

LA BIOQUÍMICA DELS HIDRATS DE CARBONI

pel doctor

CÉSAR PI-SUNYER I BAYO

Director dels Laboratoris Syntorgan
Mèxic

M'és molt grat d'ocupar-me d'aquest tema —al qual tantes hores de treball i d'estudi havia dedicat en altres temps— en el llibre resum de l'obra científica del meu pare i de la seva escola de Barcelona.

I amb més motiu, encara, perquè, un cop publicat, l'any 1939, a Montevideo, el seu llibre *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica* —basat en notes disperses, escrites un xic de pressa a Barcelona, durant la guerra—, veié que havia sortit a llum mancat d'unitat, amb llacunes i repeticions, i sense la bibliografia necessària, perduda en l'enrenou. Al llarg dels anys em proposà diverses vegades de col·laborar amb ell a redactar-lo de nou, donant-li la unitat i la coherència que li mancaven i posant-lo al dia en la bibliografia més recent, a publicar amb detall. Diverses circumstàncies, i no la menys important el fet d'haver-me jo apartat durant anys d'aquests estudis per tal de concentrar-me en d'altres treballs en aquells moments més peremptoris, feren que aquest projecte, que tanta il·lusió ens feia a tots dos, mai no fos dut a terme.

L'amable i honrosa distinció dels actuals dirigents de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, continuadora de la SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA (de la qual m'honoro d'haver estat el darrer secretari a la primera època) m'ha esperonat a redactar aquest curt resum —mort ell al meu costat, fa set mesos—, potser germen d'un altre de més llarg i més ambiciós. Així he omplert en aquestes vetllades el gran buit de la seva absència, i m'ha semblat, moltes estones, parlar amb ell sobre qüestions de què tant havíem tractat en hores més felices.

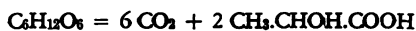
Abans d'entrar en el tema vull fer constar que per a la redacció d'aquest resum he tingut la sort de poder disposar, com a fonts de consulta, de totes les seves obres publicades arreu, més set volums recollint treballs seus dispersos, tot l'arxiu de tiratges a part que guardava a Caracas i portà després a Mèxic, i la col·lecció completa —setze volums— dels *Treballs* de l'estimada i enyorada SOCIETAT DE BIOLOGIA. En la bibliografia he anotat curosament tots els treballs al meu poder, d'August Pi i Sunyer i dels seus deixebles de Barcelona, dedicats a temes de bioquímica dels hidrats de carboni; però per no allargar-la massa —tenint en compte l'espai limitat de què dis-

posava en el llibre projectat— solament m'he referit als d'altres autors citant llurs noms i les dates. A més, aquests treballs es poden trobar citats detalladament en els diversos tractats de Bioquímica, i els nostres, malauradament, no gaires vegades.

I. TREBALLS PRELIMINARS

L'interès d'August Pi i Sunyer pel metabolisme intermediari dels glúcids, com dels altres temes més estrictaments fisiològics que havien d'ocupar-lo tot al llarg de la seva vida, començà molt aviat. Ja el 1900, en la seva tesi doctoral *La vida anaeròbia*,¹ ampliació d'un treball preliminar publicat dos anys abans,² en el qual estudia detalladament els mecanismes d'oxidació i de reducció en les cèl·lules i els teixits, en ocupar-se de les transposicions moleculars en els hidrats de carboni insisteix repetidament a diferenciar els dos camins de destrucció de la glucosa: l'aerobi, formant-se CO_2 i H_2O , i l'anaerobi produint alcohol etílic, segons que es tracti del llevat de cervesa alt o baix.

Aquest fet, amb molts d'altres que cita referents al metabolisme de pròtids i lípids, sosté que comproven la seva hipòtesi de la possible substitució, per adaptacions successives, de la vida amb aire per l'anaerobiosi. I ahhudeix també ja, repetidament, a la formació d'àcid làctic, especialment en la contracció muscular:



Més endavant, diu: «El fetge fabrica el glucogen en la seva funció reguladora de les molècules absorbides. Com que la glucosa en gran excés seria capaç de produir terribles danys a l'organisme, la recull la glàndula hepàtica per lliurar-la a poc a poc i en les quantitats regulars i necessàries». «El pas de glucogen a glucosa és un nou resultat d'hidròlisi i dóna lloc a energia despresada i aprofitada per l'organisme i potser, regionalment, per al sosteniment de la seva funció antitòxica. Els músculs també contenen glucogen, però hi exerceix funció exactament inversa a la del fetge. Aquest òrgan regula pel glucogen la quantitat de glucosa, i en el múscul hi és com de reserva, a punt de subvenir a les grans necessitats que puguin presentar-se de moment.» «La glucosa, que en quantitat normal circula amb la sang, desapareix: bé per transposició molecular, dividint-se en àcid làctic; bé per oxidació, passant per bon nombre d'intermediaris.» I encara: «En el complex gènere patològic de malalties nutritives que es distingeix per la irregular eliminació de la glucosa i la producció excessiva d'altres hidrocarbònats, cal distingir —al meu entendre— dos troncs. Formen el primer les

varietats de diabetis greu, filla de desmesurada destrucció, que ocasiona l'excessiva vivacitat de les oxidacions. El segon, les formes lleus, depenen de la manca d'oxigen actiu, sigui aquesta deguda a la disminució del poder del pàncreas (secretor d'oxidases), o a trastorns de regulació del fetge, que allibera en massa quantitats de glucogen, transformat en glucosa. En la diabetis de la primera classe sobrevé la demacració ràpida dels malalts i llur prompta mort; en les de la segona, la resistència és major i duren llarg temps».

Bé que sigui primordial per a establir les bases del nostre estudi, no volem estendren's més en l'anàlisi d'aquesta tesi doctoral, per tal com constitueix un altre capítol de la present obra. Però sí que, en conclusió, volem remarcar que August Pi i Sunyer, tot just en començar el segle, i joveníssim, introduïa així a la península els conceptes fonamentals de les oxidacions i les reduccions biològiques i de la bioquímica dels hidrats de carboni que, a partir de Lavoisier i després de Cl. Bernard, Pasteur, Gay Lussac, Liebig, Buchner, Hoppe-Seyler, etc., constituïen l'avantguarda dels coneixements d'aleshores; i n'extreia conclusions que havien d'informar totes les seves recerques posteriors, i visions sintètiques que molts d'altres investigadors confirmarien més tard.

En els anys immediatament posteriors sembla abandonar un xic aquests temes, absorbit en les recerques sobre la funció fixadora del fetge, l'antitòxia renal, i els mecanismes de la immunitat natural (aquests sota el guiatge del seu mestre, Ramon Turró), però el 1909, en col·laboració amb ell, publica diversos treballs sobre la diabetis experimental³ i la glucosúria per extirpació pancreàtica⁴, resumint els resultats de dues-centes pancreateomies totals en gossos, efectuades en els darrers quatre anys. Conclouen: «No tots els gossos despancreatitzats i sotmesos a règim alimentari proteic són glucosúrics, i ignorem per què uns ho són, i d'altres, no. Els gossos alimentats amb hidrats de carboni, sols o amb carn, són sempre glucosúrics. Tots els gossos pancreateomitzats, siguin o no glucosúrics, són sempre hiperazotúrics; i existeix com una mena d'oposició entre el contingut de nitrogen urinari i la quantitat de glucosa excretada. Podem afirmar que tots els gossos pancreateomitzats són *diabètics*, bé que no tots siguin *glucosúrics*».

El mateix any dona un Cours de Físico-química celular a la Universitat de Barcelona⁵ i publica, amb Rodrigo Lavín, la *Fisiologia General*.⁶ És interessant, avui, de veure l'extensió que dedica ja a l'estudi dels ferments (24 pàgines), a la química muscular (16 pàgines) i a la físico-química biològica (40 pàgines), avançant-se gairebé de mig segle al que ara és norma establerta.

El 1909 publica amb Gómez Ocaña una *Memòria* sobre el vuitè Congrés Internacional de Fisiologia, celebrat a Viena,⁷ i en allò que afecta el nostre tema, interessa d'assenyalar les extenses referències als treballs de

Fürth i Charnas sobre la determinació de l'àcid làctic (mètode que molts anys després, modificat, tant havíem d'emprar a l'Institut de Fisiologia); de Knoop, sobre la β -oxidació dels àcids; de Boruttau, sobre la fisiologia del glucogen i la patologia de la diabetis; de Reach, sobre la glucosúria per pancreotomia parcial; de Pitres, sobre el metabolisme dels hidrocarbonats en els adissonians, etc.

Simultàniament, en un treball sobre el règim dels diabètics,⁸ combat el clàssic de Bouchardat d'exclusió dels hidrats de carboni, i recomana d'efectuar sempre l'estudi del balanç nutritiu i de l'equilibri nitrogenat. Poc temps després publica, com a resum, el capítol «Diabetes sacarina y sacarurias», del *Manual de Medicina Interna* d'Hernando y Marañón.³⁷

A continuació, Pi i Sunyer es concentra especialment en els treballs sobre electrocardiografia, amb J. M. Bellido, i sobre les funcions renals i sol, el 1917 presenta una ponència al Segon Congrés de Metges de Llengua Catalana,⁹ també sobre el règim per als diabètics, en què estudia més detingudament el problema que set anys abans, i proposa tres tipus diferents de règim: *a*) pobre en hidrats de carboni; *b*) exempt d'aquests; i *c*) a base de verdures; i recorda que especialment cal subvenir a les necessitats energètiques de dos mil a tres mil calories, segons que el malalt descansi o treballi.

El 1918, Pi i Sunyer, amb diversos col·laboradors, emprèn sistemàticament l'estudi dels reflexos tròfics glucemians, com a confirmació parcial —al costat dels de la sensibilitat pulmonar i d'altres— de la teoria de la sensibilitat tròfica de Ramon Turró,^{10 11} que integraria després el mateix Pi i Sunyer en la seva doctrina dels mecanismes d'unitat funcional¹² i de correlació fisiològica¹³ exposada ja d'una manera global i sistemàtica als cursos de Buenos Aires i Montevideo (1919).

Així comencen al Laboratori de Fisiologia de Barcelona les sèries experimentals sobre diversos aspectes del metabolisme dels hidrats de carboni, que havien d'eixamplar-se i diferenciar-se cada dia més fins al 1939; i seguits alguns a l'Institut de Medicina Experimental de Caracas a partir del 1940. Per al millor estudi d'aquestes recerques intentarem d'agrupar-les en diversos apartats i, tot al possible, de ressenyar-les per ordre cronològic. Com que en d'altres capítols ja són estudiades algunes d'elles en els aspectes més purament fisiològics, ens hi referirem tan sols breument i intentant de destacar-ne el caire bioquímic, i ens estendrem, en canvi, en les que prendran més clarament aquest caràcter.

II. REFLEXOS TRÒFICS GLUCEMIANTS I FAM LOCAL

El 1919, Pi i Sunyer publicà dues notes sobre els reflexos glucemiants,^{17 18} indicant que la lligadura de l'aorta i cava inferior del gos produeix descàrrega de glucogen hepàtic i hiperglucèmia, sostenint la realitat de les relacions nervioses-reflexos tròfics glucemiants, i cercant-ne les vies centrípètes. Poc temps després, amb B. Houssay —és interessant d'assenyalar aquesta única col·laboració experimental amb el distingit fisiòleg de Buenos Aires, que havia d'ésser honorat anys després amb el Premi Nobel—, reporta una sèrie negativa d'experiments de lligadura, en què no s'observà hiperglucèmia (determinada pel mètode de Benedict);¹⁹ però posteriorment Pi i Sunyer publicà, amb Carrasco,²⁰ i sol,²¹ dues altres sèries positives en què s'observà molt més constant la disminució del glucogen hepàtic que no pas la hiperglucèmia.

El 1921, pensant Pi i Sunyer en la possible interferència dels anestèsics en la hiperglucèmia dels gossos sotmesos a lligadura, estudia amb Carrasco els efectes del cloral, morfina, uretà i cloralosa, i observa que els tres primers ocasionen hiperglucèmia, i que la cloralosa —si és pura i en solucions recents, com l'empren ells— és l'anestèsic que menys pertorba la normalitat de la regulació glucèmia.²³ També en col·laboració amb Carrasco, porta a terme una nova sèrie d'experiments de lligadura dels grans vasos abdominals —aquesta vegada en vint conills— en què confirmen les hiperglucèmies observades per Negrín i H. Guerra en aquests animals, de glucèmia més làbil que els gossos.²⁴

L'any següent, al Congrés d'Oporto de l'«Asociación Española para el Progreso de las Ciencias», Pi i Sunyer resumeix tots aquests estudis sobre la glucèmia i la fam local,²⁵ i encara ho fa de manera més extensa en la seva comunicació a la SOCIETAT DE BIOLOGIA sobre *Els reflexos tròfics glucemiants*.²⁶

El 1923 estudia amb Carrasco³¹ l'aparició d'hiperglucèmia per dilució sanguínia amb solucions salines lliures de glucosa; demostra que aquesta es troba sota el control del sistema nerviós, ja que deixa de presentar-se en tallar la via eferent; i creu que és deguda sobretot a excitació perifèrica, sense excloure una possible acció central. I en dos nous treballs de resum, Pi i Sunyer insisteix altra vegada sobre la doctrina de la sensibilitat interna i tròfica, i dels reflexos tròfics glucemiants.^{32 i 33}

El 1927, Bellido i Puche⁴¹ comproven els resultats de Pi i Sunyer en les lligadures conservant la inervació del membre bloquejat; obtenen hiperglucèmia passatgera de caràcter reflex, i veuen que la injecció d'insulina en un membre així bloquejat provoca en certs casos la mateixa hiperglucèmia,

amb què resulta difícil de separar ambdós efectes. Puche publica la seva tesi doctoral sobre *El sistema nerviós autònom en la regulació de la glucèmia*⁴² resumint els treballs de l'escola de Barcelona i els seus particulars, i mostrant la indubtable regulació pel sistema nerviós autònom del metabolisme dels hidrats de carboni influïent sobre tots els òrgans que participen principalment en la glucoregulació (fetge, suprarenals, pàncreas).

