

Sessió científica del dia 7 de maig de 1934

PRESIDENCIA DEL DR. PI SUÑER

## Sobre el paper de les càpsules suprarenal en el metabolisme dels glúcids.

pel Dr. ROSEND CARRASCO

*Glucosúria i hiper glucèmia adrenalíniques.* — Blum descobrí, l'any 1901 (6 i 7), que la injecció d'extrets suprarenals provoca glucosúria. Poc després Metzger (39) veié que aquesta injecció determina hiper glucèmia i Bouchard i Claude (9) obtingueren els mateixos resultats amb injeccions d'adrenalina.

*Acció glucogenolítica de l'adrenalina damunt el fetge.* — Doyon i Kareff (25 i 26) veieren que la injecció d'adrenalina és seguida d'una minva important de glucogen hepàtic. Velich (51) trobà, l'any 1906, que en animals hepatectomitzats, la injecció d'adrenalina no dóna pas lloc a glucosúria. Després d'aquests treballs fonamentals, els fets demostrats per ells foren repetidament confirmats per nombrosos autors i hom considerà sòlidament establerta la doctrina segons la qual l'ingrés d'adrenalina a la sang dóna lloc a una descàrrega de glucogen hepàtic que és causa d'hiper glucèmia i aquesta és causa de glucosúria.

L'any 1909, Pollak (44) observà que, en determinades condicions, la injecció d'adrenalina a animals en inanició pot donar lloc no pas a una minva, sinó a un augment de glucogen hepàtic. Aquest fet, que en aquell moment semblava paradoxal i encara pot semblar-ho ara, fou confirmat després per diferents autors.

*Acció de l'adrenalina damunt el glucogen muscular i l'àcid làctic muscular i hemàtic.* — Molt recentment ha estat demostrat que l'ingrés d'adrenalina a la sang dóna lloc a una minva del glucogen muscular (Cori, 23), i al mateix temps a un augment de l'àcid làctic muscular (Cori, 23), i del de la sang (Tolstoi, Loebel, Levine i Richardson, 50, i Cori, 22).

*Acció glucogenogènica de l'adrenalina damunt el fetge.* — Des de l'any 1904 hi ha motius per suposar que el fetge pot transformar àcid làctic en glucogen (Embden (29). Recentment Pi Suñer, Bayo i J. Folch i Pi (43)

han demostrat que, efectivament, el teixit hepàtic pot sintetitzar glucogen a partir d'àcid làctic. Un balanç acurat de tots els fets suara considerats, seguits a intervals curts de temps, ha permès a Cori i Cori (24) d'establir que l'efecte immediat de la injecció d'adrenalina damunt el fetge és sempre una minva de glucogen hepàtic: però que aquesta minva és seguida d'un augment que pot arribar a xifres més altes que les originals, al mateix temps que l'efecte immediat damunt el múscul és una minva de glucogen amb augment d'ester hexosafosfòric i d'àcid làctic, i l'efecte damunt la sang, demés de la hiperglucèmia és un augment immediat de l'àcid làctic, que després minva fins a la xifra original. Sembla que tots aquests fets poden lligar-se admetent que l'adrenalina, de moment dóna lloc a glucogenolisi, tant al fetge com als músculs, i que la glucogenolisi muscular dóna lloc a la formació d'àcid làctic, el qual, en part, si no totalment, passa a la sang, que el porta al fetge, on és transformat en glucogen.

*Mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica.*— Els fets i llur interpretació darrerament esmentats donen nova llum sobre el mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica. Ja ha estat dit que en l'animal hepatectomitzat l'adrenalina no produeix glucosúria. Bollman, Mann i Magath (8) han establert recentment que, en l'absència de fetge, l'adrenalina no produeix hiperglucèmia. Però en animals normals, amb fetge sa, encara que el glucogen hepàtic sigui molt baix, per exemple després d'un dejuni prou llarg, la injecció d'adrenalina determina hiperglucèmia. D'altra banda, àdhuc quan el fetge és ric en glucogen, la quantitat de glucogen hepàtic existent en administrar-se l'adrenalina no és pas suficient per a explicar la hiperglucèmia que en resulta. La glucosa que passa a la sang com a efecte d'una injecció d'adrenalina, directament, procedeix tota del glucogen hepàtic, però en part no de glucogen preformat en el fetge, sinó de glucogen hepàtic neo-format a despeses de l'àcid làctic que hi arriba procedent de la glucogenolisi muscular determinada per la mateixa adrenalina.

