

SECRETINES FISIOLÒGIQUES DE PROCEDÈNCIA ALIMENTICIA I SECRETINES NO FISIOLÒGIQUES

(HITZSEKRETIN I PFLANZENSEKRETIN)¹

DELS treballs que aquests darrers anys han estat duts a terme per l'escola berlinesa de fisiòlegs sota la direcció del professor BICKEL; deriven conclusions d'una tal transcendència que fan indispensable sotmetre a serena revisió els mecanismes d'excito-secreció glandular que fins avui acceptaven la majoria de fisiòlegs com a veritats indiscutibles.

Una primera conseqüència que es desprèn de l'admissió de les conclusions de les experiències de BICKEL i dels seus deixebles, és l'extensió dels atributs d'hormona a substàncies de procedència no glandular que, com la secretina clàssica, estimulen les secrecions digestives.

La segona conseqüència de la confirmació d'aquells resultats de l'escola berlinesa haurà d'ésser la possibilitat d'agrupar les substàncies excito-secretòries d'acord amb la següent classificació:

a) *Substàncies que es produeixen o formen en el transcurs de processos fisiològics corrents*: p. e., la secretina de BAYLISS-STARLING i la gastrina de EDKINS², excitants normals de les secrecions pancreàtica i gàstrica, respectivament.

b) *Substàncies que existeixen en determinats aliments*, p. e., en els espinacs, i que estimulen la secreció dels suc digestius (*Vitamines?*).

c) *Les que, a desgrat de produir-se artificialment, es comporten dinàmicament com les secretines fisiològiques*. En aquest grup hom pot incloure les anomenades *hitzesekretine (secretines per calor)* formades durant la hidròlisi de determinades proteïnes sota l'acció d'altres temperatures i en presència d'un àcid a proporcions adequades. Les substàncies d'aquest grup són de naturalesa química inconeguda i posseeixen una predilecta acció estimuladora de la secreció gàstrica.

En 1890, BICKEL amb la col·laboració d'EISENHARDT³, en estudiar l'acció que damunt les glàndules digestives exerceixen els hidrolitzats de di-

¹ Capítol del llibre de pròxima aparició *Secretines*.

² EDKINS: "The chemical mechanism of gastric secretion". *Journ. of Physiol.* 1906. Vol. 34, pàg. 183.

³ BICKEL, A. i EISENHARDT: *Intern. Beitr. Ernährungsstör.* 1910. Vol. 2.

verses substàncies alimentícies, descobrí que els espinacs sotmesos a ebullició en presència d'una solució clorhídrica, desenvolupen una gran activitat secretògena damunt les glàndules gàstriques. Des d'aquesta data fins l'any 1917, que és quan pròpiament pot dir-se que comença a fruitar la descoberta, ens és possible constatar únicament dos treballs sobre aquest mateix tema, un de KOBZARENKO ⁴, deixeble de BICKEL, i un de KYSELEFF ⁵ que tampoc no pot conceptuar-se deslligat de l'escola berlinesa quant a disciplinament. El treball d'aquest darrer confirma, simplement, la descoberta de BICKEL i EISENHARDT i la fa extensiva a d'altres espècies vegetals. Quant a KOBZARENKO, cal remarcar que, ultra ésser el primer que s'ha captinut de cercar l'explicació del mecanisme en virtut del qual els hidrolitzats d'espinacs exerceixen llur acció excitosecretera, és el que suggereix la idea (que servirà d'hipòtesi de treball més endavant) de comparar aquest mecanisme al de qualques solucions de vitamines de procedència vegetal, dotades d'activitat secretínica vis a vis del pàncreas endocrí.

