 7, superiors a 20 mgr. per 100, el valor mitjà seria 16'6 mgr. per 100; àdhuc corregit d'aquesta manera, la baixa té lloc entre la mitja hora i l'hora, i és encara marcada: 13'38 i 13'61 mgr. per 100; a les dues hores puja a 15'48 mgr. per 100.

En resum, hem confirmat en l'home el mateix efecte de la pituïtrina sobre la lactacidèmia que en el conill. Descens que assoleix fins a un 20 per 100 del valor inicial entre la mitja hora i l'hora. La corba traçada amb els valors mitjans se sobreposa, en línies generals, amb la del conill. La glucèmia baixa lleugerament.

Tercer. — Havíem acabat els experiments anteriors, quan trobàrem un treball de Nitzescu i Munteanu (65) sobre el mateix tema. Injecten a gossos i conills els mateixos preparats, procedents de les mateixes marques, i llurs resultats són contraris als nostres; segons aquests autors, l'àcid làctic de la sang puja a partir d'un quart d'hora després de la injecció, assoleix el seu màxim a la mitja hora i l'efecte es prolonga fins a les tres hores en animals anestesiats.

TAULA II  
*Lactacidèmia i glucèmia en persones normals amb dosis moderades de pituitrina i pitocina*

| N               | Lactacidèmia, mgr. per 100 |       |        |       | Glucèmia, mgr. per 100 |       |        |      | Observacions |                                      |
|-----------------|----------------------------|-------|--------|-------|------------------------|-------|--------|------|--------------|--------------------------------------|
|                 | Història                   | Abans | 1/2 h. | 1 h.  | 2 h.                   | Abans | 1/2 h. | 1 h. |              | 2 h.                                 |
| 1               | 16,006                     | 28'08 | 7'84   | 8'89  | —                      | —     | —      | —    | —            | Ginec. 10 U. (Pituitrina)            |
| 2               | 16,155                     | 15'21 | 15'21  | 7'02  | —                      | —     | —      | —    | —            | Ginec. 10 U. (Pituitrina)            |
| 3               | 16,462                     | 17'08 | 12'40  | 14'97 | 6'44                   | 100   | 100    | 92   | 105          | Ginec. 10 U. Sra. I. C. (Pituitrina) |
| 4               | 16,283                     | 26'04 | 21'29  | 10'76 | 19'18                  | 89    | 89     | 82   | 85           | Ginec. 10 U. Sra. P. D. (Pituit.)    |
| 5               | 16,269                     | 19'89 | —      | —     | 18'68                  | 91    | —      | —    | 85           | Ginec. 10 U. Sra. L. M. (Pituit.)    |
| 6               | 16,628                     | 20'71 | 11'46  | 16'38 | 15'21                  | 100   | 64     | 57   | 57           | Neuro. 10 U. Sr. S. U. (Pituit.)     |
| 7               | 7,451                      | 24'57 | 13'34  | 19'65 | 17'20                  | —     | —      | —    | —            | Resp. 10 U. Sr. M. G. (Pituitrina)   |
| 8               | 15,298                     | 14'62 | 20'47  | 22'11 | 22'81                  | 91    | 105    | 62   | 58           | Ossos 10 U. Sr. J. P. (Pituitrina)   |
| 9               | 9,327                      | 19'04 | 8'66   | 14'56 | —                      | 86    | 75     | 68   | —            | Neuro. 15 U. Sr. J. J. (Pitocina)    |
| 10              | 15,400                     | 14'56 | 11'93  | 14'74 | —                      | 104   | 90     | 79   | —            | Neuro. 20 U. Sr. A. R. (Pitocina)    |
| 11              | 15,619                     | 11'70 | 11'20  | 7'00  | 8'89                   | —     | —      | —    | —            | Ossos 20 U. Sr. A. R. (Pitocina)     |
| Valors mitjans. |                            | 16'60 | 13'38  | 13'61 | 15'48                  | 94    | 87     | 73   | 78           |                                      |

Per a comprovar llurs resultats, hem treballat en igualtat de condicions experimentals respecte al pes dels conills, hores de dejuni i dosis de pituïtrina; solament el mètode emprat per a la determinació de l'àcid làctic no ha pogut ésser el mateix, ja que els autors no descriuen cap mètode, i solament indiquen que és el d'Eric Boyland modificat. Nosaltres hem fet les determinacions de l'àcid làctic com en experiments anteriors, amb els mateixos aparells i amb els mateixos controls i títols de solucions. Els cinc conills, amb un pes de 2-3 kg. com indica la taula III, estaven també en dejú de vint-i-quatre hores i foren injectats amb 5 unitats internacionals de pituïtrina per quilogram.