*Possible paper de l'adrenalina, pertorbador de l'oxidació de la glucosa als teixits.* — Cori (21) ha posat de manifest que moltes vegades la hiperglucèmia adrenalínica sembla que no pugui pas ésser totalment explicada per la suma total del glucogen que desapareix del fetge i dels músculs, si el consum de glucosa per l'organisme es manté al seu ritme habitual, i això és un motiu per suposar que, si no sempre, almenys en algunes circumstàncies, l'ingrés d'adrenalina a la sang pugui ésser causa de minva del consum normal de glucosa pels teixits. Recentment Colwel i Bright (19) han obtingut resultats experimentals que d'una manera encara més directa semblen demostrar que l'adrenalina, almenys quan arriba als teixits a una certa concentració, fa minvar i pot arribar a deturar l'oxidació de la glucosa.

En el mateix sentit parla el fet establert per Hagedorn (31) que en la hiperglucèmia adrenalínica no es produeix pas la diferència entre les xifres arterial i venosa d'un moment donat que s'observa en la hiperglucèmia produïda en l'organisme sa per la ingestió de glucosa. Aquesta diferència normal és en el sentit d'ésser més alta la xifra arterial que la venosa, i és deguda a la retenció de glucosa per part dels teixits, de manera que l'ab-

sència d'aquesta diferència en la hiperglucèmia adrenalínica fa pensar que els teixits, sota l'acció de l'adrenalina, no poden retenir ni aprofitar la glucosa que els porta la sang amb la mateixa rapidesa que en altres circumstàncies. Aquest fet ha estat confirmat per diferents autors i entre d'altres, per Carrasco i Formiguera i Bieto (16), els quals, d'altra banda, han trobat que si l'adrenalina és injectada dins una vena mesaraica, de manera que actui damunt el fetge molt més directament que no pas damunt els altres teixits, es produeix hiperglucèmia amb xifres arterials més altes que les venoses.

Cal fer present que tots els arguments que acabo de presentar en pro de la tesi d'una acció de l'adrenalina pertorbadora de l'oxidació de la glucosa als teixits no estan pas lliures de crítica, que pot llevar-los molta part de llur valor, de manera que aquest punt, ara com ara, no pot considerar-se com a resolt.

*Possible acció de l'adrenalina excitadora de la secreció d'insulina.* — Zunz i La Barre (54) han observat alguns fets que interpreten en el sentit que l'adrenalina pot constituir un estímul específic per a la secreció pancreàtica d'insulina, independentment de l'acció que pot exercir en aquest sentit la hiperglucèmia adrenalínica. Crec que aquesta interpretació, per a ésser admesa, necessita una confirmació experimental més àmplia.

*Mecanismes fisiològics d'ingrés d'adrenalina endògena a la sang.* — Com és ben conegut, Claude Bernard demostrà que la puntura del quart ventricle provoca glucosúria (4) i arribà a la conclusió que l'excitació central provocada per aquesta intervenció és tramesa per la medulla i peis esplàncnics (5). Aquest punt fou sòlidament establert per Eckhard (23) i confirmat per altres autors. Stewart, Rogoff i Gibson demostraren (49) que l'excitació dels nervis esplàncnics dóna lloc a una descàrrega d'adrenalina. Després d'una llarga sèrie d'investigacions de diferents autors, de resultats molt sovint contradictoris, treballs d'Houssay i Cervera l'any 1920 (32) i de mi mateix l'any 1922 (14), demostraren d'una manera inatacable que la puntura del quart ventricle dóna lloc a una descàrrega d'adrenalina.

Cannon i Carrasco Formiguera (12) demostraren d'una manera definitiva que l'excitació de nervis sensitius dóna lloc, per via reflexa, a una descàrrega d'adrenalina.

Cannon, Mc Iver i Bliss (13) i després Houssay, Lewis i Molinelli (34) demostraren que la hipoglucèmia provocada per la insulina determina una descàrrega d'adrenalina, la qual, pels seus efectes mobilitzadors de glucosa, constitueix un mecanisme de defensa de l'organisme contra la hipoglucèmia.

*Paper de l'adrenalina endògena en el metabolisme de la glucosa.* — No ha estat donada una prova directa indiscutible que l'adrenalina posada a circulació per l'excitació del centre bulbar de Claude Bernard o de qualsevol punt de la via medullo-esplàncnica que uneix aquest centre amb la medulla suprarenal sigui ella sola suficient per a produir hiperglucèmia, però ha estat sòlidament establert, d'una banda, que en animals normals, l'excitació de nervis sensitius, que hem vist que dóna lloc a una descàrrega d'adrenalina, és causa d'hiperglucèmia i, d'altra banda, que

en animals en els quals s'ha fet impossible una descàrrega adrenal, tot restant conservada la funció cortical, aquesta excitació dels nervis sensitius, o bé no dóna lloc a hiperglucèmia o bé provoca una hiperglucèmia d'intensitat molt més petita que la que un estímul igual provocaria en un animal normal (Griffith (30). Això demostra, si més no, que l'adrenalina posada en circulació per excitació nerviosa perifèrica juga un paper important en la producció d'hiperglucèmia que resulta d'aquesta excitació nerviosa per via reflexa. És natural de pensar, i avui és admès d'una manera gairebé unànime, que sempre que, per la influència d'un agent qualsevol, es produeixen conjuntament descàrrega adrenal i hiperglucèmia, l'adrenalina ingressada així al torrent circulatori juga un paper important en la producció de la hiperglucèmia. Sembla igualment segur que, almenys en alguns casos, l'estímul nerviós que arriba directament al fetge per via esplàncica, com a resultat de l'excitació de qualsevol punt perifèric, aferent, central o eferent, pot ésser causa d'hiperglucèmia, independentment de l'adrenalina que pugui ésser segregada al mateix temps.