Poc temps després, Pi i Sunyer i Puche⁴³ comuniquen noves experiències en gossos, que comproven l'acció hiperglucèmica de l'hemorràgia, i es refereixen a treballs de La Paz, Corral, Puche, Houssay, Levine, Macleod, etcètera, que confirmen la teoria dels reflexos tròfics glucemians. Insistent, encara, Pi i Sunyer⁴⁴ intoxica gossos en dejú amb dosis submortalis de cianur sòdic, i observa hiperglucèmia i hiperlipèmia: seccionant ambdós esplàncics subsisteix aquesta i desapareix aquella, almenys la immediata.

El 1929, Puche estudia la influència de l'asfíxia sobre la glucèmia⁵¹ i observa que per excitació dels centres l'asfíxia determina un efecte hipoglucemiant, potser degut a increment de la funció endocrina del pàncreas, conduït pels nervis vagus. A les Jornades Mèdiques de Brusselles, Pi i Sunyer insisteix sobre la seva doctrina;⁵⁰ és indubtable l'existència d'un sistema de glucoregulació nerviosa, i existeixen tres mecanismes confluents de regulació metabòlica i funcional: cel·lular, químic i nerviós.

El 1933, ell mateix, completant estudis anteriors de Puche, efectua, amb Domènech-Alsina i Benaiges,⁸⁴ una nova sèrie experimental en gossos totalment decapitats, per tal d'eliminar tota influència nerviosa per via medullar simpàtica. El gos es defensa com en condicions normals davant la hiperglucèmia experimental quan li tallen una de les vies eferents reguladores de la glucèmia, i en tallar-li la restant, la regulació continua fent-se millor, si la decollació ha precedit la vagotomia, no pas a la inversa. El tronc, bé que no actuïn els centres nerviosos que regulen la glucèmia, és apte per a controlar-la; es corregeix la hiperglucèmia experimental i es normalitza la concentració de glucosa.

Dos anys més tard, Pi i Sunyer insisteix a les Jornades Mèdiques de Brusselles¹¹⁴ sobre el pas de les correlacions químiques a les nervioses; els corrents eferents actuen també per intermediació de substàncies químiques. Les influències humorals són primitives, la intervenció nerviosa ve més tard. El 1937 ho fa de nou a Lieja¹¹⁵ i el mateix any presenta un llarg resum sobre la sensibilitat tròfica a l'Onzè Congrés de l'Associació de Fisiòlegs, a París, en què estudia amb tot detall els reflexos tròfics glucemians.¹¹⁶ També al Congrés de Fisiologia de Moscou presenta un resum sobre la regulació de la glucèmia en el tronc decapitat,¹²² i en el seu curs de 1936-37 a la Universitat de Tolosa,¹²³ estudia molt extensament aquestes qüestions.

III. DIABETIS, INSULINA, GLUCÈMIA

A la darrera del segle passat ja havia hom demostrat que la característica principal de la diabetis era la incapacitat per part dels teixits d'aprofitar la glucosa. Bouchard (1882) enumerava vint-i-set teories per a aclarir-ne la patogènia; Mering i Minkowski (1889) descobriren la diabetis experimental en extirpar el pàncreas dels gossos, i Lepine i Barral (1891) demostraren que la sang diabètica destrueix més lentament la glucosa que la normal. D'altra banda, ja hem vist que l'interès de Pi i Sunyer per la diabetis començà ben aviat, i que en la seva tesi doctoral¹ es referia a les alteracions del metabolisme de la glucosa i distingia entre les formes lleus i la greu. Posteriorment, també hem vist que treballà amb Turró (1906-9) sobre la diabetis experimental³ i la glucosúria per extirpació pancreàtica.¹ Així mateix, ens hem referit als seus estudis sobre règim per als diabètics des del 1910⁸ fins al 1917.⁹

Mentrestant, Starling (1912) demostrà que el pàncreas elabora una hormona necessària en la sang circulant perquè els teixits assimilïn i metabolitzin la glucosa. I finalment, el 1921, Banting i Best, treballant al laboratori de MacLeod, a Toronto, aconseguiren d'aïllar dels illots de Langerhans del pàncreas aquesta hormona, la qual denominaren insulina, i demostrar la seva intensa acció hipoglucèmica; treballs que valgueren el Premi Nobel a MacLeod i Banting, relegant així ben injustament Best, la participació del qual al descobriment havia estat molt més important que la de MacLeod.

Precisament el 1921 Carrasco havia anat a Boston a treballar al laboratori de Cannon sobre la producció d'adrenalina per la punxura del quart ventricle i per reflex i asfíxia. Mentrestant assistí a la reunió de la Federació de Societats Biològiques Americanes que tingué lloc a New Haven el gener de 1922, i en la qual els referits investigadors canadencs aportaren llurs primers resultats amb la insulina. Retornat poc temps després Carrasco a Barcelona, intentà, amb P. González, l'obtenció de la insulina —aleshores encara secreta— acollint-se al mètode de Dalmau pels ferments cel·lulars, de deshidratació amb acetona, i eliminant la tripsina per adsorció en carbó animal.²⁷

Aquestes recerques foren abandonades en comunicar els fisiòlegs de Toronto els detalls de llur mètode i delegar el Laboratori de Fisiologia de Barcelona per a efectuar el control oficial de tots els preparats d'insulina de venda a Espanya. Ja en possessió aleshores d'insulina, i reprenent les velles recerques de Pi i Sunyer, hom treballà intensament a Fisiologia sobre els seus efectes. Carrasco³⁴ observa que l'administració d'insulina permet de

millorar el balanç proteic obtenible amb un règim determinat, fent possible un balanç positiu o, almenys, reduir-ne considerablement el desequilibri; Carrasco i Puche³⁵ estableixen la manca de diferències essencials en la formació de glucogen hepàtic entre conills sans i diabètics sota la influència de la insulina (concordant amb treballs recents de Collazo, Haendel i Rubino); i Bellido i Puche³⁶ confirmen la hiperglucèmia inicial insulínica asenyalada per Müller i col·laboradors injectant-la en una de les arrels de les venes mesareiques en el mesenter, per fer més patent la intervenció hepàtica.

El 1926, Carrasco, Cardona i Casals³⁸ investiguen els factors que influeixen sobre la cetosi i confirmen la teoria de Shaffer que tot factor que entrebanqui el metabolisme de la glucosa i, de manera concreta, el trastorn diabètic, pot influir damunt la cetosi de manera essencial. Els factors que influeixen damunt la cetosi no són pas les substàncies administrades amb els aliments, sinó les metabolitzades, i entre elles pot haver-hi grans diferències, particularment en les proteïnes i els greixos.

L'any següent, Pi i Sunyer, Puche i Raventós⁴⁰ estudien l'acció de la sintonina per via oral i subcutània en gossos normals, i observen una reacció hipoglucèmica menor a la reportada per Frank i col·laboradors; i que per via intravenosa a dosis de 5 mg per quilo produeix símptomes greus d'intoxicació que poden produir la mort en pocs minuts; però que són més lleus administrant la primera dosi en dues meitats, amb un interval de trenta minuts. Cardona, Camps i Carrasco⁴⁹ observen que en la malaltia de Basedow, amb hipertiroïdisme intens i sense diabetis, la ingestió de 50 g de glucosa en dejú origina gairebé sempre una corba normal de glucèmia, que cal no confondre amb la pròpia de la diabetis lleugera. Al mateix temps Pi i Sunyer s'ocupa en un treball de resum⁵⁸ de les que anomena *paradiabetis* (distingint-les dels estats *prediabètics* de Marañón i *diabetoides* de Novoa Santos) i que consistirien en formes de desoxidació hidrocarbonada, de les quals la diabetis estricta solament seria una espècie ben determinada. Puche i Bofill⁴⁵ veuen que la lligadura dels conductes pancreàtics del gos no modifica considerablement la glucèmia en dejú, i la corba de glucèmia provocada és sensiblement igual a la dels controls.

L'any següent, J. Pi-Sunyer i Bayo, en la seva Memòria doctoral, determina el poder reductor dels teixits per la tècnica de Thunberg de decoloració del blau de metilè al buit, apresada al seu laboratori de Lund. Conclou que qualsevol disminució de la respiració interna s'acompanya d'una minva en la capacitat de reducció tissular; així el múscul d'animals intoxicats amb CNK o diabètics decolora més lentament el blau de metilè que no els controls normals.⁵⁹ I Bellido i Riofrío observen que la insulinització crea una major sensibilitat de la glucèmia, que reacciona als excitants ineficaces en condicions normals, elevant-se la seva concentració de seguida i tempo-

ralment.⁶¹ Ambdós continuen llurs recerques, i l'any 1931 conclouen ⁷¹ que la hiperglucèmia inicial insulínica només s'observa quan la insulina administrada té un fàcil i ràpid accés al fetge; el mecanisme és humoral; aquesta acció hiperglucemiant pot separar-se de la hipoglucemiant subsegüent, i no s'ha de confondre amb la deguda a la sang desfibrinada o als líquids isotònics introduïts pel sistema portal. No es presenta en injectar la insulina a la cavitat peritoneal, malgrat que aleshores sigui ben fàcil l'accés al fetge.

El 1932, Carrasco i Bieto ⁷⁹ estudien el mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica, i veuen com la seva acció s'exerceix a nivell del fetge, és més o menys independent, i és diferent de la de l'adrenalina sobre el metabolisme dels glúcids a nivell dels teixits perifèrics. L'any següent, A. Folch i Benaiges ⁸³ observen que per acció dels extrems testiculars globals i de la foliculina baixen en els malalts les corbes de glucèmia; les d'hiperglucèmia provocada són molt diferents segons el període del cicle menstrual; i en els gossos resulta evident l'acció de l'extret testicular per via parenteral. Carrasco estudia l'acció de l'adrenalina sobre la glucèmia en tres gossos decapsulats ⁸⁷ i veu que la injecció intravenosa de dosis força diferents d'adrenalina, actives en l'elevació de la pressió arterial, no produeix el més petit augment de la glucèmia.

El 1934, Puche, al seu Laboratori de Fisiologia de València, porta a terme una llarga sèrie d'observacions sobre les corbes de glucèmia, en sang capil·lar i venosa, en individus sans, i observa que la ingestió de 50 g de glucosa produeix diferències que assoleixen llur màxim al cap de trenta minuts i coincideixen amb les glucèmies més elevades.⁹³ Aquestes diferències són degudes segurament a l'acció muscular per un mecanisme a aclarir.⁹⁴ I contra el que han observat d'altres investigadors (Wertheimer, Lawrence, Lundsgaard, etc.), les diferències apareixen en iguals nivells en els diabètics, i la insulina no les modifica de cop ni després d'un tractament perllongat.⁹⁵

Dos anys després, Pi i Sunyer, en un estudi sobre el futur dels diabètics,¹²¹ aconsella que llur tractament ha de basar-se en tres condicions fonamentals: *a*) règim estricte; *b*) estudi precís de la marxa de la malaltia; i *c*) administració d'insulina en la quantitat i en els moments necessaris.

IV. VITAMINES B I METABOLISME DELS HIDRATS DE CARBONI

A partir ja d'Eijkman (1897), però especialment de Funk (1914), Braddon i Cooper (id.), Bickel (1922-24), Collazo (1923), Randoïn (1924), etc., hom observà que els hidrats de carboni eren els principis immediats més afectats pels trastorns metabòlics característics de l'avitaminosi B. D'altra banda, Ramoino (1916), Abderhalden (1920), Hess

(1922), etc., veieren que existeix en l'avitaminosi B de l'home, coloms, rates i gossos una deficiència en la respiració dels teixits; i Eijkman i Funk, la disminució de la temperatura, Tazawa (1913) i Funk (1914) demostren la hiperglucèmia; Abderhalden (1921) i Eggleton (1925), la glucogenopènia hepàtica; Bickel (1924), que es tracta d'un estat de *fam cellular* deguda al mal aprofitament dels productes a metabolitzar; i Collazo (1923-1925), la hiperlactacidèmia.

El 1922, Bickel comunicà a la SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA els treballs seus i de deixebles japonesos —al Laboratori de Biologia Experimental de l'Institut de Patologia de Berlín— sobre alteracions del metabolisme en les avitaminosis ²⁸⁻³⁰ que foren segurament l'origen llunyà dels treballs de l'escola barcelonina sobre el mateix tema. En efecte: el 1927, J. Pi-Sunyer i Bayo anà a treballar un quant temps al costat de Bickel, a Berlín, i entrà més íntimament en contacte amb les recerques que s'efectuaven aleshores al seu laboratori sobre les alteracions del metabolisme en les avitaminosis del grup B. De retorn a Barcelona, el 1929, en col·laboració amb M. Farran,⁵⁰ estudia en gossos i malalts avitaminòsics B la disminució de l'oxigen absent i del quocient d'oxidació $\frac{O \text{ abs.}}{N \text{ total}}$ per l'administració d'un preparat ric en vitamina B (i així inicia també els estudis a l'Institut de Fisiologia sobre la carbonúria disoxidativa, de què ens ocuparem més endavant).

L'any següent, 1930, C. Pi-Sunyer i Bayo, després de treballar un any a Berlín, al costat de Neuberg, passa també al laboratori de Bickel durant un altre curs, i allà s'incorpora a aquestes recerques. Ja des de feia anys, Collazo, de Montevideo, hi havia treballat, amb diversos col·laboradors, sobre les alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni en les avitaminosis B, i n'establí les principals característiques. En una nova estada a Berlín reprenia les seves investigacions i iniciava tres sèries experimentals —en col·laboració amb C. Pi-Sunyer i Bayo— per a estudiar els efectes sobre el metabolisme muscular i hepàtic, durant el treball i el descans, de l'administració de diversos preparats de llevat de cervesa, molt rics en vitamines del grup B.