En 1917, BICKEL, sentint-se posseïdor de material prou ric per permetre una sintetització de resultats, començà la publicació d'unes interessantíssimes notes breus sota el títol "Ein neues Pflanzensekretin" ⁶, en les quals, amb l'ajuda dels seus deixebles EISENHARDT i DJENAB, justiprecia les característiques de la substància secretínica que havia descobert en els espinacs i li atorgava la propietat d'ésser activadora simultània del pàncreas i de les glàndules de l'estómac. En treballs de publicació immediatament posterior, UHLMANN ⁷, després de fer remarcar que les seves invèstigacions foren iniciades en 1912, arriba a resultats completament concordants amb els de l'escola berlinesa; KEMAL DJENAB escateix les característiques de l'acció pancreàtica de l'extret d'espinacs ⁸ assajat damunt del gos; i el propi BICKEL dóna a conèixer el resultat dels seus primers treballs conduents a demostrar la identitat química que ell sospita que existeix entre la clàssica secretina, les vitamines i la insulina ⁹. Reforçadores d'aquesta manera de pensar són les conclusions dels treballs ulteriors de EWEYK ¹⁰, EWEYK

⁴ KOBZARENKO, S.: *Id. Id.* 1915. Vol. 5

⁵ KYSELEFF: "Ueber die Wirkung von Extraktin versch. pflanzl. Nahrungsmittel auf den Sekretionsablauf, etc." *Internat. Beitr. z. Path. und Ther. der Ernährungsstör.* 1912. Vol. 3.

⁶ BICKEL, A.: *Berliner klin. Wochenschr.* 1917. Núm. 3.

⁷ UHLMANN: *Korr. Bl. f. Schweizer Aerzte.* 1917. Núm. 15.

⁸ DJENAB, K.: *Berliner med. ges.* 1917. 9. V.

⁹ BICKEL, A.: "Ueber Sekretine und Vitamine". *Berliner klin. Wochenschr.* 1917. Núm. 23.

¹⁰ VAN EWEYK, C.: *Virchow's Arch. f. path. Anat. Berlin.* 1920. Vol. 127, pàg. 113.

i TANNENBAUM ¹¹ i BICKEL i EWEYK ¹². VOGTLIN i MYERS ¹³, independentment de l'escola alemanya, sostenen que la vitamina antineuròtica extreta del llevat de cervesa, si no és idèntica a la secretina, té amb ella una gran semblança. Per contra, altres autors, p. e. JANSEN ¹⁴, COWGILL ¹⁵, VON ANREP i DRUMMOND ¹⁶, DOWNS i EDDY ¹⁷ i HALLIBURTON i SOUZA ¹⁸, neguen aquesta identitat.

JANSEN, estudiant la vitamina antiberibèrica de l'arròs, constata que aquesta substància no posseeix cap acció excitosecretora pancreàtica. COWGILL arriba a una conclusió idèntica utilitzant extrems d'arròs pelat, grana de blat germinat i llevadures. VON ANREP i DRUMMOND i DOWNS i EDDY es neguen a acceptar, per manca de proves experimentals, la idea de la identitat suposada entre la vitamina B, soluble en l'aigua, i la secretina. HALLIBURTON i SOUZA no solament es resisteixen a admetre la identitat que l'escola berlinesa estableix entre secretina i vitamines, sinó que fan extensius llurs escrúpols a acceptar la identitat que l'escola de BICKEL estableix entre la secretina duodeno-jejunal i la substància excitosecretora que hom troba en l'hidrolitzat d'espínacs. En la naturalesa—diuen aquests fisiòlegs—es constaten molts casos de similitud funcional entre cossos o substàncies de procedència i estructuració totalment heterogènies. L'extret de qualques vegetals, per exemple, posseeix la propietat de coagular la llet a la manera del ferment coagulador que es fabrica en el quart departament de l'estómac dels remugadors. Això, però, no ha estat considerat per ningú com motiu prou sòlid per poder assignar un paper fisiològic a la substància en qüestió. Per contra, tots els assaigs duts a terme per tal d'escatir la naturalesa química d'aquell element vegetal han acabat per furnir noves proves objectives de la impossibilitat de confondre'l amb aquell ferment digestiu.

L'argument que amb major insistència ha estat jugat contra les conclusions de l'escola de BICKEL és el mateix que s'havia esgrimit per POPIELS-

¹¹ VAN EWEYK i TANNENBAUM "Sekretinstudien". *Biochem. Ztschr.* Berlin, 1921. Vol. 125, pàg. 238.