*Paper de l'adrenalina en la defensa contra la hipoglucèmia.* — Lewis (36) trobà que rates suprarenoprives són molt més sensibles a la insulina que les normals. Aquest resultat ha estat confirmat per nombrosos autors en diferents espècies animals i tant en el sentit d'un descens més intens i una recuperació més tardana de la glucèmia com en el sentit d'una mortalitat més gran. A més Cannon, Mc Iver i Bliss (13) i després Lewis i Magenta (37) demostraren, i ha estat confirmat per diferents autors, i en diferents espècies, que aquesta major sensibilitat a la insulina es presenta en animals posats en situació de no poder segregat adrenalina o bé totalment privats de teixit medullar, amb conservació d'almenys l'escorça d'un costat, de manera que és indubtable que la major sensibilitat a la insulina dels animals adrenalectomitzats depèn precisament de l'absència de la funció adrenal i no pas de la manca de funció cortical.

*Hipoglucèmia per insuficiència suprarenal.* — L'any 1908 Porges (45) veié que en el gos l'extirpació total de la suprarenals dóna lloc a una minva progressiva del nivell de la glucèmia, que pot arribar a xifres força baixes. Aquest fet ha estat àmpliament confirmat per diferents autors i entre d'altres per mi mateix (15) i també ha estat demostrat en altres espècies animals, i s'ha vist que només es produeix, almenys amb una intensitat ben apreciable, quan la suprarenalectomia acaba per determinar la mort de l'animal, és a dir, quan no hi ha càpsules suprarenals accessòries amb teixit cortical que permetin a l'animal de viure bé després de l'extirpació de les dues suprarenals principals, la qual cosa succeeix amb la gairebé totalitat de les rates i amb un tant per cent considerable de conills.

Adhuc en els animals sense suprarenals accessòrics, com són els gossos i la generalitat dels gats, quan l'extirpació de les suprarenals es practica amb el mínim possible de xoc operatori, de manera que els animals de moment es refan bé de l'operació i sobreviuen més de vint-i-quatre hores, la hipoglucèmia no és pas immediata, sinó que triga hores i de vegades dies a produir-se. Si els animals queden molt xocats després de l'operació, generalment la hipoglucèmia es produeix molt ràpidament.

*La hipoglucèmia de la insuficiència suprarenal és independent de la*

*manca de funció medullar i depèn de la manca de funció cortical.* — Aquesta hipoglucèmia mai no es produeix com a resultat d'intervencions que deixin intacta o poc afectada la funció cortical i facin fisiològicament impossible la funció medullar; per exemple, la denervació total de les dues suprarenals o l'extirpació d'una suprarenal i denervació o bé extirpació del teixit medullar de l'altre.

En experiments encara inèdits realitzats en col·laboració amb Domènec Alsina i Josefina Latorre he vist que, en gossos, si després de la suprarenalectomia es manté l'animal viu i en bon estat general mitjançant l'administració d'extret actiu d'escorça suprarenal, la glucèmia es manté normal; però, si després hom suspèn l'administració d'extret cortical, en produir-se les primeres manifestacions fàcilment apreciables d'insuficiència suprarenal, com són anorèxia i minva de l'activitat espontània de l'animal, es produeix també hipoglucèmia, cosa que demostra que aquesta hipoglucèmia és resultat de l'absència de funció, independentment del xoc operatori.

*Manca d'acció de l'adrenalina damunt la glucèmia en la insuficiència suprarenal total.* — A desgrat de la força, que jo crec decisiva dels fets que acabo d'exposar, alguns autors consideren la hipoglucèmia dels animals privats de suprarenals com una prova d'un pretès paper de la funció medullar que consideren indispensable per al manteniment de la glucèmia normal i per a la producció d'hiperglucèmies endògenes. Si això fos cert, a part que deixarien de produir-se els fets esmentats darrerament, que, de fet, es produeixen, és evident que la injecció d'adrenalina a animals privats de suprarenals determinaria una normalització de la glucèmia baixa i podria produir hiperglucèmia. Britton i Silvette (10) i Viale (52) han demostrat que dosis d'adrenalina que en animals normals produeixen hiperglucèmia, injectades a animals privats de suprarenals no en produeixen pas i ni tan sols normalitzen la glucèmia baixa. Aquests fets han estat comprovats per mi mateix (15), no tan sols en gossos amb insuficiència suprarenal un o dos dies després de completar l'extirpació de les càpsules, sinó també en experiments encara inèdits, en casos d'insuficiència suprarenal encara poc avançada produïda per la suspensió de les injeccions d'extret cortical en gossos que, després de la descapsulació, s'han refet i han estat conservats en bon estat durant alguns dies mitjançant l'administració d'aquest extret.

