

LA GLUCÈMIA I LA FAM LOCAL

I

La influència del sistema nerviós central sobre la glucèmia fou descoberta per Cl. Bernard en provar els efectes de la picadura del sòl del quart ventricle. La glucosúria que amb això s'aconsegueix és conseqüència de la hiperglucèmia, i aquesta de l'augmentada glucogenolisi hepàtica. I no solament demostrà Bernard que, en estimular certes regions bulbo-protuberancials, es provoca una descàrrega hepàtica de glucogen, sinó que determinà les vies per les quals es transmet l'excitació i també la possibilitat de l'excitació reflexa pel pneumogàstric sensitiu. La via efectora, descendent, bulbo-mielo-esplàcnica ha estat confirmada pels fisiòlegs moderns, i especialment pels estudis de Macleod i els seus col·laboradors.

El fetge considerat com a glàndula productora de glucosa i encarregat, per tant, de proporcionar al medi intern les quantitats necessàries, és afectat per una via nerviosa eferent.

D'aquí que siguin tants i tan eficaços els estats nerviosos que influeixen sobre la glucèmia, veritat ja intuïda pels clínics que s'havien ocupat de diabetes i demostrada experimentalment per Pflüger i per Cannon i llurs col·laboradors en ocupar-se dels efectes metabòlics de les emocions. Que la influència sigui directa per la simple excitació per via esplàcnica, o indirecta amb mediació d'un factor hormònic suprarenal, o que es compleixi, com és més versemblant, actuant a l'ensem i paral·lelament la influència química i la influència nerviosa, no té importància en el nostre cas. El que interessa és conèixer uns centres i unes vies nervioses que parteixen d'ells, els quals governen la glàndula interna, que és el fetge, reguladora de la glucosa en l'organisme, i, per tant, amb acció sobre el metabolisme.

Però si existeix una via eferent, han d'existir així mateix vies eferents, l'excitació de les quals pugui afectar els centres corresponents.

Fou el nostre intent sistematitzar aquest concepte en publicar el nostre treball sobre els reflexos glucemians. En efecte, nombroses excitacions perifèriques, externes o internes, afecten l'activitat dels centres glucogènics. Recordem la influència del fred, de la dolor, i també de la fatiga, de la inanició, etc.

Són particularment interessants per a la nostra tesi les primeres, ja que es tracta d'excitacions sobre terminacions nervioses específiques. I aquestes excitacions, transmeses als centres nerviosos, es desenrotllen en corrents descendents que provoquen la descàrrega de glucosa per part del fetge, i potser també d'altres orgues de reserva.

El sistema nerviós contribueix d'aquesta manera a la normalitat de la composició del medi intern, per més que canviïn les condicions fisiològiques, observant-se la perfecta adequació dels reflexos tròfics. Baixa, per exemple, la temperatura ambient, la qual cosa exigeix una més intensa termogènia i, per tant, una més intensa excitació de glucosa, i es produeix la corresponent glucogenolisi per la intervenció d'un acte nerviós ben acordat.

Igual s'esdevé amb la regulació interna. El reflex glucemiant és posat en marxa idènticament que per excitacions externes, per estimulacions nascudes en la mateixa intimitat dels orgues. La via eferent abans descrita és la via efortora comú; els centres poden ésser commoguts per corrents centrípets d'origen distint, nascuts tant en receptors interns com externs.

L'existència i l'actuació d'aquests receptors interns, ja afirmats per Pflüger, és ço que preteníem comprovar amb les nostres investigacions. I és per això que hem realitzat i seguim encara la present labor experimental. Estimulacions específiques internes són causa de despreniments glucogènics; hi ha, per exemple, una coordinació perfecta entre el treball muscular i la glucogènia hepàtica. Es sabut que pel treball s'exhaureixen les reserves de glucogen musculars i també disminueix la reserva hepàtica; demés, el treball moderat sol donar lloc a hiperglucèmia. Es suposava la intervenció d'un mecanisme humoral que sens dubte existeix; però també és eficaç la inervació. No sabem quins són els receptors d'aquesta sensibilitat química. És possible que siguin els mateixos del sentit muscular mecànic; potser es tracti de terminacions simpàtiques. Però el muscle, com altres orgues segurament, envia als centres nerviosos missatges referents al seu metabolisme. I la resposta acordada és l'adequat despreniment de les corresponents quantitats de glucosa i potser d'altres principis immediats.