En la primera sèrie en rates —la meitat sotmeses a intens treball muscular i l'altra en repòs; i, d'ambdós grups, la meitat dels animals tractats amb llevat de cervesa i l'altra sense— determinaren el glucogen, l'àcid làctic i l'àcid fosfòric preformat i de desdoblament en el múscul i el fetge, i el glutatió muscular, hepàtic i sanguini. Hom observà que el glucogen hepàtic i muscular de les rates en *training*, tractades amb llevat era gairebé el doble que en les rates en iguals condicions però sense llevat; mentrestant, l'àcid làctic s'acumulava en el fetge de les primeres i disminuïa en llus músculs. L'autolitzat de llevat augmentaria les reserves de

glucogen en l'òrgan de regulació i dipòsit —el fetge— i en el d'utilització del material energètic —el múscul—; i l'àcid làctic produït durant el treball muscular es desplaçaria ràpidament del fetge per polimeritzar-se. També l'augment de l'àcid fosfòric i del glutatió en les rates en *training* amb llevat confirmava que aquest procura les condicions més favorables al múscul per a desenrotllar de manera ininterrompuda el màxim rendiment: grans quantitats de material de reserva —glucogen, àcid fosfòric i glutatió— i petites d'àcid làctic, procedents del material que ja ha estat utilitzat.⁵⁴

En la segona sèrie,⁵⁵ duta a terme en sis gossos, quatre de sotmesos a esforços continuats, i els altres dos a esforços intensos però momentanis —i tractats tots sis amb llevat sec—, els resultats foren menys clars en els quatre primers, tret d'un marcat augment de l'extracte eteri hepàtic i sobretot muscular; en els dos segons hom observà també una gran elevació del glucogen hepàtic, especialment al cap de tres hores. I en la tercera sèrie,⁵⁶ efectuada en rates administrant també llevat sec, en comptes de l'autolitzat es confirmaren els resultats anteriors, però amb més petites diferències; demostrant-se així la menor activitat del llevat sec del comerç respecte a l'autolitzat preparat amb gran cura pels autors.

Posteriorment, Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo⁵⁷ efectuaren una altra sèrie d'experiments en coloms, dividits en sis lots; un de normal, alimentat amb arròs total, i cinc d'avitaminòsics B; el primer sense tractament, i els altres quatre tractats, respectivament, amb autolitzat de llevat, dues unitats d'insulina, un preparat obtingut del llevat autolitzat per precipitació amb deu volums d'acetona en medi clorhídric, i un altre d'obtingut per precipitació del mateix autolitzat amb tres volums d'alcohol concentrat. A més, tres coloms avitaminòsics B foren tractats amb insulina per boca. Es determinaren la glucèmia, la lactacidèmia i la glutatióèmia, i el glutatió, àcid làctic i àcid fosfòric hepàtics i musculars. Es confirmaren les alteracions del metabolisme hidrocarbonat en l'avitaminosi B —hiperglucèmia, hipoglucogènia, hiperlactacidèmia, retenció d'àcid làctic i d'àcid fosfòric en el medi intern i disminució del glutatió de la sang i els òrgans. La vitamina B (autolitzat de cervesa) regularitza el metabolisme patològic de l'avitaminosi i guareix la malaltia experimental. Algunes fraccions, especialment l'obtinguda per precipitació amb acetona, són més actives. La insulina desenrotlla en l'avitaminosi B la seva acció glucogènica i els efectes sobre el metabolisme hidrocarbonat, però en menor grau que la vitamina B del llevat i sense guarir la malaltia; aquesta acció de la insulina es manifesta també per via oral. La manca de vitamina B origina una malaltia de la nutrició caracteritzada per l'assimilació defectuosa dels hidrats de carboni i independent d'una disfunció pancreàtica inicial, que només es guareix amb preparats rics en vitamina B.

Ja més avançats els estudis químics sobre el complex vitamínic B, i establerta en una certa manera la diferència entre la vitamina B₁ i la B₂, aquesta fou separada d'aquella per diversos mètodes (precipitació amb alcohol, Chick i Roscoe; adsorció en glaç silici, Levene; irradiació amb llum ultraviolada, Hogan i Hunter; alcalinització en calent, Randoïn i Lecocq; escalfament amb solució diluïda àcida, Williams; precipitació amb acetat de plom, Rosedale).⁸²

Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo efectuaren, el 1931, noves sèries experimentals en coloms;⁶⁴ com a fonts de vitamina B usaren: llevat autolitzat fresc i escalfat a 100° durant dues hores i mitja, suc de taronja fresc i escalfat en igual forma, i un extracte àcid de plantes verdes, molt ric en vitamina B, en estat natural i escalfat igualment. Comprovaren els resultats obtinguts anteriorment, en els preparats frescos i els escalfats, i, en canvi, l'absència d'alguna altra substància susceptible d'acció sobre els carbohidrats (biocatalitzador Z d'Euler, factor «bios» de Williams o cofermment). Posteriorment semblà agrupar-se millor l'acció del complex vitamínic B sobre el metabolisme dels glúcids amb la vitamina B₁ termolàbil, que no pas amb la B₂ termostable.¹¹⁰

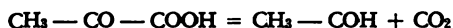
Collazo continuà a la Granja Experimental de Burjassot (València) investigant l'acció del suc de taronja sobre la glucogènesi en el conill,⁶⁵ i observà amb la seva administració un augment notable del glucogen hepàtic i muscular. En una segona sèrie⁶⁶ observà un augment semblant amb suc de taronja escalfat en medi neutre, però no en alcalí.

Simultàniament, J. Pi-Sunyer i Bayo —ara Professor Hoste de Fisiologia a Santiago de Xile— separa la vitamina B₂ del complex, per escalfament a l'autoclau durant 6 hores a pH 8, i comprova en cobais els resultats obtinguts uns quants anys abans en l'home i en els gossos: disminució de l'oxigen absent urinari i del quocient $\frac{O_{abs.}}{N_{total}}$ tant en règim avitaminòsic com en alimentació normal.⁶⁷

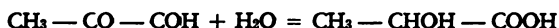
El 1936, Collazo, C. Pi-Sunyer i Bayo i Morros,¹¹⁷ en nous experiments en coloms i rates intentant de diferenciar l'acció sobre el metabolisme intermediari dels glúcids de les vitamines B₁ i B₂, sotmeten els animals a dietes lliures —tot al possible— d'una o d'altra. Veieren que l'avitaminosi B₁ produeix clara hiperglucèmia i hiperlactacidèmia, no existents, o en molt més petita escala, en l'avitaminosi B₂; i que les corbes d'hiperglucèmia provocada en la primera són de tipus francament diabètoide, cosa que no ocorre en la segona. Demostraren, a més, que els fenòmens resultants de la inanició són diferents dels de l'avitaminosi B, i que de cap manera els símptomes atribuïts a aquesta no poden explicar-se per deficient absorció alimentària.

V. METILGLIOXAL I ÀCID PIRÚVIC

L'any 1911, Neuberg havia descobert, amb Neubauer, l'existència de la carboxilasa, ferment que ataca els cetoàcids, deslliurant CO_2 i que explicava molt bé la formació d'aquest com un dels productes terminals de la fermentació alcohòlica, i feia pensar en la possibilitat que un cetoàcid —el pirúvic— en constituís un producte intermediari

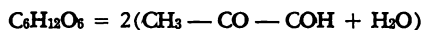


Fernbach i Schoen, Grab, Kayser, etc., observaren com l'àcid pirúvic s'acumulava en el medi fermentatiu en neutralitzar amb sulfat càlcic la intensa acidesa; i Neuberg i Hildesheimer veieren que la seva capacitat de fermentació era tan gran com la de la glucosa. Poc temps després, Neuberg i Dakin, independentment l'un de l'altre, descobriren un altre ferment —la cetoaldehydmutasa o glioxalasa— que origina la dismutació interna de la molècula dels cetoaldehyds, o sigui que en reaccionar amb una molècula d'aigua, llur grup cetònic es redueix a alcohol, i l'aldehydic s'oxida a àcid. Així, partint de l'aldehyd pirúvic (o metilglioxal) s'obté l'àcid làctic



i d'una manera anàloga, partint del fenilglioxal, l'àcid amigdàlic; en ambdós casos la dismutació és dirigida estereoquímicament, i origina un procés asimètric unilateral. Així, fou observat per Neuberg que amb el llevat s'obtenia del metilglioxal un àcid làctic òpticament inactiu, mentre que el teixit muscular donava una barreja del racèmic i del levògir. Amb el fenilglioxal s'obté sempre l'àcid amigdàlic levògir; fou aïllat el 1929 per C. Pi-Sunyer i Bayo, amb rendiment del 96 % treballant amb fulles de tell,⁵³ a l'Institut de Bioquímica de Berlín-Dahlem.

Basant-se en tots aquests fets, Neuberg sostingué desde feia temps la formació intermediària del metilglioxal o del seu hidrat en la fermentació, per trencament de la molècula d'hexosa



i la seva posterior oxidació a àcid pirúvic, que, descarboxilant-se, donaria lloc a CO_2 i acetaldehyd, l'última oxidació del qual produiria l'etanol. A més, aquesta formació intermediària del metilglioxal explicaria fàcilment l'acu-

mulació d'àcid làctic en el metabolisme muscular per la desviació lateral que ja hem assenyalat.

Aquesta situació central del metilglixal en el metabolisme dels hidrats de carboni, sostinguda teòricament per Neuberg, no havia pogut ésser demostrada experimentalment, per la rapidesa amb què era dismutat per la cetoaldehydmutasa. Finalment, el 1928, ensems amb Kobel, assolí d'aïllar-lo amb un rendiment del 100 %, alterant la correlació entre les quantitats d'apozimasa i cozimasa d'un complex zimàsic, per simple dilució en aigua. Amb aquest mètode, Neuberg i Kobel aïllaren el metilglixal en la fermentació de la glucosa pel llevat de cervesa i els bacils làctics; Neuberg i Scheurer, pel *bacterium lactis aerogenes*; Toennissen i Fischer (1928) i Ariyama (1928), per pasta de múscul o de pàncreas; Widmann (1929), amb els glòbuls roigs; Vogt (1929), amb els productes d'autòlisi del ronyó o fetge de porc o de conill; i Kuroya, Kobel i Laser (1930) amb cèl·lules embrionàries o neoplàsiques *in vitro*. També el 1929, C. Pi-Sunyer i Bayo pogué aïllar-lo amb el suc resultant de la maceració del llevat i, per tant, lliure de cèl·lules.⁵²

Posteriorment, Vogt-Möller (1931) li atribuïa l'origen de l'avitaminosi B, que seria una intoxicació pel metilglixal, deguda a un dèficit de mutases capaces de transformar-lo en àcid làctic.

Molt interessat A. Pi i Sunyer en totes aquestes troballes, estudià, amb M. Farran^{72 i 96} i amb A. Folch,⁸⁵ l'orina d'individus normals i diabètics, i aconseguí d'aïllar-hi l'osazona pura del metilglixal, però sense poder-ne treure cap conseqüència clínica.¹⁰¹ Aquests resultats foren confirmats per Geiger (1932) i Geiger i Rosenberg (1933), que aïllaren metilglixal de l'orina, sang i líquid cefalo-raquidi d'infants malalts d'intoxicació nutritiva, i en l'avitaminosi B experimental de gossos i rates; i per Popoviciu i Munteanu (1934), que en constataren l'aparició en els trastorns nutritius dels lactants en relació amb l'avitaminosi B, i com l'administració de vitamina B millorava aquestes desviacions metabòliques. Tots aquests treballs foren facilitats per la introducció de mètodes colorimètrics per a la determinació del metilglixal, que eliminaven la necessitat de la seva precipitació amb la dinitrofenilhidrazina i d'efectuar l'anàlisi elemental de l'osazona obtinguda, en un llarg procés, que fou el que seguiren Pi i Sunyer i M. Farran.

Poc temps després, C. Pi-Sunyer i Bayo⁹⁰ i M. Farran,⁹¹ volent comprovar aquests fets, intentaren d'obtenir metilglixal pur per a les recerques. Els mètodes anteriors de Neuberg i Hoffman, i de Fischer i Feldman, donaven rendiments molt petits per a poder-los aplicar a l'administració a animals de laboratori; però Henze i Müller en proposaren un de nou, amb què obtenien elevades concentracions de metilglixal (65-95 %) oxidant l'acetona amb òxid de seleni. Disposant ja del producte pur en una

certa quantitat, n'investigaren la toxicitat en el conill per via intravenosa, i es confirmaren els resultats de Stöhr i de Sjollem i Sekles: bastaven 0,3 g de metilglixal per quilo de pes de l'animal per a matar-lo ràpidament, entre grans convulsions; en canvi, foren ben tolerades dosis de 0,2 g, després de curtes crisis, contra l'opinió de Müller.

Fou precisament en aquesta toxicitat del metilglixal, ajuntada a la seva dificultat per a fermentar directament, que es basaren diversos investigadors per a negar-ne la formació intermediària normal i sostenir que, en modificar Neuberg artificialment la composició quantitativa del complex zimàsic, n'alterava la natura. D'altra banda, Lohmann provà que per a transformar el metilglixal en àcid làctic, sota la influència de la glixalasa, calia la presència del glutatió; i que si a l'extracte muscular desproveït de glutatió per diàlisi s'hi ajunta cozimasa (llevat bullit), el sistema forma àcid làctic partint del glucogen, però no del metilglixal; i a la inversa: afegint solament glutatió, únicament el metilglixal es transforma en àcid làctic, però no el glucogen.