En els cinc animals hem comprovat una baixa ben clara de l'àcid làctic de la sang. En el 3 la baixa fou extraordinària : 66'22 mgr. per 100, valor inicial, baixà a les dues hores a 1'40 mgr. per 100.

S'observen diferències entre les corbes traçades amb els valors mitjans de la lactacidèmia d'aquest lot de conills en dejuni de vint-i-quatre hores i el primer en dejuni de tres hores. El valor inicial no és més baix en el segon lot, com podria esperar-se. Contribueix a això, potser, l'edat i el desenvolupament dels animals: en el primer lot eren joves, i en el segon, adults, ben desenvolupats, com indica el pes.

La corba dels valors mitjans d'aquests cinc conills és francament descendent : de 36'28 mgr. per 100 baixa, a la mitja hora, a 23'63 mgr. per 100; a l'hora, a 20'34 mgr. per 100; a les dues hores, a 19'44 mgr. per 100, i a les tres hores, a 19 mgr. per 100. Els valors corresponents de la glucèmia són : 115, 93, 81 i 90 mgr. per 100.

En resum, a la dosi de pituïtrina indicada per Nitzescu i Munteanu, l'àcid làctic de la sang baixa clarament, en contradicció a les observacions fetes pels autors rumans.



TAULA III

*Lactacidèmia i glucèmia en conills amb dosis moderades de pituitrina.  
Experiències per a examinar els resultats de Nitzescu i Munteanu.*

| Conill   | Lactacidèmia, mgs. per 100 |        |       |       |       | Glucèmia, mgs. per 100. |        |      |      |      | Observacions                     |
|----------|----------------------------|--------|-------|-------|-------|-------------------------|--------|------|------|------|----------------------------------|
|          | Abans                      | 1/2 h. | 1 h.  | 2 h.  | 3 h.  | Abans                   | 1/2 h. | 1 h. | 2 h. | 3 h. |                                  |
| I 1      | 31'35                      | 28'35  | 23'87 | 16'38 | 23'40 | 92                      | 103    | 92   | 81   | 88   | Pes : 2,200 gr. 1'2 cc. Pituitr. |
| I 2      | 29'49                      | 25'97  | 26'21 | 26'21 | 23'40 | 106                     | 92     | 67   | 67   | 67   | Pes : 2,200 gr. 1'2 cc. Pituitr. |
| I 3      | 66'22                      | 27'74  | 7'95  | 1'40  | 22'93 | 139                     | 93     | 72   | 91   | 104  | Pes : 3,100 gr. 1'8 cc Pituitr.  |
| I 4      | 52'41                      | 25'44  | 11'70 | 10'76 | 5'62  | 132                     | 90     | 72   | 72   | 86   | Pes : 3,100 gr. 1'8 cc. Pituitr. |
| I 5      | 51'48                      | 12'63  | 31'99 | 24'33 | 19'65 | 110                     | 88     | 102  | 95   | 95   | Pes : 2,500 gr. 1'6 cc. Pituitr. |
| V. mitj. | 36'18                      | 23'66  | 20'34 | 19'42 | 19'00 | 115                     | 93     | 81   | 81   | 90   |                                  |

Quart. — Hem llegit després el resum de Hintwich i Faikas (57), que troben que la injecció de pitresina, principi vasopressor, provoca una puja de la lactacidèmia.