¹² BICKEL, A. i VAN EWEYK: "Ueber Hitzesekretin". *Sitzungsb. d. preuss. Akad. d. Wissensch.* 1921. Vol. 17, p. 325.

¹³ VOGTLIN, C. i MYERS, C. N.: "A comparison of the influence of secretine and the antineuritic vitamin on pancreatic secretion and bili flow". *Americ. Jour. Physiol.* 1918. Vol. 49, pàg. 124, i *Journ. Pharm. & exp Therap.* (Bal.) 1919. Vol. 13, pàg. 301.

¹⁴ JANSEN: *Tijdschr. ned. Indie* (Haarlem). 1918. Vol. 18, pàg. 191 (citat per DOWNS & EDDY).

¹⁵ COWGILL: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* (N. Y.) 1921. Vol. 18, pàg. 148.

¹⁶ VON ANREP & DRUMMOND: "Note on the supposed identity of the water-soluble vitamin B and sécrétin". *Journ. of Physiol.* 1921. Vol. 54, pàg. 349.

¹⁷ DOWNS & EDDY: "Sécrétin. Its effect in anemia, with a note on the supposed similarity between sécrétin and vitamin B". *Am Jour. Physiol.* 1921. Vol. 58, pàg. 296.

¹⁸ HALLIBURTON, W. D. i SOUZA, D. H.: "L'action de la sécrétine". *Arch. inter. Physiol.* Liège. 1921. Vol. 18, pàg. 231.

KI i els seus deixebles contra la naturalesa hormonal de la secretina de BAYLISS-STARLING: és a dir, hom suposà que l'acció excitosecretora dels hidrolitzats d'espínacs i de les proteïnes sotmeses a altes temperatures residia simplement en el fet de provocar per via parenteral una vaso-dilatació que dóna lloc a una congestió passiva als voltants del sistema glandular. BICKEL sembla que ha contestat a aquesta objecció procedint d'una manera paral·lela a la rèplica de BAYLISS-STARLING, és a dir, preparant un decuit d'espínacs que en ésser injectat al gos provoca, conjuntament, vaso-dilatació i secreció, i un altre decuit que, malgrat donar lloc a una marcada vaso-dilatació, no provoca secreció de cap mena; utilitzant el llenguatge clàssic, pot dir-se que aquest segon decuit no conté secretina i, en canvi, és tan ric de vaso-dilatina com el primer.

Enardit per la força d'aquesta afortunada refutació, BICKEL suposa que la majoria d'aliments contenen una substància anàloga a les vitamines, la qual, en ésser absorvida a través de la mucosa digestiva, circula amb la sang per tot l'organisme i va a exercir una acció excitadora damunt del fetge, que—segons el fisiòleg berlinès—és l'òrgan de magatzematge de l'hormona o hormones excito-secretores de les glàndules gàstriques i del pàncreas.

La hipòtesi bastida d'aquesta manera, permet, teòricament, establir una diferència entre el clàssic concepte de secretina, establert per BAYLISS-STARLING i pels fisiòlegs llatins, i el que resulta de la coexistència d'un excitant, magatzemable a nivell del fetge, i un *excitant d'excitants*, que, procedent dels aliments, arriba al medi intern circumstancialment, com a resultat de l'absorció. Admetent aquesta hipòtesi no és possible imaginar la secreció pancreàtica o gàstrica sense el doble joc d'una secretina i una secretina de secretines que sollicita del fetge l'adequat alliberament de la quantitat de la que és necessària per furnir l'aflux de suc digestiu que l'indole dels aliments a pair exigeixi en aquell moment precís.

L'acceptació o la refutació d'aquesta hipòtesi exigeix, d'una banda, una perfecta coneixença de l'estructura i de les propietats dinàmiques de les substàncies que en ella es pretén diferenciar; d'altra banda, requereix l'aportació de les experiències que facin objectivable el circuit suposat.