Meyerhof, basant-se en tots aquests fets i en l'esquema d'Emden, sostingué que en el metabolisme muscular l'àcid hexosa-difosfòric es desdobla primer en dos àcids triosafosfòrics (glicerolaldehidfosfòric i dioxiacetofosfòric); i que per dismutació d'ambdós es formaria, com a producte de reducció, l'àcid glicerofosfòric, i com a producte d'oxidació, l'àcid fosfoglicèric. Aquest es desdoblaria en àcid pirúvic i àcid fosfòric; i finalment, l'àcid pirúvic dismutaria altra vegada amb una molècula d'àcid α -glicerofosfòric i es reduiria aquell a àcid làctic i es reoxidaria aquest a àcid triosafosfòric, fins a entrar de nou en el cicle de la reacció. Per a consultar la nombrosa bibliografia dels treballs de Meyerhof i deixebles i trobar-hi esquemes extensos i detallats del sistema de reaccions que hem resumit breument, vegeu la seva conferència¹⁰⁴ al curset sobre *Bioquímica i Fisiologia de la Fermentació i la Contracció Muscular*, fet a l'Institut de Fisiologia (1934); així com la de C. Pi-Sunyer i Bayo.¹⁰³ Participaren també en aquest curset un altre Premi Nobel, a més de Meyerhof, el Prof. Hill, i un jove de l'Escola de Fisiologia de Madrid —Severo Ochoa—,¹⁰⁶ a qui havien de concedir-lo el 1959, al costat dels Prof. A. Pi Sunyer¹⁰⁸ i Bellido¹⁰⁷.

Jost (1934) mostrà que el teixit renal formava l'àcid làctic pel mateix mecanisme; Euler (1936), el cerebral, i Ochoa (1937), el cardíac.

En el cas de la fermentació alcohòlica, basant-se en l'estudi de les inhibicions selectives en el metabolisme intermediari dels glúcids originades pel fluorur sòdic (Lohmann) i l'àcid monoioideacètic (Lundsgaard), Meyerhof sostingué que la glucosa forma també inicialment quantitats equimoleculares dels àcids glicerofosfòrics; que el fosfoglicèric es desdobla per la via de l'àcid pirúvic en acetaldehid i CO₂; i que l'acetaldehid es redueix

posteriormente a alcohol, mentre que l'àcid triosafosfòric s'oxida a àcid fosfoglicèric, que torna a entrar en el cicle.

Així, amb paraules de Meyerhof (1934): «El lloc central que Neuberger atribuïa al metilglixal (aldehid pirúvic), cal en realitat atorgar-lo als àcids pirúvic, triosafosfòric i fosfoglicèric». El metilglixal no es forma fermentativament, sinó que prové d'un desdoblament de natura purament química de l'àcid triosafosfòric, summament làbil, i, per tant, la seva formació s'observa també en extractes prèviament sotmesos a l'ebullició. El metilglixal no és, doncs, un producte de trànsit en la degradació dels hidrats de carboni. Només es forma quan no té lloc la dismutació normal de l'àcid triosafosfòric per manca de coferment o per alteració del sistema enzimàtic; s'acumula l'àcid i es descompon lentament pel mecanisme químic de què hem fet menció.

Davant aquestes asseveracions tan rigoroses i les que, per altra banda, mantenia Neuberger en sentit contrari, Pi i Sunyer afirmava en l'esmentat curset: «La metilglixalúria i la metilglixalèmia es presenten sobretot en diferents manifestacions glucidistròfiques. És possible que l'acumulació de metilglixal es trobi en relació amb l'estat de les redoxidacions, amb la presència i l'activitat del glutatió i altres agents que intervenen en aquelles redoxidacions. Ja hem vist com Lohmann ha demostrat que la transformació i la dismutació del metilglixal en àcid làctic no es fa sense que hi hagi glutatió en el sistema. Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo han demostrat que en l'avitaminosi B es produeix una disminució del glutatió en l'organisme, particularment en el fetge i múscul.» I acabava recordant les paraules d'Oppenheimer: «Coneixem algunes grans etapes dels processos bioquímics. Discussions sobre si és precisament aquesta substància o aquella altra el producte intermediari, no han d'ésser preses al peu de la lletra.»

Posteriorment, Pi i Sunyer i M. Ferran investigaren si també trobaven àcid pirúvic en algunes orines,¹⁰⁸ i seguiren llurs recerques el 1936,^{109 111} tenint en compte que Peters i col·laboradors l'havien aïllat en el cervell de coloms normals i en especial en els avitaminosos B; Elliot, en les cèl·lules carcinomatoses, i Johnson, en la sang dels coloms avitaminosos B. Efectivament, Pi i Sunyer i Farran l'aïllaren en l'orina de diabètics compensats, lliure de glucosa i cossos cetònics, en forma de la seva dinitrofenhidrazona. En comunicacions posteriors^{112 113} a les Societats de Biologia de Barcelona i de París, respectivament, es referien a l'origen i la significació dels cossos amb C-3 a l'orina, establint un paral·lelisme entre aquests —àcid làctic, àcid pirúvic, metilglixal, i el producte de la descarboxilació del pirúvic, l'acetaldèhid— amb els cossos amb C-4: àcid β -oxibutíric, àcid diacètic i el seu producte de descarboxilació, l'acetona. L'acumulació d'aquells cossos amb C-3 seria conseqüència de les dificultats en el metabolisme intermediari de la glucosa, com els amb C-4 ho són del metabolisme dels lípids; i l'estat

actual dels coneixements sobre la presència d'aquells correspondria al de feia cinquanta anys sobre la d'aquests.

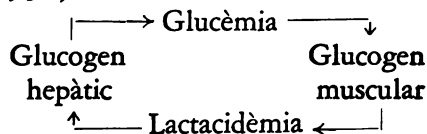
I encara, el 1939, escriu Pi i Sunyer:¹²⁷ «Així s'explica que en els sistemes on predominen les reduccions es formés preferentment metilglioxil, i allà on el potencial d'oxidoreducció s'inclini en el sentit de les oxidacions, s'acostumi a acumular àcid pirúvic». I cita les investigacions de Neuberg i Kobel (1930), Case i Cook (1931) demostrant la coexistència d'ambdós productes, així com les de Case i Simon (1932), Barrenscheen i Benechowski (1933), Embden i Metz (1933), Aubel i Simon (1935) i Geiger (1935) en el mateix sentit.

VI. CONVERSIÓ DE L'ÀCID LÀCTIC A GLUCOGEN I A AMINOÀCIDS. LACTACIDÈMIA

La conversió de l'àcid làctic en glucosa i glucogen a l'organisme fou observada ja el 1889 per Weiske i Flechsig: administraren a una ovella 60 g d'àcid làctic, en forma de lactat càlcic, i veieren que causava igual efecte sobre el metabolisme que una quantitat equivalent de glucosa. Arai (1894) sostingué que el lactat sòdic és reabsorbit gairebé totalment per l'organisme, que el transforma en glucogen; però si hom intoxica l'animal amb CO, s'elimina totalment per l'orina. Més tard, Embden (1904), Mandel i Lusk (1906), Parnas i Baer (1912), etc., assoliren resultats semblants perfonent el fetge amb líquid de Ringer amb lactat, en el gos diabètic o amb floridzina, etc.; i a partir del 1925, amb les tècniques acurades de Warburg mesurant el metabolisme amb manòmetres de Barcroft, Meyerhof, Lohmann, Meier i Takante, entre d'altres, comprovaren la capacitat del teixit hepàtic de sintetitzar *in vivo* glucogen a partir de l'àcid làctic (*d*) i del racèmic, i en molt més petita proporció del levo.

Però, en cavi, d'altres investigadors negaren una tal síntesi: Barrenscheen (1914), Abramson i Eggleton (1927), Jansen i Jost (1925), Carruthers (1930), tant respecte al múscul com al fetge.

En vista d'aquests resultats contradictoris i considerant el paper central de l'àcid en el metabolisme hidrocarbonat, d'acord amb el conegut esquema de Cori (1931):



ens semblà interessant d'efectuar recerques complementàries emprant quantitats força grans de teixits i usant el model de tub ideat per A. Pi i Sunyer i C. Pi-Sunyer i Bayo,⁶² descrit a la part metòdica.

Sis d'aquests tubs eren disposats per C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch ⁶⁸ en bateria dins un termostat a 37-39°, i per la part inferior es recollia el líquid que sobreixia del tubet de descàrrega, en erlenmeyers. Foren usats dos tipus de Ringer isotònics, de pH 7,1-7,3; l'un contenia lactat sòdic, i l'altre no, de control. Les quantitats de fetge de rata desfet eren en cada tub d'uns 1.500 mg, les perfusions duraven cinc hores, i es recollien de cada un d'ells uns 250 cc de líquid. En una sèrie de divuit experiències en atmosfera d'oxigen s'obtingueren augments mitjans de 2,66 a 3,10 % en sucres reductors totals (augment absolut d'un 15 %), i en les dues en què fou determinat, una reducció paral·lela del contingut en lactat del Ringer de perfusió. Posteriorment se n'efectuaren dues sèries més: ⁶⁹ una de cinc experiències en atmosfera de nitrogen, i una altra de vuit en atmosfera de CO₂; les primeres mostraren un augment mitjà d'1,8 a 3,1 % en sucres reductors totals i reducció paral·lela de l'àcid làctic de 0,160 a 0,076 %. Les segones donaren resultats discrepants, especialment quan l'acidesa del Ringer augmentava fins a pH 5,1 per l'acció perllongada del CO₂; però també mostraren un clar augment dels sucres reductors totals en controlar degudament l'augment d'acidesa.⁸¹ Aquesta formació de sucres reductors a partir de l'àcid làctic en atmosfera de nitrogen podria indicar que la reacció es realitza també en presència d'acceptors d'hidrogen, diferents de l'oxigen. Ja Embden, el 1925, demostrà la desaparició anaeròbia de l'àcid làctic, que confirmaren Hahn, Fischbach, Haarmann (1929) en observar la transformació de l'àcid làctic en àcid pirúvic *in vitro* en el buit i en presència de blau de metilè com a acceptor.

Considerant les observacions de Knoop, Abderhalden, McGinty, etc., de formació d'àcids amínics a partir d' α -cetoàcids o α -alcoholàcids en l'alimentació de rates; l'acció catalítica *in vitro* del negre de palladi sobre solucions de cetoàcids i l'amoniac, i la irrigació del fetge de gos amb líquids contenint α -cetoàcids o α -alcoholàcids (Embden; Dakin i Dudley) que dona lloc a la formació de diferents aminoàcids, Raventós i M. Farran ⁷⁰ estudiaren les possibilitats de formació d'aminoàcids en el gos viu, per injecció de lactat amònic i determinaren el nitrogen amoniacal, úric i amínic sanguinis abans de la injecció i després cada mitja hora, durant dues. S'observà augment passatger del nitrogen amoniacal i augments de la urea i nitrogen amínic durant la primera hora, però després aquest queia per sota del valor inicial. Injectant lactat sòdic en lloc de l'amònic, observaren que inicialment augmenta el nitrogen amínic sanguini mentre disminueix l'amoniacal —com si existís formació d'aminoàcids—, i que en una segona fase augmenta aquest i disminueix aquell, probablement per intensificació de la funció desaminadora.

Posat en marxa un mètode de determinació de la lactacidèmia més exacte per C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch ⁸⁰ per als treballs anteriors i els

d'avitaminosi B, s'intensificaren a l'Institut de Fisiologia els estudis de les corbes de lactacidèmia, i el mateix feren Collazo i col·laboradors. Aquests investigaren l'acció sobre la lactacidèmia de l'adrenalina, i observaren que augmentava tan constantment com la glucèmia, i es produïa lactacidúria.^{75 i 76} També veieren que l'administració de 50 g de glucosa en dejú i repòs a individus normals provoca una hiperlactacidèmia moderada, que acompanya la hiperglucèmia, i que recuperen els valors inicials al cap de dues hores;⁷⁷ i que dosis moderades dels principis actius de la hipòfisi provoquen descens de la lactacidèmia fins del 50 %, mentre que amb dosis gairebé mortals augmenta, segurament per efectes secundaris.⁷⁸

El 1933 J. Folch i Carrasco⁸⁹ demostren, en canvi, que la corba de lactacidèmia en subjectes sans no és paral·lela a la de la glucèmia i no confirmen la contraposició descrita entre subjectes sans i diabètics. A més, remarquen l'extraordinària labilitat de la lactacidèmia en dejú i repòs, que dificulta molt de treure conseqüències dels resultats, si hom no disposa de casuística molt nombrosa i dobles determinacions ben coincidents; conclusions confirmades posteriorment per J. Folch en 1934⁹⁷ i 1935.⁹⁸ C. Pi-Sunyer i Bayo i M. Farran^{90 i 91} observaren que la injecció de metilglioxal per via intravenosa ocasiona en els gossos, al cap de cinc minuts, la quintuplicació de la xifra de lactacidèmia, i es recuperen els valors normals entre mitja hora i una hora. En un cas en què el metilglioxal fou injectat per la jugular en comptes de la femoral, la lactacidèmia s'elevà a deu vegades la normal, fet que potser podríem relacionar amb la major proximitat als centres cerebrals.

VII. CARBONÚRIES, GLUCIDISTRÒFIES I GLUCOPATIES

La urea és el producte residual del metabolisme que conté menys carboni en relació amb el nitrogen, i representa el producte d'oxidació total del nitrogen a l'organisme. Com que la seva relació de carboni i nitrogen és 0,43, en el cas ideal d'oxidació perfecta, en què tot el nitrogen s'elimina per l'orina en forma d'urea i tot el carboni —a part el que entra en la urea— en forma de CO₂ per la respiració, el quocient C/N urinari seria 0,43. Ja Voit, el 1865, observà que aquesta xifra no s'aconseguia mai i que podien considerar-se valors normals 0,65-0,95 amb una alimentació mixta i treball mitjà (és clar que, perquè aquest quocient tingui valor, cal considerar també les xifres absolutes del C i del N, i el règim alimentari).