Contràriament als resultats suara esmentats, Banting i Gairns (3) i després altres autors sostenen que la injecció d'adrenalina en gossos suprarenectomitzats determina hiperglucèmia. És possible que la contradicció sigui tan sols aparent. Alguns d'aquests autors, per exemple Zwemer i Sullivan (55) han treballat amb gats i amb dosis molt elevades d'adrenalina. Llurs resultats poden demostrar que d'aquesta manera pot produir-se hiperglucèmia en animals amb insuficiència suprarenal, però no contradiuen pas el fet que dosis més baixes, però àmpliament suficients per a produir hiperglucèmia en animals normals, no produeixen aquest efecte en els decapsulats i ni tan sols poden normalitzar-los la glucèmia baixa.

Altres autors que han obtingut hiperglucèmia adrenalínica han treballat en un moment que llurs animals, per bé que privats ja anatòmica-

ment de càpsules suprarenals, no presentaven encara una veritable insuficiència cortico-suprarenal. Cal tenir en compte que, tant els efectes beneficiosos de l'extret d'escorça en animals decapsulats com els efectes nocius de la privació de funció cortical, s'estableixen amb una certa lentitud. Ara com ara els meus resultats experimentals, que coincideixen, com hem vist, amb els d'altres autors, em fan tenir el convenciment que en un animal, almenys en un gos, amb insuficiència cortico-suprarenal, àdhuc quan l'estat general és encara força satisfactori i descartada tota influència de xoc operatori, l'adrenalina, a dosis fins de 0,05 miligramms per quilo, que són ja força importants, ni produeix hiperglucèmia ni normalitza la glucèmia, ja reduïda pel fet de la insuficiència cortico-suprarenal. Això és una nova prova que la hipoglucèmia de la insuficiència suprarenal no és pas deguda a l'absència de funció medullar, sinó que depèn de l'absència de funció cortical, i això és comprovat pel fet demostrat per Britton i Silvette (10), que la injecció d'extret actiu d'escorça suprarenal normalitza la glucèmia baixa dels gats privats de suprarenals. Aquests autors han vist, a més, que l'extret cortico-suprarenal pot produir lleugeres hiperglucèmies tant en animals privats de suprarenals com en animals normals.

*Diabetis pancreàtica i insuficiència suprarenal.* — Viale, l'any 1930 (52), va veure que en animals privats de càpsules suprarenals no tan sols no produeix hiperglucèmia l'adrenalina, sinó que tampoc no en produeix la pancreatectomia total i que si l'extirpació total de les suprarenals es practica en gossos prèviament fets diabètics per pancreatectomia total, la hiperglucèmia minva ràpidament i aviat arriba a produir-se una veritable hipoglucèmia. Aquests resultats, que si fossin plenament confirmats tindrien, a jutj meu, una significació molt important, han estat contradïts per d'altres autors i principalment pels de Lewis i Turcatti (38). Aquests autors demostren d'una manera incontestable que animals amb insuficiència cortico-suprarenal poden presentar hiperglucèmia endògena i àdhuc molt alta i sostinguda per efecte de la pancreatectomia, de manera que és insostenible la conclusió que caldria treure dels resultats de Viale, segons la qual la insuficiència cortico-suprarenal faria impossible la hiperglucèmia diabètica. De totes maneres alguns dels resultats de Lewis i Turcatti (38) donen la impressió que la insuficiència suprarenal pot donar lloc a alguna dificultat per a la mobilització de glucosa en animals diabètics per pancreatectomia total. Crec que aquest problema és mereixedor d'un estudi més ample.

Collazo afirma (20) que un adissonià no pot ésser diabètic. A la llum dels fets experimentats que acabem de considerar, res no s'oposa que un adissonià, malalt amb una insuficiència suprarenal, però fins molt poc abans de la mort no pas amb una manca absoluta de funció cortical, sigui al mateix temps diabètic. D'altra banda hi ha registrades diferents observacions clíniques absolutament fidedignes de diabetis en adissonians, entre les quals puc esmentar casos de West i de Montgomery, reportats per Allén (1).