Per a comprovar llurs resultats, hem injectat subcutàniament a cinc gossos, de 10 a 12 kg. de pes i en dejú de quinze hores, 10-20 unitats internacionals de pitresina. En tres casos hem comprovat als tres quarts d'hora una baixa neta de la lactacidèmia, baixa que es prolonga fins a les dues hores i mitja; en dos casos, les variacions observades cauen dintre els límits de l'error. Els valors mitjans de la lactacidèmia són : en dejú, 28'72 mgr. per 100, xifra que correspon als valors trobats per nosaltres i per altres investigadors; als tres quarts d'hora de la injecció baixa a 23'9 mgr., i a les dues hores i mitja, a 22'34 mgr. per 100. Les glucèmies corresponents són 88, 102 i 95 mgr. per 100.

TAULA IV

*Lactacidèmia i glucèmia en gossos normals amb dosis moderades de pitresina. Experiències per a examinar els resultats de Hintwich i Faikas.*

| Gos      | Lactacidèmia, mgr. per 100 |       |                    | Glucèmia |     |                    | Observacions |
|----------|----------------------------|-------|--------------------|----------|-----|--------------------|--------------|
|          | Abans $\frac{3}{4}$        | 45'   | 2 $\frac{1}{2}$ h. | Abans    | 45' | 2 $\frac{1}{2}$ h. |              |
| 1        | 41'02                      | 35'14 | 35'98              | 101      | 101 | 93                 | 10 Unitats   |
| 2        | 30'10                      | 29'54 | 29'54              | 84       | 101 | 90                 | 10 Unitats   |
| 3        | 20'44                      | 19'32 | 19'04              | 90       | 93  | 93                 | 20 Unitats   |
| 4        | 21'84                      | 14'00 | 10'36              | 86       | 109 | 100                | 20 Unitats   |
| 5        | 30'24                      | 21'56 | 16'80              | 101      | 106 | 103                | 20 Unitats   |
| V. mitj. | 28'72                      | 23'91 | 22'34              | 88       | 102 | 95                 |              |

Cap de les cinc corbes confirmen la hiperlactacidèmia observada per Hintwich i Faikas. És probable

que aquests resultats contradictoris siguin deguts a una qüestió de dosi. Els autors nord-americans han injectat potser dosis més grans que nosaltres, però no hem pogut consultar el treball original. La via intravenosa és molt més activa.

Cinquè. — En un altre treball encara més recent de Bischoff i Long (43), es confirmen els resultats trobats pels anteriors investigadors, indicant que les dosis emprades són gairebé letals i endovenoses; a dosis petites no observaren variacions.

TAULA V

*Lactacidèmia i glucèmia en conills amb dosis elevades de pitresina*  
*Experiències per a examinar els resultats de Bischoff i Long*  
*(20 unitats internacionals per kilogram)*

| Conill   | Lactacidèmia, mrg. per 100 |       |          |          | Glucèmia, mgr. per 100 |     |          |          | Observacions  |
|----------|----------------------------|-------|----------|----------|------------------------|-----|----------|----------|---|
|          | Abans                      | 45'   | 1 1/2 h. | 2 1/2 h. | Abans                  | 45' | 1 1/2 h. | 2 1/2 h. |   |
| 1        | 24'10                      | 72'67 | 52'18    | 18'02    | 99                     | 96  | 96       | 92       | Disnea. Emis-<br>sions freqüents<br>d'orina i<br>dejeccions |
| 2        | 22'93                      | 32'76 | 30'42    | 7'02     | 105                    | 122 | 105      | 101      |   |
| 3        | 21'76                      | 58'73 | 76'98    | 23'16    | 110                    | 176 | 154      | 141      |   |
| 4        | 25'50                      | 28'31 | 23'63    | 23'63    | 115                    | 131 | 140      | 136      |   |
| V. mitj. | 23'57                      | 48'11 | 45'80    | 17'95    | 107                    | 131 | 123      | 117      |   |

Per a comprovar aquests resultats hem injectat a quatre conills d'1 1/2 a 2 kg. de pes, en dejú de divuit hores, 20 unitats internacionals de pitresina, i per primera vegada hem pogut observar que un extracte del lòbul posterior de la hipòfisi provoca un efecte d'hiperlactacidèmia, si bé no a dosis petites (fisiològiques), sinó a dosis gairebé mortals (farmacològiques), i així hem confirmat els resultats dels autors anglesos. En efecte, l'elevació de l'àcid làctic de la sang sobrepassa en alguns



casos del 50 per 100. La corba de lactacidèmia traçada amb els valors mitjans té un valor inicial de 23'57 mgr. per 100, s'eleva als tres quarts d'hora a 48'11 mgr. per 100, per a baixar per sota del nivell inicial, a les dues hores i mitja, a 17'95 mgr. per 100. Les glucèmies corresponents són 107, 131, 123 i 117 mgr. per 100; és a dir, presenten una puja ben marcada.