Tota concentració anormal de carboni a l'orina indica alteracions metabòliques, i fou Bouchard (1882) qui primer parlà de carbonúria i descobrí la significació dels valors elevats de C/N i la seva relació amb el volum de la molècula urinària, determinat per crioscòpia (1889). Demostrà que el

pes molecular normal de la molècula mitjana urinària oscilla entre 62 i 82, i que en algunes malalties, sobretot en les febrils i caquetitzants, pot arribar a 165.

Rubner (1881) proposà la determinació de la calor de combustió de l'extracte urinari, ja que com menys catabolitzada sigui una molècula —menys oxidada—, major serà la seva calor de combustió, i comparà els valors del quocient calòric $\frac{\text{Calor de combustió de l'extracte urinari}}{\text{Nitrogen}}$ als del quocient C/N. Posteriorment, Müller (1926) exposa la noció de l'oxigen absent urinari i el determina; com menys oxidats els components de l'orina, majors seran les molècules i llur calor de combustió. I sostingué que les dades que proporciona el seu quocient $\frac{N}{O \text{ abs.}}$ són més exactes que les del C/N. En efecte: aquest indica tan sols la conducta metabòlica del carboni, mentre que aquell mostra també la d'altres elements a cremar: H, N, S, etc.

Bickel, finalment (1924-26). invertí aquest factor a $\frac{O \text{ abs.}}{N}$ per compara-lo directament amb C/N, i Osuka proposà un micromètode per a la seva determinació. L'oxigen absent urinari normal varia entre 5 i 15 g, i en algunes malalties augmenta molt.

Bickel i Kauffmann-Cosla (1926) proposaren d'anomenar *carbonúria disoxidativa* una entitat nosològica consistent en l'augment anormal del carboni urinari, que no és una malaltia, sinó una situació genèrica del metabolisme, heterogènia per l'origen i la natura, i en distingiren tres formes: l'albuminògena, la lipògena i la glucogènica.

J. Pi-Sunyer i Bayo, en els treballs esmentats sobre l'acció de la vitamina B^{50 1 67} determinà l'oxigen absent urinari en individus sans i diabètics, i en animals. Entre 1933 i 1936, A. Pi i Sunyer portà a terme diverses investigacions amb A. Folch^{85 1 118} i determinà l'oxigen absent i la calor de combustió de l'extracte urinari en condicions normals i patològiques, així com el nitrogen total per microkjeldahl i el carboni pel micromètode d'Oriol Anguera.¹¹⁹ No pogueren establir cap paral·lelisme constant entre llurs valors elevats i la presència de metilgloxal o d'àcid pirúvic a l'orina, malgrat que aquesta presència indicaria una combustió insuficient de principis ternaris.

En un treball de resum, Pi i Sunyer estudia, el 1928, molt detingudament diversos aspectes d'aquestes distròfies —i en especial de les glucidistròfies. Revisa detalladament la carbonúria disoxidativa, avitaminosi B, diabetis, acció de la insulina, estats paradiabètics, etc. (*Les distròfies per retard*).^{46 1 47}

Posteriorment, el 1933, definí les *glucidistròfies*⁹⁸ com a «pertorbacions en el recanvi dels hidrats de carboni», i el mateix any, amb Collazo,

definí i sistematitzà les *glucopaties*^{99 i 100} com «tota pertorbació del règim fisiològic dels hidrats de carboni a l'organisme». Insistia que el símptoma glucosúria és enganyador, però que tampoc no cal considerar sense crítica les pertorbacions de la glucèmia. Els motius d'hiper- i hipoglucèmia poden ésser molts; i algunes glucosúries i sobretot certes hiperglucèmies i corbes anormals de glucèmia provocada no sempre van acompanyades de diabetis positiva. En totes les glucidistròfies el quocient $\frac{C}{N}$ i el d'oxidació $\frac{O \text{ abs.}}{N}$ són superiors al normal; però en les no-diabètiques aquesta elevació no s'acompanya d'hiperglucèmia o, si de cas, és petita; la pertorbació metabòlica que signifiquen és major que en la diabetis i repercuteix sobre d'altres modalitats del recanvi lipídic i nitrogenat: forta hiperlipèmia i greu desnutrició nitrogenada.

Pi i Sunyer continua dividint les glucidistròfies en limitades i genèriques, segons que afectin una o poques substàncies i operacions químiques; o múltiples substàncies i diferents actes metabòlics. Les alteracions poden ésser àmplies i afectar tot el recanvi hidrocarbonat —com en l'avitaminosi— o afectar tan sols un o diversos moments de la desmòlisi, com en la diabetis. I s'estén després a estudiar amb detall les glucidistròfies infantils, els trastorns de la lactacidèmia en els adults, la miastènia menor i la malaltia glucogènica.

Finalment, estudia les interrelacions de les glucidistròfies amb les glucopaties, o sigui de l'aspecte nutritiu amb el funcional i viceversa. Recorda que amb Collazo dividien les glucopaties en dos tipus: les caracteritzades per disglucèmia positiva i les que es distingeixen per disglucèmia negativa. Entre les primeres les disglucèmies funcionals d'origen nerviós, endocrí, les constitucionals, les complexes, o d'origen indeterminat; i les glucidistròfies amb hiperglucèmia: diabetis vera, paradiabetis, avitaminosi B, etc. I entre les segones, els estats d'hipoglucèmia, que començaren d'interessar a fisiòlegs i clínics després del descobriment de la insulina i dels accidents ocasionats pel seu ús imprudent; i que també poden dividir-se en funcionals; d'origen nerviós i endocrí, i les d'origen indeterminat; i metabòliques: la malaltia de Josephs, la malaltia glucogènica, la hipoglucèmia per esgotament, etc.

Insistent, el 1938, Pi i Sunyer les distingia, encara, en fisiològiques (alimentació excessiva en carbohidrats i greixos, treball muscular intens, insuficiència d'oxigen, etc.); i essencials, depenent de vicis metabòlics primaris o secundaris (caquèxies, febre, avitaminosi B, pelagra, diabetis, alteracions nervioses, etc.). I estudiava detingudament alguns dels cossos ternaris que poden produir-les, per llur augmentada eliminació urinària: àcid làctic, aldehyd acètic, metilglioxal, àcid pirúvic i àcid oxàlic (d'origen hidrocarbonat), alcaptona (d'origen proteínic) i àcid β -oxibutíric, àcid acetilacè-

tic, i acetona (d'origen lípid). Després els compostos nitrogenats, que augmenten la carbonúria, però menys el quocient C/N per llur nitrogen —aminoàcids i pèptids, en especial cistina—, creatina, amines biògenes, àcid úric, bases púriques, alantoïna, urea, etc.

I s'interessava especialment en les carbonúries d'origen hidrocarbonat; les glucidistròfies, corresponents a les carbonúries glucogèniques de Bickel, i caracteritzades per l'acumulació urinària de productes del metabolisme intermediari dels sucres, sobretot àcid làctic, àcid pirúvic, metilglioxal, aldehid acètic, àcid oxàlic, part del carboni indosat, etc.

VIII. MÈTODES BIOQUÍMICS DE TREBALL I VALORACIÓ

A) *Determinació del glucogen.* — Interessat el 1928 pels seus estudis en la determinació del glucogen hepàtic, A. Pi i Sunyer publicà una modificació del clàssic mètode de Pflüger,¹⁴ consistent a fer bullir el fetge esmicolat en solució acètica i precipitar-lo després amb alcohol de 96°. Posteriorment, amb Carrasco, simplificaren notablement la tècnica,²² escurçant la durada de la determinació i permetent d'interrompre-la en un moment donat. Finalment, el 1929, J. Pi-Sunyer i Bayo en féu una modificació micromètrica⁴⁸ treballant en quantitats de teixits de 0,5-1,0 g, tot conservant l'extracció amb solució acètica i valorant els sucres reductors produïts en la hidròlisi pel mètode de Hagedorn-Jensen.

B) *Determinació de la glucèmia.* — També, el 1918, Carrasco proposà un mètode per a la determinació de la glucèmia¹⁵ consistent en la reducció del licor de Fehling, transformació de l'òxid cuprós format en clorur cuprós, i determinació amb solució de tiosulfat sòdic de la quantitat gastada d'una altra de iode. Poc temps després, Gómez Bosch¹⁶ el completa amb l'ús d'un indicador per tal d'evitar un excés de ClH que podria interferir els resultats. El 1932, Carrasco, obsessionat sempre per la màxima cura en la determinació de la glucèmia, proposa algunes modificacions a la tècnica de Hagedorn-Jensen, que aleshores emprava, completant-la amb la desproteïnitzaació amb zinc, segons Somogyi, i refredant els tubs després de la reducció per tal d'evitar pèrdues de iode.⁷³ Per a poder determinar concentracions de glucosa superiors als límits del mètode original recomana després una solució concentrada al doble de ferrocianur potàssic i igual de carbonat sòdic anhidre.⁷⁴ Finalment, el 1935, A. Folch i Benaiges¹²⁵ estudiaren detingudament les tècniques de determinació colorimètrica de la glucèmia en comparació amb els mètodes químics.

C) *Mètode per a evitar la glucòlisi "in vitro".* — El 1926, Puche i Raventós³⁹ estudien les tècniques per a evitar la glucòlisi *in vitro*, i observen que el fluorur sòdic i l'oxalat no eviten totalment la inicial, però sí que

aturen la tardana a 28°, més enllà de vint-i-quatre hores. Set anys més tard, Carrasco i Bieta⁸⁶ observen que l'oxalat i el fluorur sòdic donen valors quelcom més baixos de glucèmia; però les diferències són, en general, molt petites, i els valors amb oxalat, resulten lleugerament inferiors que amb fluorur.

D) *Mètode per a estudiar "in vitro" el metabolisme dels teixits.* — El 1930, Pi i Sunyer i C. Pi-Sunyer i Bayo⁶² presenten un model de tub de vidre per a la perfusió amb líquid de Ringer de trossos de teixits; la seva disposició en grups de sis dins un termostat a 37-39°, i la circulació simultània d'un corrent sostingut d'oxigen, nitrogen o anhídrid carbònic.

E) *Model de pipeta de combustió per a verificar els aparells de metabolisme.* — J. Pi-Sunyer i Bayo, el 1931, descriu un nou model de pipeta⁶³ per a mesurar la quantitat d'alcohol cremat en el control dels aparells de metabolisme, que funciona com un flascó de Mariotte i assegura una pressió constant.

F) *Determinació de la lactacidèmia.* — El 1912, C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch descriuen un mètode⁸⁰ modificat del de Friedemann, insistint sobre el temps d'oxidació, refrigeració, barreja oxidativa, determinació en blanc, manera de precipitar les proteïnes, etc. La zona òptima de concentració per al mètode és de 15-20 mg, i s'obtenen dobles amb un error màxim del 2,50 % absolut. El 1934, J. Folch⁹⁷ utilitza, per a millorar el mètode, un aparell construït totalment en vidre; suprimeix, per innecessària, la precipitació de les substàncies reductores de la sang amb lletada de calç i sulfat de coure, i insisteix sobre el valor que tenen les determinacions en blanc.

G. *Mètodes de valoració de l'oxigen absent urinari.* — El 1933, A. Folch¹²⁰ compara els resultats obtinguts amb els mètodes I i II de Müller i el de Kanitz, i conclou que el I de Müller no ataca prou les substàncies de l'orina, i que el II dona xifres massa altes, per una possible descomposició del iodat. El de Kanitz és més ràpid i dona bons dobles, però cal controlar bé l'ebullició per a evitar valors massa elevats.

H) *Determinació de la glutatièmia.* — M. Amat recomana, el 1933, el mètode de Gable, lleugerament modificat,⁸⁸ i sosté la inconveniència de considerar indistintament les formes oxidada i reduïda del glutatió en les valoracions. L'any següent insisteix en les excel·lències del mètode i recomana de referir-se sempre a la forma reduïda del glutatió, de menor pes molecular.⁹² El 1938, C. Pi-Sunyer i Bayo i Prados Such¹²⁶ comproven que amb aquest mètode els resultats en sang conservada amb fluorur són inferiors als de la tractada amb oxalat; i amb citrat són molt variables. Les dobles determinacions en el mateix filtrat de desproteïnitació per Folin-Wu són excel·lents en sang fluorurada, així com la coincidència de dues determinacions senzilles en filtrats de desproteïnitació de dues mostres sepa-

rades de la mateixa presa de sang. Recomanen l'addició de fluorur sempre que hom vulgui determinar la glutatièmia, la lactacidèmia i la glucèmia en la mateixa presa de sang.

IX. TREBALLS DE RECOPIACIÓ I DE SÍNTESI

Tots els treballs resumits en les pàgines precedents s'anaren interrompent a l'Institut de Fisiologia de Barcelona a la segona meitat del 1936 i foren abandonats definitivament a la darrereria del 1938.

August Pi i Sunyer, a seixanta anys, passà uns quants mesos a les Universitats de París i de Tolosa, i després anà a Caracas, on s'encarregà, primer, de la càtedra de Fisiologia a la Facultat de Medicina, i després, de la instal·lació i la direcció de l'Institut de Medicina Experimental.

Poc temps abans, 1939, publica a Montevideo *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica*,¹²⁷ on resumeix els treballs de l'Escola de Barcelona sobre el tema. L'any següent, ja a Caracas, publicà un estudi sobre els àtoms marcats —aleshores una gran novetat—, en què vaticinava llurs enormes possibilitats en els estudis bioquímics, demostrades després de faisó tan esclatant.¹²⁸ Així, citava, entre altres, les comunicacions de Parnas i deixebles, al recent Congrés de Fisiologia de Zúrich (1938), sobre l'estudi del metabolisme intermediari muscular i de la fermentació alcohòlica amb l'isòtop P³².