*Crítica de la doctrina de Zuelzer sobre el paper de l'adrenalina en la diabetis pancreàtica.* — Actualment, amb la sola excepció de Ciminata (18), tots els experimentadors que s'han ocupat de la matèria recentment estan d'acord a admetre que la manca de funció medullar de les suprarenals

no modifica poc ni molt la producció de la hiperglucèmia espontània de la diabetis per pancreatectomia. Aquest fet fou demostrat per primera vegada d'una manera indiscutible per Houssay i Lewis (33) i ha estat confirmat, entre d'altres, per mi mateix amb Puche (17). Actualment està fora de dubte que no pot pas sostenir-se la doctrina de Zuelzer (53) sobre l'antagonisme absolut entre la funció medullar de les suprarenals i la funció endocrina del pàncreas, una doctrina que ha tingut molta acceptació entre els clínics, alguns dels quals encara la sostenen. Segons aquesta doctrina, tal com l'exposen, per exemple, Simarro i Corachan (48), l'adrenalina juga un paper essencial en la producció d'hiperglucèmia espontània en la diabetis pancreàtica clínica o experimental, en la qual una pretesa acció hiperglucemiant constant de l'adrenalinèmia habitual no seria degudament compensada per una acció contrària de la insulina. A la llum dels nostres coneixements actuals és segur que l'adrenalinèmia habitual no juga cap paper en la producció i manteniment de la hiperglucèmia diabètica espontània, per bé que, com ja hem vist, en un moment donat, una descàrrega d'adrenalina pot ésser causa d'augment del nivell de la glucèmia en un subjecte o animal diabètics. Si la insuficiència suprarenal total representa un obstacle més o menys important per a la producció diabètica espontània, es tracta d'un efecte de la manca de funció cortical.

*La glucèmia en la malaltia d'Adisson. Paper de la insuficiència cortical.* — Des que Porgues (46) va veure-ho l'any 1909, tots els clínics estan d'acord que en la malaltia d'Adisson és freqüent, per bé que no absolutament constant, la hipoglucèmia en dejú. Aquest fet, que també ha estat i és encara presentat ara com una prova d'un paper constant de l'adrenalinèmia habitual en el manteniment del nivell normal de la glucèmia, és evident, a la llum dels fets experimentals suara estudiats, que no té res a veure amb una insuficiència adrenalínica i que és una conseqüència de la insuficiència cortical. Aquesta hipoglucèmia dels adissonians, quan existeix, és corregida per la injecció d'extret cortical actiu.

Marañón i altres autors han descrit una sensibilitat exagerada dels adissonians a la insulina. El fet és cert en molts casos, però no és pas constant. Quan es presenta pot ésser degut, almenys en part, a insuficiència de la secreció d'adrenalina; però, en part, també pot ésser degut a la manca d'una quantitat suficient de glucogen hepàtic, que veurem tot seguit que és un dels efectes de la insuficiència de la funció cortical.

*El glucogen hepàtic i muscular en la insuficiència cortico-suprarenal.* — Porgues (47) va trobar, i altres autors ho han confirmat, que l'extirpació total de les càpsules suprarenals dóna lloc a una minva considerable del glucogen hepàtic, i que la injecció de glucosa, quan la insuficiència suprarenal està ben establerta, no dóna pas lloc a un augment de glucogen del fetge. Leloir (35) en alguns gossos decapsulats 48 hores abans ha trobat un augment molt petit després de la injecció de glucosa i en d'altres no ha trobat gens d'augment. Britton i Silvette (10) han vist, i altres autors han confirmat, que animals decapsulats injectats amb extret actiu d'escorça suprarenal tenen xifres de glucogen hepàtic normals i àdhuc particularment altes i que sembla que la injecció d'extret cortical també pot donar lloc a xifres de glucogen hepàtic excepcionalment altes en animals normals.

La insuficiència cortical per extirpació de les càpsules suprarenals també dona lloc a una minva del glucogen muscular, però les xifres d'aquest són força més pròximes a les normals que les del glucogen hepàtic. Leloir (35) ha vist que, quan la insuficiència suprarenal és ja indubtable, els músculs ni poden sintetitzar glucosa després d'una injecció de glucosa ni poden recuperar amb el repòs el glucogen que perden per efecte del treball; que aquest darrer trastorn molt sovint ja es manifesta quan encara no hi ha altres símptomes d'insuficiència cortical, i que totes aquestes alteracions del metabolisme del glucogen muscular es corregeixen amb la injecció d'extrets actius d'escorça suprarenal, la qual, com en el cas del fetge, pot donar lloc a xifres de glucogen muscular excepcionalment altes.