Si ens cenyim al que diu BICKEL en els seus treballs dispersos i en una síntesi feta per ell mateix ¹⁹, la producció de les *Hitzesekretine* a base d'albúmina d'ou exigeix temperatures compreses entre 130-180° C, particularitat que no és necessària per a la producció de la secretina duodeno-jeju-

¹⁹ BICKEL, A.: "Magen und Magensaft" Capítol del llibre del Prof. Carl OPPENHEIMER, "Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere". 1924. G. Fischer. Jena. Segona edició.

nal, car, com sabem, aquesta, per bé que resisteix temperatures altes, pot obtenir-se a la temperatura de l'ambient. Quant a les *Pflanzensekretine*, amb tot i exigir per formar-se temperatures d'ebullició i més altes, BICKEL mateix ha constatat que són termostables fins a 140° C. Aquesta temperatura, sostinguda un parell d'hores, inactiva, però, l'hidrolitzat d'espínacs. No obstant, BICKEL ha observat que per damunt de 180° C encara es formen substàncies secretíniques.

MYADERA²⁰ ha descobert en la secretina d'espínacs propietats antitòxiques. Aquest autor, en efecte, ha pogut veure que la toxicitat de l'estrofantina minva notablement si hom la injecta barrejada amb secretina d'espínacs preparada d'acord amb la tècnica de BICKEL.

Dels treballs de BICKEL i dels seus deixebles es dedueix també que les secretines vegetals no poden considerar-se com colloides i són imprecipitables per l'alcohol.

Entre les substàncies secretíniques preparades per BICKEL i la intensitat de la secreció que amb elles es provoca per via parenteral, sembla que hi ha una relació quantitativa.

La teoria alemanya, bastida per explicar el mecanisme secretor degut a les noves secretines, ha suscitat novament la intervenció dels fisiòlegs i ha fet enriquir més i més la bibliografia sobre l'activitat funcional de les glàndules digestives.

El descobriment de la secretina excito-pancreàtica de BAYLISS-STARLING féu pensar en la possibilitat que les glàndules de l'estómac també obeïssin a una excitació parella. Alguns fisiòlegs atribuiren, en efecte, a aquesta secretina gàstrica, una procedència atri-pilòrica; tals, per exemple, FROUIN²¹, EDKINS²², MAYDELL²³ i EISENHARDT²⁴. D'altres, en canvi, li han adjudicat una procedència més ample en admetre que tota la mucosa gàstrica és capaç d'elaborar-la; entre els que pensen d'aquesta manera excel·leixen HARAMAKI²⁵ i MATSUOKA²⁶. Finalment, hi han autors que creuen

²⁰ MIYADERA, K.: "Ueber die entgiftende Wirkung der Spinatsekretinlösung auf Strophantin". *Deutsch. med. Wochenschr.* 1922. Vol. 48, pàg. 313.

²¹ FROUIN, A.: "Action sécrétinique du suc gastric sur la sécrétion de l'estomac". *C. R. Soc. Biol. París*, 1905. Vol. 58, pàg. 887.

²² EDKINS: "The chemical mechanism of gastric secretion". *Journ. of Physiol.* 1906. Vol. 34, pàg. 183.

²³ MAYDELL: "Zur Frage des Magensekretins". *Arch. ges. Physiol (Pflüger's)*. 1913. Vol. 150.

²⁴ EISENHARDT: "Beitrag zur Kenntnis des Magensekretins". *Intern. Betr. zur. Path. u. Ther. d. Ernährungsstör.* 1910. Vol. 1.

²⁵ HARAMAKI, K.: "Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsstärke der Sekretine des Digestionstractus". 1922. *Bioch. Ztschr.* Berlin. Vol. 129, pàg. 503.

²⁶ MATSUOKA: "Ueber die Rolle der Leber bei der Sekretionsverteilung im Blute". 1922. *Bioch. Ztschr.* Berlin. Vol. 136.

que, ultra la mucosa de l'estómac, també són deus fornidores de secretina gàstrica, la melsa i el pàncreas (EMSMANN ²⁷) i el teixit muscular (EISENHARDT ²⁸).