En resum, la injecció de pitresina a dosis farmacològiques provoca en el conill un augment de l'àcid làctic, d'acord amb els resultats de Bischoff i Long:

Sisè. — A un altre lot de quatre conills, d'1 1/2 a 2 kg. de pes, en dejú també de divuit hores, els hem injectat la meitat de la dosi de pitresina que donàrem als anteriors, 10 unitats internacionals, i hem trobat que l'efecte és contrari. L'àcid làctic baixa de vegades més del 50 per 100 del valor inicial. En algunes de les corbes s'observa una elevació pròpia de l'àcid làctic als tres quarts d'hora, però a l'hora i mitja en totes s'observa que baixa per sota del nivell inicial, i aquesta baixa continua a les dues hores i mitja. La corba de lactacidèmia, traçada amb els valors mitjans, comença a 33'87 mgr. per 100, als tres quarts d'hora s'eleva a 38'50 mgr. per 100, però a l'hora i mitja baixa a 19'18 mil·ligrams per 100 i a les dues hores i mitja encara baixa a 15'44 mgr. per 100. Les glucèmies corresponents són : 90, 125, 97 i 99 mgr. per 100.

En resum, amb dosis petites (fisiològiques) de pitresina, injectades per via subcutània, es provoca una baixa en l'àcid làctic de la sang, igual que amb pituitrina, pitocina o orestina, com veiérem en els experiments anteriors.

## TAULA VI

*Lactacidèmia i glucèmia en conills amb dosis moderades de pitresina  
(10 unitats internacionals per quilogram)*

| Conill   | Lactacidèmia, mgr. per 100 |       |          |          | Glucèmia, mgr. per 100 |     |          |          |
|----------|----------------------------|-------|----------|----------|------------------------|-----|----------|----------|
|          | Abans                      | 45'   | 1 1/2 h. | 2 1/2 h. | Abans                  | 45' | 1 1/2 h. | 2 1/2 h. |
| I        | 25'74                      | 28'08 | 21'06    | 21'53    | 85                     | 100 | 96       | 96       |
| 2        | 32'29                      | 15'91 | 12'16    | 11'23    | 91                     | 96  | 89       | 96       |
| 3        | 39'78                      | 36'97 | 25'27    | 15'44    | 97                     | 171 | 103      | 107      |
| 4        | 37'67                      | 42'58 | 18'25    | 13'57    | 89                     | 135 | 103      | 100      |
| V. mitj. | 33'87                      | 38'50 | 19'18    | 15'44    | 90                     | 125 | 97       | 99       |

Setè. — Per últim, hem repetit els experiments amb dosis elevades (farmacològiques) de pituitrina, com s'indiquen en la darrera taula, i aquests són molt demostratius per a explicar les diferències en els resultats trobats per diferents investigadors.

A quatre conills d'1 1/2 a 2 1/2 kg. de pes, s'injectaren 10 unitats internacionals de pituitrina Parke Davis per 1 kg. de pes, i hem vist que aquestes dosis gairebé letals provoquen també una elevació de l'àcid làctic sanguini que en alguns casos és extraordinària (70'90 mgr. per 100). La corba de lactacidèmia traçada amb els valors mitjans comença a 33'10 mgr. per 100, s'eleva a 40'95 mgr. per 100 a la mitja hora, persisteix en la seva puja a l'hora amb 49'84 mgr. per 100, i encara es manté alta, amb 40'99 mgr. per 100, a les dues hores i mitja. Les glucèmies corresponents són : 105, 106, 104 i 111 mgr. per 100.