*L'àcid làctic muscular i de la sang en la insuficiència suprarenal.* — Diferents autors han estudiat l'àcid làctic muscular d'animals decapsulats en repòs i després d'un període d'activitat muscular. Fins ara els resultats obtinguts han estat extremadament discordants. En els treballs més recents dels quals tinc notícia, Arvay i Lengyel (2) i Ochoa i Grande (40) han trobat xifres anormalment baixes d'àcid làctic muscular en animals privats de suprarenals en diferents condicions i concretament durant i immediatament després de la contracció. També són discordants els resultats assolits per diferents autors referents a la lactacidèmia. Potser la major part dels investigadors han trobat més aviat xifres altes en la sang en dejú i en repòs. En alguns experiments inèdits de J. Folch i Pi i Carrasco Formiguera amb gossos decapsulats hem trobat en general xifres altes en les condicions esmentades i elevacions anormalment baixes després de la injecció d'adrenalina, però els nostres experiments no són encara prou nombrosos ni de resultats prou uniformes per a bastir-hi conclusions sòlides.

*Resum dels nostres coneixements relatius a l'acció de l'adrenalina damunt el metabolisme dels glúcids.* — Quan arriba adrenalina a la sang a concentració i velocitat suficients determina: primer, a nivell dels músculs; a) glucogenòlisi; b) augment de l'àcid làctic, conseqüència de la glucogenòlisi. Segon: A nivell del fetge, a) glucogenòlisi; b) de vegades, passat algun temps, glucogenogènesi. Tercer: A nivell de la sang, a) hiperlactacidèmia, resultat de la glucogenòlisi muscular i probable punt de partida de glucogenogènesi hepàtica; b) hiperglucèmia, resultat immediat de la glucogenòlisi hepàtica, probablement, en part, resultat indirecte de la glucogenòlisi muscular, i possiblement, també en part, resultat d'una acció de l'adrenalina perturbadora de l'oxidació de la glucosa en els teixits. Quart: Finalment, glucosúria, resultat de la hiperglucèmia.

No sabem amb certesa, per bé que hi ha alguns motius per creure-ho: primer, que l'adrenalina, a nivell dels teixits, pugui destorbar en major o menor grau l'oxidació de la glucosa; segon, que l'adrenalina pugui constituir un estímul excitador de la secreció pancreàtica d'insulina.

*Resum dels nostres coneixements sobre el paper de l'adrenalina endògena en el metabolisme dels glúcids.* — Primer: Quan es produeix una hipoglucèmia, o almenys, concretament una hipoglucèmia insulínica, automàticament té lloc una descàrrega d'adrenalina que mobilitza glucosa i d'aquesta manera contribueix a la normalització de la glucèmia. En conseqüència, la secreció d'adrenalina juga un paper molt important en el



mecanisme de defensa de l'organisme contra la hipoglucèmia. Segon: Qualsevol agent que doni lloc a una excitació d'origen central o reflex dels nervis esplàncics, dona lloc a una descàrrega d'adrenalina, que pot ésser causa, o pot contribuir a la producció d'una hiperglucèmia o almenys a una mobilització de glucosa. Aquestes hiperglucèmies o mobilitzacions de glucosa generalment són beneficioses per a l'organisme, d'acord amb la teoria de Cannon (11), sobre el paper de l'adrenalina. Així, en els casos on l'organisme necessita cremar en un moment donat una quantitat extraordinària de glucosa per tal de realitzar un esforç físic així mateix extraordinari, per exemple per tal de fugir d'un perill o de lluitar contra un enemic. La defensa contra la hipoglucèmia constitueix un cas concret d'aquestes mobilitzacions de glucosa profitoses per a l'organisme realitzades per mitjà de la secreció d'adrenalina, d'origen reflex. Un cas concret de la defensa contra la hipoglucèmia és la producció de reflexos hiperglucèmies per fam local, descrits per Pi Suñer i els seus col·laboradors, entre els quals he tingut l'honor de comptar-me (42). En l'acció hiperglucèmia d'aquests reflexos probablement l'adrenalina hi juga un paper, almenys coadjuvant. És probable que aquests reflexos hiperglucèmies, i amb ells l'adrenalina, juguin un paper en el manteniment habitual del nivell normal de la glucèmia, per bé que, en aquest sentit, la intervenció de l'adrenalina no és pas essencial.

Algunes vegades la hiperglucèmia per secreció d'adrenalina pot jugar un paper perjudicial, particularment si està pertorbat el mecanisme de defensa contra la hiperglucèmia. Així, en un subjecte diabètic moltes vegades una excitació del simpàtic, que pot ésser deguda a una emoció o a un dolor físic, serà causa d'una secreció d'adrenalina que donarà lloc a una hiperglucèmia patològica o a l'augment de la hiperglucèmia ja existent. L'adrenalina no juga, però, cap paper essencial en la producció d'hiperglucèmia espontània en la diabetis.