El mateix 1940 inaugurava el nou Institut de Medicina Experimental¹²⁹ i publicava dos articles sobre glucopatia, glucopaties i glucidistries,¹³⁰ resum curt de treballs anteriors. El 1941 sortia a Mèxic. *La sensibilidad trófica*,¹³¹ dedicat als seus antics col·laboradors, «Reunits de nou en una pàgina, com en els anys en què constituïen un nucli, els dispersos ara pel món». Hi dedica vint-i-cinc planes a l'estudi dels reflexos glucemians, aporta nombrosa literatura recent en defensa de les seves tesis, i acaba dient: «La regulació de la glucèmia, com tants d'altres processos de regulació, es realitza ensems per fenòmens d'equilibri cèl·lula-medi, per intervencions humorals —hormonals o d'altres— i per excitacions nervioses. Tornem a trobar ací, com sempre, els tres mecanismes confluents: cel·lulars, químics i nerviosos».

El 1943 publica a Caracas *La oxidación en los seres vivientes*,¹³² en què resumeix les teories de l'activació biològica de l'oxigen (Warburg) i de l'hidrogen (Wieland), i estudia els equilibris d'oxidoreducció de què ja s'havia ocupat en la tesi doctoral, quaranta anys abans. Simultàniament Pi i Sunyer dirigeix els «Anales del Instituto de Medicina Experimental»¹³³ i hi publica diversos treballs d'investigació amb nous i estimats col·laboradors veneçolans, però cap sobre metabolisme dels glúcids.

Després Pi i Sunyer entra de ple en els treballs de resum i síntesi de les seves investigacions al llarg de cinquanta anys; i de biologia, psicologia, metafísica i filosofia. Dóna a la impremta diversos llibres en espanyol i en anglès¹³⁴⁻¹³⁷ sobre temes de biologia general, en què només incidentalment s'ocupa de qüestions del metabolisme dels glúcids i dels ferments. També un llibre miscel·lani, en què és inclòs el treball a què ens hem referit els àtoms marcats.¹³⁸ I el 1947 sortia a Mèxic la primera edició del *Sistema neurovegetativo*,¹³⁹ llibre exhaustiu, la redacció del qual l'ocupà durant deu anys, iniciada ja a Barcelona, i en què treballà especialment tots els darrers anys a Caracas. Fou reeditat el 1955.

A la darrereria d'aquest any rebia un homenatge a l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic, amb motiu de les seves noces d'or amb la càtedra, i és interessant d'assenyalar que entre els vint-i-cinc treballs inclosos en el llibre *Homenaje* que hom li dedicà, n'hi ha cinc sobre temes del metabolisme dels glúcids i tres sobre altres temes bioquímics.¹⁴⁰

Finalment, jubilat ja de les càtedres i de la direcció de l'Institut de Medicina Experimental, a Caracas, August Pi i Sunyer emprengué —en col·laboració amb el seu germà Santiago, professor a la Universitat de Panamà— la redacció de la *Fisiología Humana* que tant l'ihlusionava com a colofó de les seves activitats científiques, tancant així el cicle començat el 1909 en publicar-se el seu primer llibre, la *Fisiología General* en col·laboració amb Rodrigo Lavín. Després de treballar-hi ambdós molts anys, i a darrera hora especialment Santiago —per la malaltia que ja començava a consumir August—, veié la llum, en dos volums l'any 1962, a Madrid.¹⁴¹ Deixem als fisiòlegs que, en d'altres capítols d'aquest llibre, se n'ocupin com cal.

X. CONEIXEMENTS ACTUALS SOBRE ELS TEMES ESTUDIATS

A) *Vida anaeròbia i oxidacions*. — Quan Pi i Sunyer anunciava, ja el 1901, en la seva tesi doctoral¹ la gran importància de la vida anaeròbia en els organismes superiors, introduïa conceptes nous i revolucionaris, enfront de les tesis iniciades feia un segle per Lavoisier sobre les oxidacions orgàniques i acceptades generalment a ulls clucs.

Trenta anys després, Wieland, amb la seva teoria de l'activació de l'hidrogen, s'enfrontava amb la de Warburg sobre la de l'oxigen; i amb l'ajut dels estudis de Thunberg, amb blau de metilè, demostrava que, en realitat, la majoria de les oxidacions orgàniques eren deshidrogenacions, i establia els principis dels equilibris d'òxido-reducció. Així, tota la primera part de la glucòlisi animal és anaeròbia fins a arribar al graó de l'àcid pirúvic, i solament aleshores comença l'oxidació aeròbia a través del cicle de

Krebs. I, com hem vist, el metabolisme del cristallí és totalment anaerobi, i el de la cèl·lula neoplàsica en gran manera. I ni tan sols cal citar l'anaerobiosi total de la fermentació alcohòlica.

En un altre aspecte de les oxidacions volem recordar com Pi i Sunyer en l'esmentat treball sobre *La oxidación en los seres vivientes* (1943)¹³² es referia a l'acció protectora de les catalases hepàtiques, reguladora de l'alliberament successiu de l'oxigen dels peròxids i com, ajuntant peroxidasa làctica o hepàtica a un sistema amb àcid úric i peròxids, s'originarien de seguida oxidacions secundàries d'aquell. Recentment, aquesta acció sobre el metabolisme de l'àcid úric ha estat demostrada amb l'hepatocalasa per Puig i Muset i ha donat lloc als seus interessants estudis sobre els processos peroxidatius en algunes malalties,¹⁴² d'acord amb les velles teories de Burge, i s'ha tancat així, afortunadament, la solució de continuïtat que semblava haver-se establert en els estudis dels fisiòlegs i bioquímics catalans de fa trenta anys i els d'ara.

B) *Diabetis, insulina, glucèmia, glucidistròfies*. — Hem vist que Pi i Sunyer, ja l'any 1919, considerava la diabetis com una malaltia reaccional. Després, Lesser (1924), Chabanier, Lebert, Lobo-Owell (1929), Staub (1930), Ambard, Kuhlman i Bartheleme (1935) expressaven conceptes semblants. Les demostracions de les accions en el metabolisme dels glúcids de la hipòfisi posterior (Houssay), adrenalina (Man i Magath), escorça suprarenal (Britton i Long), i tiroides (Althausen) confirmaven també els seus punts de vista.

Recordem que Pi i Sunyer, el 1939,¹²⁷ definia la diabetis o el trastorn diabètic com a «dificultats en les operacions inicials de la glucòlisi i seguidament en la formació i la destrucció del glucogen, amb les consecutives perturbacions funcionals i metabòliques de tipus reaccional». Al cap de vint-i-tres anys, el seu germà Santiago diu en la *Bioquímica*:¹⁴³ «El concepte que avui domina la moderna fisiologia de funció panorgànica, funció vinculada a l'activitat de diversos òrgans, ens permet de comprendre la veritable natura del recanvi glúcid, la normalitat del qual resulta de l'ajustat equilibri dels seus distints factors. Trencat aquest equilibri, la diabetis sacarina és l'expressió experimental o clínica del gran esforç que fa l'organisme, de les forces que posa en joc per restablir-lo, si no al seu nivell normal, almenys en el que encara permet la seva capacitat reguladora.»

Aquestes «dificultats en les operacions inicials de la glucòlisi», a què es referia Pi i Sunyer, foren comprovades anys més tard per la demostració que la insulina afavoreix la fosforilització de la glucosa sanguínia per l'ATP —la síntesi de la qual accelera— amb què s'inicia la fase anaeròbia de la glucòlisi (Sacks, 1943), quan Park i col·laboradors, treballant amb glucosa marcada (1955) comprovaren que la insulina accelera el

transport de la glucosa a través de les membranes cellulars, i per d'altres estudis massa llargs d'enumerar.

D'altra banda, recordem que Bellido i col·laboradors^{36 i 71} estudiaren i comprovaren ben aviat la hiperglucèmia inicial insulínica, i que anys després hom comprovà que aquesta era deguda al producte segregat per les cèl·lules α dels illots de Langerhans, la glucagona, que impurificava els primers preparats de la insulina. Sutherland i Cori (1951) creuen que el seu efecte hiperglucèmic, ràpid i curt, és degut segurament a la inactivació de la fosforilasa que catalitza la glucogenòlisi a nivell de la glàndula hepàtica.

Finalment, creiem interessant d'assenyalar en aquest lloc els treballs de Carrasco, efectuats a Mèxic i a Caracas, sobre la diabetis aloxànica. Confirmà les observacions inicials de Jacobs (1937) sobre la hiperglucèmia mortal del conill produïda per la injecció intravenosa d'aloxana, i demostrà que la injecció d'insulina suprimeix fàcilment la hiperglucèmia aloxànica i que en el conill en dejú l'aloxana redueix l'acumulació de glucogen hepàtic després de l'administració d'àcid làctic.¹⁴⁴

C) *Vitamines B i glúcids. Glutatió.* — Les alteracions en el metabolisme dels glúcids en l'avitaminosi B, estudiades per l'escola de Barcelona, completant i confirmant les d'altres autors, i resumides magistralment per Pi i Sunyer, han estat refermades i aclarides per moltíssims investigadors en els anys posteriors. D'una banda s'aclariren les diferències químiques i metabòliques entre les vitamines B₁ i B₂, i s'anaren coneixent els altres components del complex B. Windaus, el 1932, estableix la fórmula empírica de la vitamina B₁, i Andersag i Williams l'obtenen per síntesi (1936). D'altra banda, Gyorgy i Kuhn (1934) identifiquen la vitamina B₂ amb la riboflavina, i Kuhn i Karrer (1935) la sintetitzen per separat. La primera resulta termolàbil en medi neutre o alcalí, i la segona, termostable; i ambdues abunden en el llevat de cervesa i en el fetge dels animals.

Respecte a l'acció metabòlica, fou demostrat després que la vitamina B₁ en forma del seu ester pirofosfòric, constitueix la co-carboxilasa, indispensable per a la descarboxilació dels α -cetoàcids i especialment de l'àcid pirúvic (Peters i Ochoa; Lohmann i Schuster (1937), i que en forma de lipotiamida —per unió amb l'àcid tiòctic— converteix el piruvat en acetil-coenzima-A (Slater, 1953). L'acció favorable de la tiamina sobre la utilització metabòlica de l'àcid pirúvic explica com l'administració de glucosa en l'avitaminosi B₁ eleva la piruvèmia (Williams, 1940).

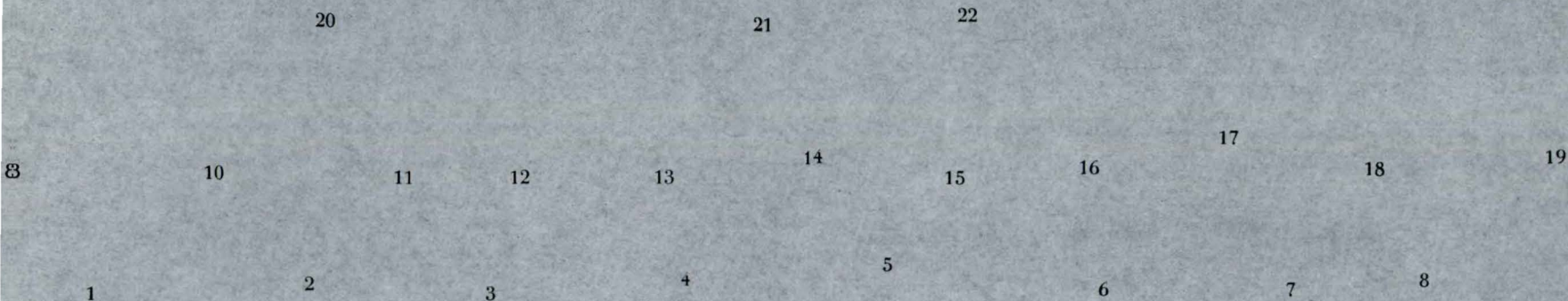
Confirmant indirectament els resultats obtinguts per Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo en els animals sotmesos a fort treball muscular, anys després Horwitt i Kreisler (1949) proposaven llur mètode per a determinar el CMI —*Carbohydrate Metabolic Index*— administrant glucosa a l'home,

sotmetent-lo a un cert tipus de treball muscular i determinant-li la glucèmia, la lactacidèmia i la piruvèmia (les dues primeres, estudiades sempre en els treballs d'aquells). Així mateix, Collazo havia mantingut el paral·lisme entre les alteracions del metabolisme dels glúcids en l'avitaminosi B i certes malalties infantils; i Fujimiya demostrà molt més tard (1950) que la tiaminasa intestinal destrueix la vitamina B₁ alimentària en els infants.

Tocant a la vitamina B₂, hom demostrà que la riboflavina i la leucoriboflavina constitueixen un sistema d'oxido-reducció, al qual deuen llur activitat específica; i que la primera entra a formar part dels ferments respiratoris, actuant així sobre el creixement. Segurament els seus efectes sobre el metabolisme dels glúcids són menys marcats que els de la vitamina B₁, però cal tenir-los en compte. Així, McIntyre (1938) demostrà que l'extracte d'escorça d'arròs escalfat a l'autoclau augmenta la tolerància a la insulina tot disminuint la hipoglucèmia. I la lactoflavina pura evita la ràpida hipoglucèmia insulínica, però en perllonga la durada.