II

Parla En Turró de la sensibilitat tròfica, considerant-la punt de partida dels sentiments interns, que tenen llur origen en els canvis d'estat químic dels teixits. Les manifestacions d'aquesta sensibilitat intenses i repetides,

despertarien sentiments, a la fi veritables sensacions, que mourien al compliment d'actes voluntaris. Però abans que les reclamacions tròfiques arribin als centres corticals han desenrotllat mecanismes automàtics fisiològics, inconscients, reflexos, que contribueixen a assegurar la constància de la composició del medi intern.

Dèiem en 1916 que la demostració experimental indiscutible vindria quan poguéssim estimular específicament, químicament, tals receptors tròfics. I ens referíem als efectes de perfusions de zones extenses d'un animal amb líquids nutritius de composició adequada; de despertar així la fam elemental, la fam per un determinat grup de substàncies.

Hem intentat aquests experiments malgrat llurs enormes dificultats tècniques, entre les quals cal comptar, en primer terme, la impossibilitat de l'absolut isolament circulatori entre el tren anterior i el tren posterior de l'animal. Usant líquids nutritius a base de Locke, amb glòbuls rojos, ajustant la cànula aferent a l'aorta abdominal i l'eferent a la cava inferior, per sota el naixement de les respectives artèries i venes renals, és difícil evitar la difusió del líquid de perfusió al tren anterior; la sang que circula per aquesta part de l'animal es dilueix, i això enfosqueix els resultats. No obstant, les xifres aconseguides han estat animadores. Comptant amb la dilució sanguínia i, sobre tot, procurant que la pressió en la perfusió no sigui excessiva, per tal d'evitar en el que sigui possible la dilució, s'observa com augmenta la quantitat de glucosa en la sang circulant pel tren anterior. No considerem de cap manera concloents aquests experiments per si sols, i si els citem aquí és perquè han vingut a veure's confirmats per altres més unívocs i perquè pensem repetir-los i completar-los usant nous perfeccionaments tècnics.

Però la manera més senzilla de provocar la fam d'una extensa zona de l'animal és la interrupció circulatoria. Es clar que aquí es tracta de la fam total i de l'asfíxia. Però els efectes d'aquesta fam i d'aquesta asfíxia sols podran en aquest cas manifestar-se per via nerviosa, ja que la circulació està completament interrompuda i no poden haver-hi, per tant, influències humorals, ni tan sols les més senzilles, les dependents de canvis de la reacció actual de la sang, com en el cas de la deficiència de l'oxigenació.

Per altra part, si demostrem que, després de la lligadura dels grans vasos abdominals, es produeix una descàrrega de glucogen en el fetge i demostrem també la intervenció del sistema nerviós, podrem lògicament atribuir la dita glucogenolisi a una reacció davant la manca de sucre en els múscles que deixen d'ésser irrigats i que reclamen l'esmentada glucosa, estimulants les corresponents terminacions sensitivo-tròfiques. No oblidem l'extrema agilitat del procés de la regulació de la glucèmia, degut potser a l'especial importància de la glucosa en el total metabolisme, i particularment en el metabolisme dels múscles.

En espera d'afinar els nostres experiments de perfusió, fins arribar a una

tècnica impecable, que consistirà a usar constantment (i servint-nos del manòmetre per a regular amb tota exactitud la pressió amb què perfundim) sang desfibrinada de gos, unes vegades amb glucosa i altres sense ella, portem realitzats, aquests dos últims anys, experiments de lligadura en gran nombre.