*Resum dels nostres coneixements relatius a l'acció de l'extret cortical damunt el metabolisme dels glúcids.* — La injecció d'extret cortical actiu: Primer: En animals normals, pot donar lloc a una hiperglucèmia poc intensa però indubtable i a xifres excepcionalment altes de glucogen al fetge i als músculs, tant en animals privats d'aliment i no sotmesos a l'acció de cap agent especial, com després de l'administració de glucosa o, en el múscul, després d'un període de repòs consecutiu a un treball. Segon: En animals privats de suprarenals, evita o fa desaparèixer la hipoglucèmia, que és una de les característiques de la insuficiència suprarenal, i així mateix conserva o fa normal i de vegades superior a la normal la concentració del glucogen hepàtic i muscular en diferents circumstàncies en les quals la insuficiència suprarenal es manifesta per xifres de glucogen anormalment baixes.

*Resum dels nostres coneixements relatius al paper de la funció de l'escorça suprarenal en el metabolisme dels glúcids* — Si manca la funció cortical de la suprarenal, es fa molt difícil o lenta i potser se suspèn la formació de glucogen al fetge i als músculs. Com a conseqüència d'aquest trastorn de la glucogenogènesi hepàtica, es fa impossible de substituir oportunament la glucosa que desapareix de la sang i en resulta hipoglucèmia,

i, en general, es fa més o menys difícil o impossible de posar glucosa en circulació com a resposta a diferents estímuls que en altres circumstàncies donen lloc a glucogenòlisi, i així, per exemple, manca o està molt minvada la hiperglucèmia adrenalínica i àdhuc pot minvar o desaparèixer totalment la hiperglucèmia espontània de la diabetis per pancreatòmia total. Com a conseqüència del trastorn de la glucogenogènesi muscular, són pertorbats tots els processos químics i mecànics que depenen més o menys estretament de la síntesi de glucogen a múscul després de la glucogenòlisi i glucòlisi determinades per la contracció muscular. Tots aquests trastorns, determinats per la manca de funció cortical, hem vist que són corregits per la injecció d'extrets actius d'escorça suprarenal. En conseqüència, la funció cortical de les suprarenals juga un paper essencial en la funció glucogenogènica, tant del fetge com dels músculs. A través de la funció glucogenogènica del fetge, influeix la regulació de la glucèmia i fa possible el manteniment o restabliment del nivell de la glucèmia a desgrat del consum de glucosa i juga un paper en la producció de les hiperglucèmies endògenes, i, a través de la glucogenogènia en el múscul, influeix la funció mecànica del teixit muscular.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, F. M. — *Glycosuria and Diabetes*. Cambridge (U. S. A.), 1913, pàg. 853.
2. ARVAY, A. i LENGYEL, L. — *Biochem. Zeitschr.* 1931, vol. 239, pàgina 128.
3. BANTING, F. G. i GAIRNS, S. — *Amer. Journ. Physiol.* 1926, volum 77, pàg. 100.
4. BERNARD, CLAUDE. — *Leçons de Physiologie*. París, 1855, pàg. 289.
5. BERNARD, CLAUDE. — *Leçons sur le Diabète*. París, 1877, pàg. 371.
6. BLUM, F. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.* 1901, vol. 71.
7. BLUM, F. — *Pflüg. Arch. f. d. ges. Phys.* 1902, vol. 90, pàg. 617.
8. BOLLMANN, J. H., MANN, F. C. i MAGATH, T. B. — *Amer. Journ. Physiol.* 1925, vol. 76, pàg. 238.
9. BOUCHARD i CLAUDE. — *C. R. de l'Acad. des Scièn.* 1 desembre 1902.
10. BRITTON, S. W. i SILVETTE, H. — *Amer. Journ. Physiol.* 1932, volum 100, pàgs. 693 i 701.
11. CANNON, W. B. — *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. Nova-York i Londres, 1915, pàgs. 184 i següents.
12. CANNON, W. B. i CARRASCO-FORMIGUERA, R. — *Amer. Journ. Physiol.* — 1922, vol. 62, pàg. 215.
13. CANNON, W. B., MAC IVER, M. A., i BLISS, S. W. — *Amer. Journ. Physiol.* — 1924, vol. 69, pàg. 46.
14. CARRASCO-FORMIGUERA, R. — *Amer. Journ. Physiol.* 1922, volum 61, n.º 2.