TAULA VII

*Lactacidèmia i glucèmia en conills amb dosis elevades de pituïtrina  
(10 unitats internacionals per quilogram)*

| Conill   | Lactacidèmia, mgr. per 100 |       |       |          | Glucèmia, mgr. per 100 |     |      |          | Observacions |
|----------|----------------------------|-------|-------|----------|------------------------|-----|------|----------|--------------|
|          | Abans                      | 30'   | 1 h.  | 2 1/2 h. | Abans                  | 30' | 1 h. | 2 1/2 h. |              |
| 1        | 39'07                      | 49'37 | 47'50 | 24'57    | 117                    | 82  | 89   | 103      | 20 Unitats   |
| 2        | 31'12                      | 45'64 | 70'90 | 40'21    | 96                     | 82  | 96   | 96       | 20 Unitats   |
| 3        | 32'76                      | 45'86 | 34'16 | 52'88    | 82                     | 129 | 110  | 131      | 28 Unitats   |
| 4        | 29'48                      | 22'93 | 46'80 | 46'33    | 128                    | 131 | 122  | 114      | 17 Unitats   |
| V. mitj. | 33'10                      | 40'95 | 49'84 | 40'99    | 105                    | 106 | 104  | 111      |              |

El conill 3, grans convulsions a la segona presa.

El conill 4, grans convulsions a la quarta presa.

Els conills 3 i 4, presentaren contractura del tren posterior, emissions freqüents d'orina i dejeccions, i tots disnea i taquicàrdia molt pronunciades.

CONSIDERACIONS SOBRE ELS EFECTES  
DE LES HORMONES DE LA NEUROHIPÒFISI  
EN EL METABOLISME ANAEROBI DELS GLÚCIDIS.  
L'ÀCID LÀCTIC DE LA SANG.

Podrem resumir els resultats dient que a distinta dosi de pitresina, de pituïtrina i segurament dels altres preparats de la hipòfisi posterior, corresponen efectes diferents; el mateix passa, com se sap, amb altres hormones i principis biològics, en els quals efectes s'ha reconegut l'existència de dues fases del mateix fenomen, antagonistes una d'altra.

A la dosi fisiològica, sense manifestacions d'intolerància, s'observa una disminució de l'àcid làctic de la sang; i a la dosi farmacològica, en què es produeix una



veritable intoxicació no compensada, a dosis gairebé letals, com observen Bischoff i Long (43), el fenomen és antagonista : l'àcid làctic de la sang augmenta considerablement. Les contraccions violentes dels òrgans amb fibres musculars llises, l'augment de la freqüència cardíaca i respiratòria, produeixen a altes dosis fenòmens tòxics secundaris que provoquen l'augment de l'àcid làctic de la sang. El mecanisme d'aquesta hiperlactacidèmia podria explicar-se per la contracció aguda de la musculatura del budell, estómac, bufeta, vasos, etc., provocant un augment en la velocitat de la sang i un dèficit relatiu d'oxigen en els teixits. La major pressió en els vasos sanguinis i en els òrgans produeix una inundació de la sang amb principis hormonals responsables d'efectes independents de la mateixa hipòfisi. Tot ens revela l'existència de factors secundaris, que se sobreposen a l'efecte fisiològic sobre el metabolisme, dels extractes de la neurohipòfisi, quan aquesta és subministrada a grans dosis.

Donades les diferències observades en els resultats obtinguts en l'acció de la hipòfisi posterior sobre el metabolisme anaerobi dels glúcids, injectats a distintes dosis, sembla necessari, per a interpretar el mecanisme dels fets a primera vista contradictoris, classificar-los de la manera següent:

Primera. — Efectes similars dels diferents preparats de la neurohipòfisi a dosis moderades sobre la lactacidèmia. Entre aquests resultats hi ha els trobats per nosaltres, en la majoria de casos, que confirmen una baixa en la lactacidèmia, fins d'un 50 per 100.

Segona. — Efectes semblants dels diferents preparats de la hipòfisi posterior a dosis grans, gairebé mortals. Entre aquests podem incloure els resultats de Nitzescu i Munteanu, Hintwich i Faikas, Bischoff i Long i els

nostres, que confirmen una puja ben manifesta de la lactacidèmia.