No són solament aquests dos components del complex vitamínic B els que actuen favorablement sobre el metabolisme dels glúcids i les oxidacions. Així, Denny-Brown (1947) demostren que en els presoners de guerra, hipoalimentats, són més eficaços els extractes crus de fetge i llevat de cervesa que no pas l'administració de vitamines B₁ i B₂ pures. I és natural que sigui així, si recordem que l'àcid nicotínic i la nicotinàmida entren en la constitució de tres coenzims diferents (piridin-nucleòtids), i que el coenzim I existeix en tots els teixits que metabolitzen glúcids i, en condicions determinades, la quantitat de CO₂, després, en la fermentació és proporcional a la seva concentració. La piridoxina —vitamina B₆— estimula el creixement de la rata, i el fosfat de piridoxal actua com a cofactor de les decarboxilases. L'àcid pantotènic és element essencial en la molècula del coenzim A (Lippmann, 1947) i, per tant, de l'acetil-Co-A, necessària per a la síntesi de l'àcid cítric en el cicle de Krebs i la β -oxidació dels àcids grassos; la seva funció s'associa segurament a la de la riboflavina (Spies, 1940). La biotina (factor Bios II) activa el ferment hepàtic que descarboxila l'àcid oxalacètic a àcid purúvic (Ochoa, 1947) i actua també com a cofactor en el metabolisme dels glúcids (Lichstein, 1955). Finalment, la inosita (Bios I) és metabolitzada per la rata com a glúcid, i exerceix acció anticetògena (Wiebelhaus, 1947); i l'avitaminosi B₁₂ determina una notable reducció del contingut en citocrom-oxidasa hepàtic, i altera així el metabolisme intermediari dels glúcids.

També volem remarcar la hipoglutationèmia observada per Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo en l'avitaminosi B, comprovada després repetidament. Ja hem vist que Lehmann demostrà que el glutatió és indispensable per a l'acció de la glioxalasa, i que el seu efecte és específic, perquè no pot



VI. Els col·laboradors de l'Institut de Fisiologia de Barcelona cap a l'any 1928.

1. Joan Bofill i Deulofeu; 2. Ferran Fernández i Riofrio; 3. Joaquim Xirau; 4. Antoni Trias i Pujol; 5. August Pi i Sunyer; 6. Jesús María Bellido; 7. Rossend Carrasco i Formiguera; 8. Josep Puche; 9. J. Domènech i Alsina; 10. Antònia Papiol; 11. Montserrat Farran; 12. Maria Bosc; 13. Josefa Barba; 14. Jaume Pi-Sunyer; 15. Maria Solsona; 16. Srta. Foses; 17. Joan Xirau; 18. Sr. Candela; 19. Jaume Raventós; 20. Francesc Jofré; 21. Josep Rumbau; 22. Joan Vachier; 23. Sr. Briones.



ésser substituït per altres cossos —com la cisteïna— que tenen també grups —SH. Crook i Morgan (1944) i Mapson i Mustafa (1956) demostren que el glutatió, associat a l'àcid ascòrbic, regula el potencial d'oxido-reducció de les cèl·lules; Lazarow (1945-46) assenyala que protegeix les cèl·lules dels illots de Langerhans contra la degeneració provocada per l'aloxana; i Griffiths (1948) produeix hiperglucèmia i glucosúria injectant àcid úric a conills empobrits en glutatió.

Finalment, també ha estat demostrat, com sostingué repetidament Pi i Sunyer, que el metabolisme intermediari dels glúcids és més pertorbat en l'avitaminosi B que no en la diabetis: manca de glucosúria espontània, lactacidèmia, major abundància en sang i orina de diversos productes del metabolisme intermediari, i depressió del recanvi respiratori (vegeu literatura en 127).

D) *Metilglixal i àcid pirúvic.* — Com ja veiérem, els estudis de Meyerhof i col·laboradors (1940-45) decantaren l'opinió general dels bioquímics a favor de la formació intermediària de l'àcid pirúvic i no del metilglixal, com sostenia Neuberg. Després, els treballs posteriors establiren que la fermentació alcohòlica i la glucòlisi muscular tenen dotze etapes comunes anaeròbies, fins a arribar a l'àcid pirúvic (Meyerhof, Warburg, Cori, etc.). A partir d'aquest, la fermentació alcohòlica continua en anaerobiosi, descarboxilant-se l'àcid pirúvic, desprenent CO_2 , i reduint-se l'acetaldehid resultant a alcohol etílic.

En canvi, en la glucòlisi muscular comença l'aerobiosi a partir de l'àcid pirúvic, que, a través del cicle dels àcids tricarboxílics de Krebs, es converteix en CO_2 i H_2O . Aquest cicle té deu etapes i s'inicia amb la formació de l'acetil-coenzim-A i acaba en el cicle de Szent-Gyorgyi i conversió de l'àcid oxalacètic en àcid cítric, per recomençar de nou.

I bé; quan semblava ja acceptat per tothom aquest esquema de Meyerhof-Embden com a única via de la glucòlisi, en els darrers anys, a partir del 1955 s'ha anat demostrant que al costat d'ella hi ha d'altres camins més curts per a metabolitzar la glucosa, especialment la via *d'oxidació del fosfogluconat* (Warburg, Dickens, Bloom), que passa a través de les pentoses i podria explicar la formació de les unitats de d-ribosil dels àcids ribonucleics, a partir directament de la glucosa. Aquesta nova via no sembla pas tenir gaire paper en el metabolisme muscular; però, en canvi, arriba a significar fins el 30 % o més del CO_2 produït pel fetge a partir de la glucosa.

Qui sap, doncs, si encara algun dia podrà posar-se de nou en discussió la formació intermediària —almenys en certs casos— del metilglixal, sostinguda durant tants anys per Neuberg, basat en motius bioquímics, i observada després per Pi i Sunyer i tants d'altres en estudis fisiològics i clínics. Recordem, ara, que Peters, d'Oxford, un dels primers mantenidors

de la formació intermediària única de l'àcid pirúvic, contestava a una afirmació de Pi i Sunyer favorable a la seva coexistència amb el metilgloxal en l'orina dels malalts glucidistròfics, «que aquest descobriment era molt interessant, perquè establia un pont entre la bioquímica i la patologia». I que Racker (1951) sosté «que la significació metabòlica de la glixalasa és actualment desconeguda»; i que la reacció té lloc en dos temps, en el primer, per acció de la «glixalasa I», el metilgloxal i el glutatió formen S-lactil-glutatió; desdoblant després, en el segon temps, per la «glixalasa II» en àcid d-làctic i glutatió.

E) *Transformació de l'àcid làctic en glucogen.* — També els resultats de C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch —induïts per Pi i Sunyer— sobre la formació de glucogen hepàtic a partir de l'àcid làctic, han estat plenament confirmats posteriorment. Així, el 1941, Connant i col·laboradors empraren àcid làctic amb carboni marcat en les distintes posicions, i veieren que el que contenia el carboni marcat en el grup carboxílic, administrat per sonda gàstrica a les rates en dejú, es transforma en un 32 % en glucogen hepàtic. Alguns anys després, Lorber i col·laboradors (1950) usant també carboni isòtop — C^{13} i C^{14} — en els grups metílic i alcohol·lic de l'àcid làctic, demostraren que la major part de les molècules que passen a formar glucogen hepàtic, sofreixen primer la transformació en un cos intermediari, simètric, abans de convertir-se en àcid pirúvic, que després es fosforilitza i es converteix en glucogen.

F) *Reflexos tròfics glucemians.* — Hem deixat a posta aquest apartat com a darrer perquè s'aparta de tots els altres estudis, més bioquímics, sobre el metabolisme dels glúcids. Però volem assenyalar de passada que les teories de Pi i Sunyer sobre la sensibilitat tròfica, en general, i els reflexos tròfics glucemians, en particular, han estat àmpliament demostrades posteriorment per nombrosos autors; com assenyalen en llurs capítols d'aquest llibre distingits companys fisiòlegs, amb l'autoritat i la competència que ens manca a nosaltres en aquests temes.

BIBLIOGRAFIA

1. A. PI I SUNYER. *La vida anaeròbia. Tesis Doctoral.* «Gaceta Médica Catalana». Barcelona, 1901.
2. A. PI I SUNYER. Treball llegit el 1899 a l'«Academia y Laboratorio de Ciencias Médicas de Cataluña» i sense data exacta.
3. A. PI I SUNYER i R. TURRÓ. *Le diabète expérimental.* «XVI Congrès International de Médecine». Budapest, 1909.
4. A. PI I SUNYER i R. TURRÓ. *Sur l'inconstance de la glycosurie après l'extirpation totale du pancréas.* «Compt. Rend. Soc. Biol.», v. 66, pàg. 242 (1909).
5. A. PI I SUNYER. *Curso de Físico-química coloidal.* Programa, 1909-10.
6. Id. i L. RODRIGO LAVÍN. *Fisiología General.* Gustavo Gili. Barcelona, 1909.
7. J. GÓMEZ OCAÑA i A. PI I SUNYER. *Memoria sobre el VIII Congreso Internacional de Fisiología.* «Anales Junta. Ampliac. Estud.». Viena, 1920. V. IV, pàg. 223 (1911).

8. A. PI I SUNYER. *Del règimen d'imentició en los diabètics*. «Rev. Med. y Ciruj. Práct.», v. 87, pàg. 129 (1910).
9. A. PI I SUNYER. *Règim en els diabètics*. Ponència al «2n. Congrés de Metges de Llengua Catalana», juny 1917.
10. R. TURRÓ. *Les origines de la connaissance*. Paris, 1914.
11. A. PI I SUNYER. *La regulació del metabolisme*. «Gaceta Médica Catalana», v. 50, pàgs. 201 i 255 (1917).
12. A. PI I SUNYER. *La unidad funcional*. Barcelona, 1918; Buenos Aires, 1920; 3.^a edició, ampliada. México, 1944.
13. A. PI I SUNYER. *Los mecanismos de correlación fisiológica*. Barcelona, 1921.
14. Íd. *Un mètode senzill per a la determinació quantitativa del glucogen en els teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 43 (1918).
15. R. CARRASCO. *Mètode per a dosificar la glucosa en petites quantitats de sang, etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 87 (1918).
16. J. GÓMEZ BOSCH. *De la utilitat del uso de indicador en el mètode Scales-Carrasco*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 215 (1918).
17. A. PI I SUNYER. *Reflex hiperglucemiant per fam local*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 76 (1919).
18. A. PI I SUNYER. *Les vies dels reflexos glucemiants*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 253 (1919).
19. Íd. i B. HOUSSAY. *Una sèrie negativa d'experiments de lligadura*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 26 (1920).
20. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Noves observacions de descàrregues glucogèniques del fetge per fam local*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 50 (1920).
21. A. PI I SUNYER. *Altres dotze experiments de lligadura*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 71 (1920).
22. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Nova simplificació de la tècnica de Pi i Sunyer per a la determinació del glucogen en els teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 123 (1920).
23. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Anestèsics i hiperglucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 151 (1921).
24. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Vint experiments de lligadura i de control*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 216 (1921).
25. A. PI I SUNYER. *La glucèmia y el hambre local*. «Asoc. Españ. Progr. Ciencias, Cong. Oporto, 1921.
26. A. PI I SUNYER. *Els reflexos tròfics glucemiants*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 41 (1922).
27. R. CARRASCO i P. GONZÁLEZ. *Sobre l'obtenció d'extrets pancreàtics contenint una substància (insulina), etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 223 (1922).
28. A. BICKEL. *Sobre el mecanisme d'acció de les vitamines*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 180 (1922).
29. M. TSUJI. *El metabolisme en la nutrició avitaminòsica*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 186 (1928).
30. K. MIYADERA. *De les relacions entre la funció de les vitamines i el metabolisme del calci*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 205 (1922).
31. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Glucèmia i dilució sanguínia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 38 (1923).
32. A. PI I SUNYER. *Sensibilidad interna y sensibilidad tròfica*. «Libro en honor de don Santiago Ramón y Cajal» pàg. 337. Madrid, 1922.
33. A. PI I SUNYER. *Els reflexos tròfics glucemiants*. «Miscel·lània Prat de la Ribera. Inst. d'Est. Catal. Barcelona, 1923.
34. R. CARRASCO. *La influència de la insulina sobre el metabolisme proteic en la diabetes greu*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 169 (1924).
35. R. CARRASCO i J. PUCHE. *Sobre el mecanisme d'acció de la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 139 (1925).
36. J. M. BELLIDO i J. PUCHE. *La hiperglucèmia insulínica i les vies d'administració de la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 126 (1925).
37. A. PI I SUNYER. *Diabetes sacarina y sacarurias*. «Manual de Medicina Interna». Hernando y Marañón, v. II. Madrid, 1917.
38. R. CARRASCO, M. CARDONA i J. M. CASALS. *Sobre els factors que influeixen les cetosis*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 248 (1926).
39. J. PUCHE i J. RAVENTÓS. *Tècniques per a evitar la glucòlisi in vitro*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 163 (1926).
40. A. PI I SUNYER, J. PUCHE i J. RAVENTÓS. *Sobre l'acció fisiològica de la sintalina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 273 (1927).