15. CARRASCO-FORMIGUERA, R. — *Annal. Physiol. et Physicoch. biol.* 1933, vol. 9, pàg. 905.
16. CARRASCO-FORMIGUERA, R. i BIETO, E. — *C. R. Soc. Biol.* 1933, volum 93, pàg. 333.
17. CARRASCO-FORMIGUERA, R. i PUCHE, J. — *C. R. Soc. Biol.* 1931, volum 108, pàg. 171.
18. CIMINATA, A. — *Klin. Woch.* 1928, vol. 7, pàg. 189.
19. COLWEL, A. R. i BRIGHT, E. M. — *Amer. Journ. Physiol.* 1930, volum 92, pàg. 543.
20. COLLAZO, J. A., PUYAL, J. i TORRES, J. — *Arch. de Med. Cir. y Espec.* 1933, vol. 14, pàg. 632
21. CORI, C. F. — *Journ. Biol. Chem.* 1925, vol. 63, pàg. 253.
22. CORI, C. F. — *Physiol. Rev.* 1931, vol. 11, pàg. 143.
23. CORI, G. T. — *Amer. Journ. Physiol.* 1930, vol. 94, pàg. 557.
24. CORI, C. F. i CORI, G. T. — *Journ. Biol. Chem.* 1928, vol. 79, pàgina 321.
25. DOYON, M. i KAREFF, N. — *C. R. de la Soc. de Biol.* 1904, volum 56, pàgina 66.
26. DOYON, M., MOREL, i KAREFF, N. — *Journ. de Physiol. et de Path. génér.* 1905, vol. 7, pàg. 998.
27. ECKHARD. — *Beitr. z Anat. u Physiol.* 1896, vol. 4, pàg. 3.
28. EMBDEN, G. — *Arch. Intern. de Physiol.* 1904, vol. 2.
29. EMBDEN, G. — *Vine. Congrès Intern. de Physiol.* 1904, pàg. 77.
30. GRIFFITH, F. R. — *Amer. Journ. Physiol.* 1923, vol. 66, pàgina 618.
31. HAGEDORN, H. C. — *Physiol. Papers dedicated to Prof. A. Krogh (Festschrift). Copenhagen, 1926, pàg. 81.*
32. HOUSSAY, B. A. i CERVERA, L. — *C. R. Soc. Biol.* 1920, vol. 83, pàgina 1.281.
33. HOUSSAY, B. A. i LEWIS, J. T. — *C. R. Soc. Biol.* 1921, vol. 85, pàgina 1.212.
34. HOUSSAY, B. A., LEWIS, J. T. i MOLINELLI, E. A. — *C. R. Soc. Biol.* 1924, vol. 91, pàg. 1.011.
35. LELOIR, L. F. — *Suprarrenales y Metabolismo de los Hidratos de Carbono.* Tesis doctoral. Buenos Aires, 1934.
36. LEWIS, J. T. — *C. R. Soc. Biol.* 1923, vol. 89, pàg. 1.118.
37. LEWIS, J. T. i MAGENTA, M. A. — *C. R. Soc. Biol.* 1925, vol. 92, pàgina 821.
38. LEWIS, J. T. i TURCATTI, E. — *C. R. Soc. Biol.* 1933, vol. 114, pàgina 403.
39. METZGER. — *Münch Med. Wochenschr.* 1902, n.º 12, pàg. 478.
40. OCHOA, S. i GRANDE, F. — *Pflüg. Arch. f. d. ges. Phys.* 1933, vol. 231, pàg. 222.
41. PI SUNYER, A. — *Treballs de la Soc. de Biol.* 1922, volum 9, pàgina 41.
42. PI SUNYER, A. i CARRASCO FORMIGUERA, R. — *Treballs de la Societat de Biologia.* 1920-21, vol. 8, pàgs. 50 i 214.

43. PI SUNYER, BAYO C. i FOLCH PI, J. — Anales de la Soc. esp. de Física y Química. 1931, vol. 29, pàg. 560.
44. POLLAK, H. — Arch. exp. Path. u Pharm. 1909, volum 61, pàgina 166.
45. PORGES, O. — Wien. Klin. Wochenschr. 1908, vol. 21, pàg. 1.798.
46. PORGES, O. — Zeitschr. Klin. Med. 1909, vol. 69, pàg. 341.
47. PORGES, O. — Zeitschr. Klin. Med. 1910, vol. 70, pàg. 243.
48. SIMARRO, J. i CORACHÁN, M. — Rev. med. de Barcelona, 1930, volum 14, pàgina 513.
49. STEWARD, ROGOFF i GIBSON. — Journ. Pharm. a exp. Therap. 1916, vol. 8, pàg. 205.
50. TOLSTOI, E., LOEBEL, S., LEVINE, S. i RICHARDSON, H. B. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1924, vol. 21, pàg. 449.
51. VELICH, A. — Virchow's Arch. 1906, vol. 184, pàg. 345.
52. VIALE, G. — Accademia medica, 1930, n.º 15 (Comunicació a la «Reale Accademia medica di Genova», 20 febrer 1930).
53. ZULZER, G. — Berl. Klin. Wochenschr. 1907, pàg. 475.
54. ZUNZ i LA BARRE. — Arch. int. Physiol. 1927, vol. 29, pàg. 281.
55. ZWEMMER, R. L. i SULLIVAN, R. C. — Endocrinology, 1934, volum 18, pàgina 730.