A mida que els treballs de l'escola berlinesa han anat adquirint difusió, els adeptes i els detractors d'aquestes noves idees s'han fet més nombrosos i amb ells han augmentat també els motius de la rivalitat. Després dels claríssims treballs d'HUSTIN sobre la secreció del pàncreas estudiada en el sistema pancreàtico-duodenal del gos ²⁹, semblava impossible la resurrecció del tan discutit tema de si la secretina actua directament damunt les cèl·lules pancreàtiques o per mitjà del fetge. Algunes reincidentcies han pogut, però, constatar-se d'aleshores ençà, per bé que dictades pel bon desig d'aportar noves dades de caràcter objectiu a favor del criteri admès i aclarir detalls d'importància secundària. Entre nosaltres, DALMAU ³⁰, per exemple, volgué escatir si el fetge exercia o no una acció modificadora damunt la secretina que, absorbida per l'intestí, travessa el parenquima hepàtic arossegada per la sang de la vena porta. DALMAU, en efecte, anastomosava en el gat una vena mesentèrica amb la vena cava i lligava l'artèria hepàtica; després, amb un pinça, obturava, a voluntat, la porta o la cava i d'aquesta manera feia que la sang del budell passés pel fetge o seguís un curs completament extra-hepàtic. Amb aquest senzill dispositiu pogué constatar la nul·la acció del fetge, pel que es refereix a la quantitat i a les qualitats del suc pancreàtic segregat.

Unes observacions de BUCKMASTER, qui havia constatat que algunes vegades la injecció de secretina dintre de la porta, malgrat ésser aquesta la via d'absorció normal, va seguida d'escassa o nul·la secreció pancreàtica, i, sobre tot, la revolucionària explicació donada per BICKEL a la secreció del suc gàstric i per DJENAB a la del suc pancreàtic a base de les secretines vegetals i de les *Hitzesekretine*, motivaren un notable treball de comprovació d'HALLIBURTON i SOUZA. Aquests fisiòlegs, utilitzant com a animal d'estudi el gos, i com a reactiu la secretina duodenal del gat, obtinguda segons la tècnica de BAYLISS-STARLING, col·locaren tres cànules, una en una de les arrels de la vena porta (generalment en la vena esplènica), una en la ju-

²⁷ EMSMANN "Ueber Haematogene Erreg. der Magensekretion durch salzsaure Extr. der grossen drüsorgane des Körpers und des Darmkanals". *Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. der Ernährungsstör.* 1911. Vol. 3.

²⁸ EISENHARDT: "Ueber die haematogene Anregung des Magensaftsekretion der versch. Bestand. der Nahrung". *Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. der Ernährungsstör.* 1911. Vol. 2.

²⁹ HUSTIN, A.: "Contribution a l'étude du mécanisme de la sécrétion externe du pancréas". *Arch. intern. Physiol.* Liège, 1912, p. 318.

³⁰ DALMAU, M.: "Mètode per a explorar les funcions hepàtiques amb relació al pàncreas". *Treballs de la Soc. Biol.* Barcelona, 1917. Vol. 5, pàg. 235.

Id. id.: "Nota sobre la manera d'actuar la secretina". *Mateixa rev.*, 9, 7. Vol. 5, pàg. 235.