Entre els autors esmentats, hi ha certes contradiccions en apreciar l'acció farmacològica dels distints preparats. Segons els autors rumans i nord-americans, seria la pitocina o factor oxitòcic el que provoca la puja de la lactacidèmia; per als autors anglesos, seria la pitresina o principi vasopressor.

Encara són més grans les contradiccions en la interpretació donada als fets. Uns creuen que la retrohipòfisi actua d'una manera semblant a l'adrenalina [Nitzescu i Munteanu (56) Hintwich i Faikas (57)], o provocant indirectament una descàrrega d'aquesta hormona [Bischoff i Long (43)]; en tots dos casos actuant com a agent simpaticotrópic. Aquesta interpretació no sembla encertada. La hipòfisi, en cap de les seves funcions, actua com a agent electiu simpaticotònic, i en la seva acció sobre el metabolisme dels glúcids tampoc té analogia amb l'adrenalina. Al contrari, l'experimentació ha demostrat que la hipofisina actua com a antagonista de la hiper glucèmia adrenalínica [Stenström, (19) Dresel, (20) Brun, (14)] provoca, a més, un augment del glucogen hepàtic, contràriament a l'adrenalina [Houssay i Biassotti (31) Bischoff i Long, (43)]. Les conclusions teòriques de Nitzescu i Munteanu, atribuïnt a la pituitrina la funció de movilitzar el glucogen muscular, basant-se en els valors elevats d'àcid làctic en les venes de les masses musculars d'animals anestesiats, no es justifiquen per manca d'anàlisis simultanis de glucogen muscular, i principalment perquè l'anestèsia prolongada provoca hiperlactacidèmia en el gos [Collazo i Morelli (55)]. Per altra banda, Bischoff i Long determinen el glucogen muscular i hepàtic, i troben que la pitresina el fa pujar sensiblement.

La hipòfisi (pre o retro, o totes dues parts a la vegada) actua, segons sembla, estimulant la formació de glucogen en el fetge. En relació amb aquest fet, un excés moderat (fisiològic) d'hormona provoca la baixa de l'àcid làctic de la sang, que potser aniria a resintetitzar-se, formant sucre. També es podria pensar que l'àcid làctic que desapareix es crema en el fetge, afavorint la neoformació del glucogen en detriment dels pròtids. La qüestió mereix noves recerques encara abans d'arribar a conèixer el mecanisme intermedi.

La nostra posició actual davant del problema ha d'ésser exclusivament objectiva. És a dir, hem d'assegurar i comprovar els fets coneguts i tractar d'aportar noves dades. Podem admetre, com a interpretació provisional, que la hipòfisi no intervé d'una manera directa i específica sobre el metabolisme hidrocarbonat en la forma del pàncreas o de les suprarenals, sinó que més aviat actua estimulante, com un factor d'equilibri o regulació, la funció del qual s'exerceix sobre òrgans íntimament lligats al metabolisme hidrocarbonat (fetge, múscles, pàncreas, etc.). Aquesta opinió no exclou la intervenció necessària de la hipòfisi en l'assimilació del sucre.

Per a una solució definitiva del problema seria necessari aïllar primer un agent hormonal de la hipòfisi d'acció sobre el metabolisme hidrocarbonat; fins ara se l'ha de considerar com una impuresa que acompanya els diferents extractes obtinguts del lòbul posterior (efecte hiperglucemiant, glucogenètic, lactacidèmic, antinsulínic i antiadrenalínic).

Els mateixos efectes dels extractes posteriors comprovats en els mamífers (gos, conill) s'han descrit, per la implantació del lòbul anterior o amb la injecció de llurs extractes en el gripau, per Houssay i la seva es-



cola. La importància de les seves investigacions estriba en haver demostrat definitivament la intervenció de la hipòfisi en la fisiologia de la utilització del sucre per l'organisme animal, fet fins fa poc en litigi. De les recerques d'Houssay i els seus col·laboradors resulta, a més, un fet transcendental : que l'acció de la hipòfisi glandular és probablement independent de la insulina (crisis hipoglucèmiques en gossos i gripaus pancrectomitzats i hipofisectomitzats), per la qual cosa els autors sud-americans s'inclinen a admetre que la hipòfisi afavoreix la formació de sucre en el fetge (augment de glucogen) o en els teixits.