Hem trobat greus obstacles per la dificultat d'emprar anestèsics segurs que no modifiquessin o modifiquessin amb regularitat la glucèmia. S'ha treballat molt sobre el problema de la hiperglucèmia per anestèsics; però no totes les conclusions aprovades mereixen igual confiança.

Hi ha anestèsics, com l'èter, el cloroform, el cloral, la morfina, etc., francament hiperglucemians; però usant aquests dos últims per injecció (la clàssica mescla, tan utilitzada en tècnica fisiològica, de cloral-morfina o de la cloralosa de Poulenc o de Merck, regulant perfectament l'anestèsia, usant proporcions constants, i evitant l'haver de reiterar les injeccions, puix que cada nova injecció sol ocasionar una nova descàrrega glucemiant) es pot fer la part que en la hiperglucèmia correspon a l'anestèsic.

Experimentant en aquestes condicions podem afirmar que la lligadura d'un extens territori muscular és motiu de descàrrega glucogènica. En primer lloc es comprova la disminució de glucogen hepàtic, analitzant el teixit del fetge al cap d'hora i mitja de la lligadura, comparant aquesta composició amb la que tenia abans de l'experiment i realitzant les corresponents observacions testimoni en gossos sense lligar. Es pot, doncs, afirmar que, per la lligadura dels grans vasos abdominals, s'exagera la glucogenolisi hepàtica.

Com a conseqüència d'aquesta descàrrega que considerem constant, és comú observar hiperglucèmia. La glucosa augmenta en la sang circulant pel tren anterior fins que la hiperglucèmia d'aquest segment ve a compensar les reclamacions de glucosa dels territoris exsangües. Finalment, en alguns casos, la hiperglucèmia és suficientment graduada per a donar lloc a glucosúria. De manera que seriem els resultats de les lligadures afirmant: la constància de la descàrrega hepàtica, la freqüència de la hiperglucèmia i la possibilitat de la glucosúria.

III

Per la lligadura dels vasos abdominals, per la interrupció circulatòria en una gran part de l'animal, es produeix una descàrrega de glucogen en el fetge. Es discutible l'explicació del fenomen. ¿Prova aquest fet, realment, l'existència d'una sensibilitat intersticial, química, que pot produir respostes reflexes específiques? La influència sobre el fetge no pot exercir-se sinó de dues maneres: humoral o per via nerviosa. En el cas de la correlació normal mio-hepàtica podria explicar-se el despreniment glucogènic en el fetge per exigències del metabolisme muscular, ja degut a la decreixença de la concentració de la glucosa en la sang, que provoqués una alliberació de reserves

hepàtiques en recerca del restabliment de l'equilibri físico-químic, ja per mediació de determinades substàncies que estimulessin la glucogenolisi, i potser simplement per pertorbacions en les constants físiques de la sang, sobretot de la reacció actual. Aquesta intervenció humoral no és provada, malgrat la influència evident de determinades hormones (l'adrenalina sobre tot) i de l'asfíxia sobre la glucogenolisi. Sembla difícil que la sola concentració governi la hidrolisi del glucogen en el fetge. Tinguem en compte que, darrera l'exercici moderat, però suficient per a provocar glucogenolisi, es dona amb freqüència hiperglucèmia; i mal es compagina aquest fet amb la hipòtesi que sigui el mateix consum de glucosa, amb la consegüent hiperglucèmia, qui motivi el dit despreniment. No hi ha dubte, no obstant, que pugui intervenir en la regulació glucèmica el factor físico-químic, que, amb En Turró, anomenarem *tensió glucògena*.

També exerceixen llur paper distints productes endocrins i metabolits banals. Però en els nostres experiments de lligadura, llur intervenció s'ha de descartar. Podríem, en efecte, dubtar de si és la fam específica de glucosa la que ocasiona la descàrrega glucògena, i això no quedarà rigorosament provat fins que no practiquem perfectes perfusions amb sang que contingui glucosa i amb sang sense glucosa, i es demostrï que sols en el segon cas s'observa glucogenolisi exagerada; és a dir, fins que no es pugui ja discutir la especificitat de l'estímul químic que doni lloc a una resposta tròfica perfectament acordada.