gular externa i la tercera en el conducte de WIRSUNG, les dues primeres en connexió amb sengles buretes plenes de solució de secretina. De la comparació establerta entre els resultats aconseguits amb l'administració de la secretina per via jugular i per via portal, dedueixen els autors que la secreció provocada per la injecció jugular, és francament més abundant que la que s'obté amb la injecció portal, per bé que aquesta és sempre positiva. HALLIBURTON i SOUZA suposen que els resultats negatius de BUCKMASTER són deguts a una confusió de vena; potser—diuen—per comptes del vas suposat per aquell autor, la solució de secretina entrava al torrent circulatori per una vena gàstrica. DJENAB, influenciat per les idees del seu mestre, ha acceptat categòricament que la secretina, en travessar el fetge i el teixit muscular experimenta una acció frenadora que serveix per protegir el pàncreas d'una excessiva i violenta excitació química que—segons l'escola de Berlín—tindria lloc a cada digestió. DJENAB³¹, en efecte, havia observat que algunes solucions de secretina que es manifesten actives per via safena, no ho són si hom les injecta per l'artèria femoral o per la vena porta. DJENAB s'explica aquest fet suposant que l'activitat de la secretina experimenta una minva en travessar els capillars intra-hepàtics i musculars. Aquest autor insisteix darrerament³² en aquest mateix sentit; i suposa que el parenquima hepàtic i els teixits perifèrics actuen, possiblement, com a subministradors adequats de la secretina que es magatzema en ells a mida que, amb la sang de procedència intestinal, els arriba, en forma d'allau i discontinuament, aquesta hormona, formada o despresada del duodèn i del jejú cada vegada que la mucosa d'aquest tram de budell rep la glopada àcida procedent de l'atri pilòric, i sempre que el torrent quilífer, que arrossega secretines alimentícies, fa el seu desguàs a la circulació venosa.

HALLIBURTON i SOUZA creuen que no cal suposar la intervenció del fetge per a explicar la minva de l'activitat secretínica suposada per DJENAB i altres, car si hom observa una secreció menor amb la mateixa secretina injectada per via portal en comparança a la injectada per via jugular, això pot explicar-se si es recorda que la trajectòria a seguir en el primer cas exigeix una major dil·lució abans d'arribar al pàncreas.

DEUEL i COWGILL³³ han intervingut, també, en aquesta brega. Llur intervenció han pretès interpretar-la com un aclariment del perquè de les observacions de DJENAB; DEUEL i COWGILL han procedit a la mesuració sistemàtica del temps de latència comprès entre la injecció d'un mateix prepa-

³¹ DJENAB, K.: *Berlin. klin. Wochr.* 1917. Vol. 54, pàg. 624.

³² DJENAB, K.: *Annales de Médecine.* París, 1925. Vol. 12, pàg. 475.

³³ DEUEL, H. J. i COWGILL, George R.: "A comparison of the Paths of absorption with respect to the action of secretin upon the pancreas". *XI International Congress of Physiol.* 1923. Edimburg.

rat de secretina i la resposta del pàncreas del gos portador de fistula temporal. Les altres vies d'injecció utilitzades per aquests fisiòlegs són la vena femoral d'una banda, l'artèria femoral de l'altra, i la vena esplènica. La comparació de les xifres obtingudes d'aquesta manera posa de relleu que, sense existir un marcat retard de la resposta secretora observable a seguit de la injecció per l'artèria femoral, la intensitat de la secreció pancreàtica és menor (talment com si la secretina hagués experimentat una dil·lució) que la que s'obté a seguit de la injecció practicada dins de la vena de l'altre costat. De les xifres de DEUEL i COWGILL també es desprèn que quan la injecció va directament a la circulació portal per la vena esplènica, la secreció pancreàtica és marcadament menor que en el cas de la vena femoral i es produeix amb un notable retard.

DEUEL i COWGILL s'expliquen àdhuc la possibilitat que DJENAB arribi a recollir per via portal resultats francament negatius, considerant que el fisiòleg turc, per comptes de servir-se de preparacions riques de secretina, fetes amb la tècnica de BAYLISS-STARLING, injecta macerats pobres, obtinguts per mitjà de solucions de clorur sòdic.

* * *

Després de meditar els treballs reportats a partir de les descobertes de BICKEL i els seus deixebles, ningú que tingui un xic desenvolupat el sentit de la crítica, no gosarà declarar-se en possessió d'un concepte clar de ço que en la fisiologia de la secreció gàstrica i pancreàtica pot considerar-se funció de la secretina duodeno-jejunal i de ço que pugui ésser tributari de les secretines alimentícies. Manquen les proves objectives que transformin en veritat experimental les teories suggestives de l'escola berlinesa. Per tant, ara com ara, mentre esperem els resultats que poden derivar de les nostres experiències en curs i de la continuació de les dèls que, com nosaltres, s'interessen en aquest tema, posem punt final a aquest reportatge.

LEANDRE CERVERA