Les secrecions de la hipòfisi obrarien com a reguladores de la neoglucogènia, probablement a expenses dels pròtids i dels greixos (utilització menor dels pròtids i dels greixos en els hipofisectomitzats, etc.).

Ens falten recerques sobre la lactacidèmia en les condicions experimentals examinades per Houssay i els seus col·laboradors (76). Potser podrien aclarir nombrosos problemes gairebé ni plantejats. Amb tot, podem inclinar-nos a admetre que la hipolactacidèmia afavoreix o indueix, per l'oxidació de l'àcid làctic, la neoglucogènia descoberta pels esmentats autors.

L'oxidació de l'àcid làctic seria per deshidrogenació en absència d'oxigen com les reaccions exotèrmiques, a les quals es concedeix tanta importància en els fenòmens d'anaerobiosi cel·lular. La formació de sucre que la hipòfisi sembla estimular (neoglucogènia d'Houssay i Biasotti), podria estar en part produïda per la conversió de l'àcid làctic en glucogen hepàtic. La neoglucogènia reconeix probablement els dos mecanismes; per una part, la resíntesi, i per altra, l'oxidació sense oxigen, que alimenta, des del punt de vista energètic, la neoforació de sucre a partir dels pròtids. Aquest podria

ésser el paper de l'àcid làctic en la regulació del metabolisme hidrocarbonat per l'hormona encara desconeguda de la glàndula hipofisària. Aquesta hipòtesi de treball ens sembla molt justificada per a posar en harmonia els fets coneguts.

#### CONCLUSIONS

1. Fets ben comprovats revelen l'acció de la hipòfisi sobre el metabolisme hidrocarbonat. Els diversos principis de la retrohipòfisi (pitresina i pitocina o pituïtrina total), reproduïxen aquesta acció d'una manera semblant, no essent possible fins ara referir-la a una hormona específica.

2. En el metabolisme anaerobi dels sucres, els diferents principis de la neurohipòfisi (pituïtrina, pitocina o pitresina) provoquen, a dosis moderades o fisiològiques, un descens de l'àcid làctic de la sang, que assoleix fins al 50 per 100 segons els nostres resultats; a dosis farmacològiques, gairebé mortals, la lactacidèmia puja a causa d'efectes secundaris (resultats de Nitzescu i Munteanu, Hintwich i Faikas, Bischoff i Ling i nostres). Les variacions en la glucèmia són petites, i depenen també de les dosis; en tot cas, la hiperglucèmia no és constant.