Però si és possible encara la discussió referent a la naturalesa del reflex, no ho és quan es tracti de determinar si ens trobem o no davant un acte nerviós. En primer terme, en els experiments de lligadura no hi ha possibilitat de l'ingrés en el cercle del tren anterior de productes procedents de zones privades de sang, i no perquè quedin interrompudes totes les relacions venoses i limfàtiques, que ja hem vist que això no s'aconsegueix mai en els experiments de perfusió, sinó per la raó que, no arribant sang per les artèries, s'interromp totalment el corrent de tornada, a falta de la *vis a tergo*. No arriben, per tant, ni hormones ni metabolits de les zones no irrigades, ni al fetge ni als centres reguladors de la glucèmia, i no es donen canvis de concentració de glucosa en la sang promoguts per la deficiència de la irrigació en els múscles corresponents que expliquin per mecanismes humorals (químic o físico-químic) les descàrregues observades. Es tracta de processos nerviosos.

Amb tot, no arribava a satisfer-nos aquest raonament, per molt lògic que sembli. Hem intentat també la directa demostració experimental. Donarem aquí, per endavant, alguns dels nostres resultats aconseguits en altra sèrie d'experiments.

Però diguem abaïns que convenç *a priori* de la intervenció de factors nerviosos l'existència, recordada abans, de vies eferents de l'arc reflex i, a més, l'existència de veritables reflexos amb diferent receptor.

Solament la consideració que existeixen uns centres que influeixen sobre la glucogènia hepàtica i unes vies que transmeten les excitacions nascudes en els dits centres, condueix a pensar que la intervenció nerviosa ha d'ésser important i, sens dubte, promoguda per diversos estímuls, i que entre aquests hauran d'ésser segurament de molt interès els interns, químics, tròfics, nascuts en els teixits mateixos, reguladors de la nutrició en les seves modalitats més distintes.

IV

Per comprovar la influència nerviosa en la hiperglucèmia per lligadura, hem practicat diverses seccions, interrompent les vies del suposat reflex a distintes altures. En efecte, els resultats fins ara obtinguts eren de preveure. En primer lloc, la secció de la via eferent, qualsevol que sigui el lloc on es practiqui, impedeix la dita hiperglucèmia. En animals als quals es tallà (com Cl. Bernard) la medul·la cervical, la dorsal abans de l'emergència del quart parell o que foren doblement esplacnicotomitzats, la lligadura no es mostrà efectiva. En canvi, la doble vagotomia no impedeix la hiperglucèmia per lligadura. Això prova, en primer lloc, que la hiperglucèmia per lligadura es produeix amb mediació del sistema nerviós, i de seguida que la via eferent és la via de Bernard i que la secció dels pneumogàstrics (que semblen ésser nervis inhibidors hepàtics i funcionals pancreàtics en ço que es refereix a les respectives secrecions internes) no anul·la la descàrrega glucògena, tal com ja era de suposar. Complement de tot ço que s'ha exposat és provar que intervé també la via sensitiva aferent. Hem intentat els mateixos experiments, prèvia secció de la medul·la lumbar per sota l'emergència de les arrels dels esplàcnics. Els nostres experiments són encara en poc nombre. Semblen, no obstant, indicar que també la secció lumbar posa obstacles a la hiperglucèmia per lligadura, interrompent les vies sensibles que procedeixen del tren posterior en estat de fam local. Si això es confirma, quedarà definitivament demostrat el reflex d'origen profund, superposable als reflexos glucemians ben coneguts.

Resumim ço que ja està provat i el que és probable, per precisar exactament els nostres coneixements sobre la qüestió:

1.^o Existeixen reflexos provocats per l'excitació de vies aferents de distint origen, de la sensibilitat externa especialment, que es tradueixen en un efecte glandular sobre el fetge, del qual activen la producció de glucosa; reflexos glucemians la via eferent dels quals és la via de la picadura.