41. J. M. BELLIDO i J. PUCHE. *La fam local per la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 299 (1927).
42. J. PUCHE. *El sistema nerviós autònom en la regulació de la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 235 (1927).
43. A. PI I SUNYER i J. PUCHE. *La hiperglucèmia per hemorràgia i dilució sanguínia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 116 (1928).
44. A. PI I SUNYER. *Asfíxia cellular i reaccions diabètiques*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 161 (1928).
45. J. PUCHE i J. BOFILL. *Influència de la lligadura dels conductes pancreàtics sobre la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 178 (1928).
46. A. PI I SUNYER. *Les distrofies per retard*. «Monografies Mèdiques Servet». Barcelona, 1928.
47. A. PI I SUNYER. *Las distrofias por retardo*. «Editorial Arnau de Vilanova». Barcelona, 1929.
48. J. PI I SUNYER BAYO. *Modificació micromètrica del mètode de Pi i Sunyer Carrasco per a la valoració del glucogen en els teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 224 (1929).
49. M. CARDONA, P. CAMPS i R. CARRASCO. *El metabolisme de la glucosa en l'hipertiroidisme*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 235 (1929).
50. J. PI I SUNYER BAYO i M. FARRAN. *Recerques sobre l'acció oxidativa de la vitamina B i la seva possible mesura, etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 337 (1929).
51. J. PUCHE. *Influència de l'asfíxia sobre la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 367 (1929).
52. C. PI I SUNYER BAYO. *Gewinnung von Methylglyoxal bei der spaltung von Zucker durch Hefen-mazerations-saft*. «Bioch. Zeitschr.», v. 213, pàg. 489 (1929).
53. C. PI I SUNYER BAYO. *Studien über die Dismutation von Methylglyoxal und Phenylglyoxal durch das Enzym grüner Blätter*. Versuche mit Lindenblätter. «Bioch. Zeitschr.», v. 213, pàg. 495 (1929).
54. J. A. COLLAZO, G. LISS i C. PI I SUNYER BAYO. *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der enteralen Zufuhr, etc.* «Bioch. Zeitschr.», v. 227, pàg. 326 (1930).
55. C. PI I SUNYER BAYO i G. LISS. *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Hefegabe auf die chemische, etc.* «Hoppe-Seylers Zeitschr.», v. 193, pàg. 193 (1930).
56. G. LISS, C. PI I SUNYER BAYO i T. OSUKA. *Weitere Untersuchungen über den Einfluss der Fütterung mit Hefe, etc.* «Zeitschr. f. ges. Exper. Mediz.», v. 74, pàg. 750 (1930).
57. J. A. COLLAZO i C. PI I SUNYER BAYO. *Über die Wirkung der B-vitamine und des Insulins auf die Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen bei Mangel an B-vitaminen*. «Bioch. Zeitschr.», v. 238, pàg. 335 (1931).
58. A. PI I SUNYER. *Paradiabetes*. «Libro Homenaje a Marañón». 1929.
59. J. PI I SUNYER BAYO. *L'equilibri d'oxidoreducció en els teixits* (Memòria Doctoral). («Treb. Soc. Biol.», pàg. 47 (1930).
60. A. PI I SUNYER. *Les réflexes regulateurs de la nutrition*. «Journées Médicales de Bruxelles», 28 juny-2 juliol, 1930.
61. J. M. BELLIDO i F. F. RIOFRÍO. *Sobre la inestabilitat de la glucèmia en els animals insulinitzats*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 187 (1930).
62. A. PI I SUNYER i C. PI I SUNYER BAYO. *Mètode per a l'estudi "in vitro" del metabolisme dels teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 264 (1930).
63. J. PI I SUNYER BAYO. *Un model de pipeta de combustió per a la verificació dels aparells de metabolisme en circuit tancat*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 286 (1931).
64. J. A. COLLAZO i C. PI I SUNYER BAYO. *Einfluss des vitamins B₂ auf den Kohlenhydratstoffwechsel*. «Biochem. Zeitschr.», v. 250, pàg. 89 (1932).
65. J. A. COLLAZO. *Efectes del suc de taronja sobre la glucogènesi del conill*. Ia. nota. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 342 (1931).
66. J. A. COLLAZO. *Importància de la vitamina B₂ en l'efecte glucogènic del suc de taronja*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 420 (1931).
67. J. PI I SUNYER BAYO. *Acció de les vitamines B₁ i B₂ sobre l'oxigen absent urinari*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 449 (1931).
68. C. PI I SUNYER i J. FOLCH. *Die Glykogensynthese aus Milchsäure in der Leber "in vitro"*. «Bioch. Zeits.», v. 242, pàg. 306 (1931).
69. C. PI I SUNYER BAYO i J. FOLCH. *La síntesi del glucogen a partir de l'àcid làctic, en fetge, "in vitro"*. IIa. nota. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 407 (1931).
70. J. RAVENTÓS i M. FARRAN. *Sobre la síntesi dels àcids amínics pels organismes animals*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 288 (1931).

71. J. M. BELLIDO i F. F. RIOFRÍO. *Contribució a l'estudi de la hiperglucèmia inicial per la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 366 (1931).
72. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Über die Anwesenheit des Methylglyoxals in Harn*. «Bioch. Zeits.», v. 256, pàg. 241 (1932).
73. R. CARRASCO. *Observacions sobre el mètode de Hagedorn i Jensen per a la determinació de la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», p. 19 (1932).
74. R. CARRASCO. *Sobre l'ús d'un reactiu alcalí de ferrocianur potàssic més concentrat que el de Hagedorn i Jensen, per a la determinació de la glucèmia en petites quantitats de sang*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 22 (1932).
75. J. A. COLLAZO, S. PUYAL i J. CASTELLANOS. *Acción de la adrenalina sobre el ácido láctico de la sangre y de la orina en el conejo*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 140 (1932).
76. J. A. COLLAZO i J. PUYAL. *Acción de la adrenalina sobre el ácido láctico de la sangre en el hombre normal*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 145 (1932).
77. J. A. COLLAZO, J. PUYAL i J. TORRES. *El ácido láctico de la sangre durante la prueba de glucemia provocada por la ingestión de glucosa*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 150 (1932).
78. J. A. COLLAZO, J. PUYAL i J. TORRES. *Hipòfisi i metabolisme anaerobi dels glúcids i l'àcid làctic de la sang*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 276 (1932).
79. R. CARRASCO i F. BIETO. *Sobre el mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 161 (1932).
80. C. PI I SUNYER BAYO i J. FOLCH. *Estudis sobre la determinació de l'àcid làctic i en especial de la lactacidèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 317 (1932).
81. C. PI I SUNYER BAYO. *Estudios sobre el metabolismo intermediario animal y vegetal de los hidratos de carbono*. (Memòria Doctoral). «Rev. Méd. Barc.», maig-juny 1932.
82. C. PI I SUNYER BAYO. *El complex vitamínic B*. «Memòria. Soc. Cat. Ciènc. Fis., Quím. i Mat.», v. 1, pàg. 167, 1933).
83. A. FOLCH i B. BENAIGES. *Incretes sexuals i corbes de glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 103 (1933).
84. A. PI I SUNYER, F. DOMÈNECH-ALSINA i B. BENAIGES. *La regulació de la glucèmia en el tronc decapitat*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 125 (1933).
85. A. PI I SUNYER i A. FOLCH. *La significació clínica de la metilglioalúria i de l'oxigen absent urinari*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 248 (1933).
86. R. CARRASCO i E. BIETO. *Efecte dels anticoagulants i antiglicolítics sobre els resultats en la determinació de la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 266 (1933).
87. R. CARRASCO. *Acció de l'adrenalina sobre la glucèmia en el gos decapsulat*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 279 (1933).
88. M. AMAT BARGUÉS. *Assaig d'unificació de la tècnica per les determinacions de la glutatièmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 342 (1933).
89. J. FOLCH i R. CARRASCO. *La corba de la lactacidèmia abans i després de la ingestió de glucosa i la seva relació, etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 361 (1933).
90. C. PI I SUNYER BAYO. *Estudis sobre el metilglioal*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 49 (1934).
91. C. PI I SUNYER BAYO i M. FARRAN. *Sobre la obtención y propiedades fisiológicas del metilglioal*. «IX Congr. Int. Quím.», v. 5. Madrid, 1934.
92. M. AMAT BARGUÉS. *Diverses tècniques proposades per a la determinació de la glutatièmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàgs. 210, 134.
93. J. PUCHE. *Investigacions sobre el metabolisme dels glúcids. Ia. nota*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 229 (1934).
94. J. PUCHE. *Id. id. id. IIa. nota*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 238 (1934).
95. *Id. id. id. id. IIIa. nota*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 249 (1934).
96. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Hi ha metilglioal en algunes orines?* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 394 (1934).
97. J. FOLCH. *Algunes modificacions a la tècnica de la determinació de la lactacidèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 426 (1934).
98. A. PI I SUNYER. *Las glucidístrofias (diabetes y paradiabetes)*. «Anal. Medic. Interna», v. II, pàg. 99 (1933).
99. A. PI I SUNYER i J. A. COLLAZO. *Sinopsis de las glucopatías*. «Anal. Medic. Interna», v. II, pàg. 1067 (1933).
100. A. PI I SUNYER i J. A. COLLAZO. *Système des glycopathies*. «Arch. Maladies Appar. Digest.», v. 23, pàg. 478 (1933).
101. A. PI I SUNYER. *La significación clínica de la metilglioalúria*. «Crónica Médica», pàg. 641, set. 1933.

102. A. PI I SUNYER. *La malaltia glucogènica*. (Comunicació «Acad. Mèd. Barcelona», juliol 1934.)
103. C. PI I SUNYER BAYO. *Evolució en els coneixements de bioquímica de la funció muscular i de les fermentacions en el segle XX*. (Curs de Bioquim. i Fisiol. Contr. Muscular. «Arxius Inst. de Ciències» any 22, fasc. I, 1934.)
104. OTTO MEYERHOF. *Les etapes intermèdies de la degradació biològica dels hidrats de carboni*. (Id. id. id.)
105. A. PI I SUNYER. *Fermentació alcohòlica i metabolisme muscular*. (Id. id. id.)
106. SEVERO OCHOA. *Suprarenals i química de la contracció muscular*. (Id. id. id.)
107. J. M. BELLIDO. *Evolució històrica*. (Id. id. id.)
108. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Sobre la presència d'àcid pirúvic en algunes orines*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1935, no publicada.)
109. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Nachweis von Brenztraubensäure in Urin*. «Bioch. Zeitschr.», v. 287, pàg. 113 (1936).
110. C. PI I SUNYER BAYO. *Concepte general de les vitamines i en especial del complex B*. «La Medic. Catalana», pàg. 251 (1934).
111. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Aïllament de l'àcid pirúvic de les orines*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1935, no publicada.)
112. A. PI I SUNYER. *Sur la présence et la signification des corps en C-3 dans l'urine*. «Compt. Rend. Soc. Biol.», v. 123, pàg. 859 (1936).
113. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *L'origen i la significació dels cossos amb tres carbonis en l'orina*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1936, no publicada.)
114. A. PI I SUNYER. *Des correlations chimiques aux correlations nerveuses*. Confer. a les «Journées Médicales de Bruxelles», 1935.
115. A. PI I SUNYER. *La régulation chimique des fonctions*. «Volume jubilaire en l'honneur du Professeur J. Dermoor». Lieja, 1937.
116. A. PI I SUNYER. *La sensibilité trophique*. «Annal. de Physiol, et Physicochemie Biologique», v. 13, pàg. 713 (1937).
117. J. A. COLLAZO, C. PI I SUNYER BAYO i J. MORROS. *El metabolismo de los hidratos de carbono en las avitaminosis B₁ y B₂. Glucemia y lactacidemia*. «Anal. Medic. Int.», v. 5, pàg. 353 (1936).
118. A. PI I SUNYER i A. FOLCH. *Estudis sobre l'oxigen absent urinari*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1936, no publicada.)
119. A. ORIOL ANGUERA. *Micromètode per a la determinació del carboni*. (Comunicació oral, sense fitxa bibliogràfica.)
120. A. FOLCH. *Crítica dels mètodes de valoració de l'oxigen absent urinari*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 258 (1933).
121. A. PI I SUNYER. *El futur dels diabètics*. «La Medic. Catal.», gener 1936.
122. A. PI I SUNYER. *La régulation de la glycémie dans le tronc décapité*. «Treballs Congrés Fisiologia Moscou», pàg. 89 (1935).
123. A. PI I SUNYER. *Le système nerveux végétatif de sensibilité interne et les régulations physiologiques*. «Curs a la Universitat de Tolosa», 1936-37.
124. J. FOLCH. *Estudis sobre lactacidèmia*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1935, no publicada.)
125. A. FOLCH i B. BENAIGES. *Aportació a la tècnica colorimètrica de determinació de la glucèmia*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1936, no publicada.)
126. C. PI I SUNYER BAYO i M. PRADOS SUCH. *Nota sobre la determinació del glutàtion: glutatièmia*. «La Med. Catal.», pàg. 271 (1938).
127. A. PI I SUNYER. *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica*. «Facultad de Medic.», Montevideo (1939).
128. A. PI I SUNYER. *Los átomos marcados*. Caracas, 1940.
129. Íd. *Inauguración del Instituto de Medicina Experimental*. «Ministerio de Educación Nacional». Caracas, 28 junio 1940.
130. A. PI I SUNYER. *La glucopatología: glucopatías y glucidistrofias*. «Gac. Médica de Caracas», pàgs. 165 i 170 (1940-41).
131. A. PI I SUNYER. *La Sensibilidad Trófica*. «Cía. Gener. Editora». México, 1941.
132. Íd. *La oxidación en los seres vivientes*. «Anal. Instit. Pedagógico». Caracas, 1943.
133. A. PI I SUNYER. *Anales del Instituto de Medicina Experimental*. (V. I, II i III. Caracas, 1942-46.)
134. A. PI I SUNYER. *Principio y término de la Biología*. «Biblioteca Venezolana de Cultura». Caracas, 1941.
135. A. PI I SUNYER. *Los fundamentos de la Biología*. Editorial Americalee. Buenos Aires, 1943.

136. A. PI I SUNYER. *The Bridge of Life*. The MacMillan Co. New York, 1951.
137. Íd. *Classics of Biology*. Pittman & Sons. London, 1955.
138. Íd. *Dispersa y Conjunta*. Instit. Pedagógico Nacional. Caracas, 1945.
139. Íd. *El Sistema Neurovegetativo*. Uteha, México; la edic. 1947; 2ona. íd., 1954.
140. *Diversos autors. Homenaje al Dr. Augusto Pi i Sunyer*, México, 1956.
141. A. PI I SUNYER i S. PI I SUNYER. *Fisiología Humana*. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1962.
142. P. PUIG I MUSET. *Processos peroxidatius en algunes malalties metabòliques*. «Treb. Soc. Cat. Biol.», v. 18, pàg. 47 (1963).
143. S. PI I SUNYER. *Bioquímica*. Ed. Paz Montalvo, 2ona. ed., Madrid, 1963.
144. R. CARRASCO. *Diversos treballs sobre diabetis aloxànica*. «Bol. Biol. Univ. Puebla», 65, 1943; «Journ. Lab. & Clin. Med.», 29: 510 (1944); «Arch. Biol. y Patol.», 1 (1948); «Amer. Journ. Physiol.», 201: 107 (1950).