*Laboratorio de Química de la Casa  
de Salut Valdecilla. Santander.*

## BIBLIOGRAFIA

1. *Trendelenburg*, Die Hormone. Berlín, Springer, 1929. Pharmacologie und Physiologie des Hypophysenhinterlappens. *Ergebn. d. Physiol.*, xxv, 364; 1925.
2. *Raab*, Hormone und Stoffwechsel. Munic, 1926.
3. *Houssay*, Hipòfisi i metabolisme. *El Hosp. Arg.*, II, 309; 1931.
4. *Ewans*, Harvey lectures, XIX, 212; 1924.
5. *Teel* i *Cushing*, *Endocrinology*, XIV, 157; 1930.
6. *Aschner*, *Pflügers. Arch.*, I, 146; 1912.
7. *Breier*, C. R. Soc. Biol., CVII, 1195; 1930.
8. *Houssay*, *Giusti* i *Guñalons*, C. R. Soc. Biol., xciii, 969; 1925.
9. *Schurmayer*, *Klin. Woch.*, v, 23 M; 1926.
10. *Zondek* i *Krohn*, *Klin. Woch.*, xi, 10; 1932.
11. *Ascheim*, Experimentelle Grundlagen der Therapie mit Ovarium- und Hypophysenvorderlappens hormonen in der Gynäkologie; in der Handb. der Exp. Therapie Serum- und Chemotherapie von A. Wolf-Eisner. *Ergz. Band.*, 1931.
12. *Zondek*, *Bernhard*, Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlín, Springer, 1931.
13. *Borchardt*, *Zeitschr. f. Klin. Med.*, LXVI, 332; 1908.
14. *Burn*, *Journal of Physiol.*, LVII, 318; 1923.
15. *Laurence* i *Hawlett*, *Brit. Med. Journ.*, n.º 3361, 998; 1925.
16. *Magenta* i *Biassotti*, C. R. Soc. de Biol., LXXXIX, 1125; 1923.
17. *Velhagen*, *Klin. Woch.*, xxxiv, 1577; 1929.
18. *Mayañon* i *Morros*, *Endocrinology*, XIII, 564; 1929.
19. *Stenström*, *Bioch. Zeitschr.*, LVIII, 472; 1914. *Laurin*, *Bioch. Zeitschr.*, LXXXII, 87; 1917.
20. *Dresel*, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.*, XVI, 365; 1914.
21. *Burn*, loc. cit.
22. *Partos* i *Katz-Klein*, *Zeitschr. f. exp. Med.*, XXIV, 98; 1921.
23. *Cushing*, The pituitary body and its disorders. Philadelphia, 1912. *The Lancet*, 899; 1925.
24. *Cushing* i *Goestch*, *Amer. Journ. of Physiol.*, xxvii, 60; 1910.
25. *Ascher*, loc. cit.
26. *Houssay* i *Biassotti*, *Endocrinology*, xv, 511; 1931.
27. *Pikt*, *Journ. Med. a. Biol.*, IV, 40; 1927.
28. *Houssay* i *Magenta*, C. R. Soc. Biol., xcii, 822, 1925; cii, 429, 1929.
29. *Geiling*, *Campbell* i *Ishikawa*, *Journ. Pharmac. Exp. Therap.*, XXI, 247; 1927.
30. *Olmsted* i *Logan*, *Am. Jour. Physiol.*, LXVI, 437; 1923.
31. *Houssay* i *Biassotti*, *Rev. Asoc. Med. Argentina*, XLIII, 297; 1931.



32. *Houssay i Patik*, C. R. Soc. Biol., CI, 940; 1929.
33. *Wilder*, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., CXII, 192-250; 1930.
34. *Marie*, Bull. et Mem. Soc. Med. d'Hosp. Paris, XIII, 413; 1896.
35. *Borchardt*, loc. cit.
36. *Cushing i Davidoff*, Arch. Int. Med., XXXIX, 751; 1927.
37. *Cammidge*, Tratamiento de la diabetes. Trad. castellana. Madrid, 1924.
38. *Marañon*, An. de Med. Interna, I, 45; 1932.
39. *White*, Journ. Amer. Med. Ass., XVII, 238; 1927.
40. *Boyd*, Can. Med. Ars. Journal, XVII, 1167; 1927.
41. *Labbé, Escalier i Gilbert Dreyfus*, An. de Med., XXIX, 222; 1929.
42. *Houssay, Mazoco i Rietti*, C. R. Soc. Biol., XLIII, 967 i 968; 1925.
43. *Bischoff i Long*, The American Jour. of Physiol., XCVII, 215; 1931.
44. *Houssay i Biassotti*, Pflügers Arch., CCXXVII, 239; 1931.
45. *Cammidge, White, Marañon*, etc., loc. cit.
46. *Cushing*, i *Davidoff* loc. cit.
47. *Houssay i Biassotti*, Presse Médical, XIV, 237; 1931.
48. *Houssay i Lewis*, C. R. Soc. Biol., LXXXV, 1209-1210; 1921.
49. *Iriart*, C. R. Soc. Biol., CV, 128; 1930.
50. *Houssay i Biassotti*, Endocrinology. Loc. cit.
51. *Houssay i Patik*, loc. cit.
52. *Houssay i Biassotti*, loc. cit.
53. *Houssay i Biassotti*, loc. cit.
54. *Collazo i Supniewsky*, Bioch. Zeitschr., CLIV, 423; 1924.
55. *Collazo i Morelli*, Journ. Physiol. et Path. Gen., XXIV, 76; 1925.
56. *Nitzescu i Munteanu*, C. R. Soc. Biol., CVI, 499; 1931.
57. *Hintwich i Faikas*, Proc. of the Soc. for exp. Biol. and Med., XXVIII, 331; 1930.