2.^o La lligadura dels grans vasos abdominals és causa d'augmentada glucogenolisi, amb la consegüent hiperglucèmia i, en alguns casos, amb glucosúria.

3.^o La secció de la via eferent, onsevulga que aquesta tingui lloc, im-

pedeix la hiperglucèmia per lligadura, la qual cosa demostra la intervenció d'un factor nerviós central.

4.^t Segons sembla, també s'eviten els efectes glucemians de la lligadura per la secció de les vies aferents, sensibles, amb la qual cosa es provaria que la descàrrega glucògena hepàtica per lligadura resultaria d'un reflex glucemiant a receptor intern.

5.^t L'estímul d'aquest reflex seria de naturalesa química tròfica; l'absència de glucosa a disposició dels teixits. Això s'ha de demostrar estudiant la influència de l'excitant específic mitjançant perfusions del tren posterior amb líquids circulants que continguin glucosa i sense ella.

V

Nosaltres, avui per avui, amb tot i no posseir encara la prova plena objectiva, incontrovertible, crucial, de l'existència i actuació d'aquests estímuls tròfics, estimem, per la quantitat enorme de fets coneguts, als quals ja ens hem referit repetidament en altres treballs anteriors, i també pels resultats experimentals que ara exposem, que el mecanisme que assegura l'equilibri entre el consum de glucosa per part dels múscles, per exemple, i la glucogenolisi i glucogènia hepàtica, és, sobre tot, un mecanisme nerviós, i que aquesta influència nerviosa sols pot exercir-se per la intervenció d'excitacions sensibles que neixin en els teixits, excitacions dependents de l'estat químic dels teixits esmentats. En una paraula: cal comptar amb una sensibilitat tròfica que, de la mateixa manera que pot ressonar en la consciència, donant lloc als sentiments tròfics, pot també promoure reflexos que exerceixin un paper important en la regulació del metabolisme.

Però si creiem en l'existència d'una sensibilitat tròfica a receptor intersticial en els orgues, la nostra presumpció tampoc es limita a això. Hem de reconèixer que les formacions sensibles, que les terminacions nervioses en els teixits són escasses, i que, en efecte, res no ens priva de suposar que, al mateix temps que s'exerceix una influència tròfica sobre determinats receptors químics profunds, no sigui possible una influència humoral sobre els centres. Constantment veiem actuar ensems els factors nerviosos i els químics; i així com, per exemple, la sudoració pot, d'igual manera, provocar-se per reflex, per l'escalfament d'un membre, que per acció central, escalfant la sang que irriga el cervell, i de la mateixa manera que, segons nosaltres hem demostrat, el carbònic influeix sobre el ritme respiratori per la seva concentració en la sang que passa pels centres respiratoris, i, demés, per la tensió en l'aire alveolar, les respostes tròfiques reflexes dels orgues, o bé que es resolguin en mecanismes conscients, poden obeir a una doble acció: la que s'exerceixi adés sobre el receptor, adés sobre els centres corresponents, a través del medi intern per la composició química de l'esmentat medi. Una

ARXIU DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES

cosa no exclou l'altra: al contrari, una i altra es complementen. Es dona aquí, en la regulació metabòlica (amb interposició de l'acte conscient o sense ella), l'excitació del receptor químic intersticial, i segurament també la influència central. Bé prou es va veient cada dia, amb noves proves, l'estretíssima relació entre l'estat químic i l'estat nerviós de tot l'organisme i en les seves més distintes modalitats fisiològiques: funcionals i morfològiques.

AUGUST PI SUÑER.

Institut de Fisiologia. Barcelona, novembre de 1921.

N.V.



Topografia e Hidrografia de la Riera de Teyà y sus contornos
 Mapa dibujado con datos tomados del de Brosa a 1 : 40,000