

RECORDS PERSONALS D'UN TESTIMONI, I PARTICIPANT, EN LA TRANSICIÓ DEL TRACTAMENT PRE-INSULÍNIC AL TRACTAMENT INSULÍNIC DE LA DIABETIS GREU.

CONTRIBUCIÓ CATALANA RELATIVA A LA INSULINA DURANT EL PERÍODE 1922-1925.

R. CARRASCO I FORMIGUERA

Assistent a l'Institut de Fisiologia de Barcelona (1921-1939).
Professor titular de Fisiologia a l' "Instituto de Medicina Experimental" de la "Universidad Central de Venezuela", Caracas.

I. RECORDS PERSONALS

En començar l'any 1921 jo era aprenent de fisiòleg a l'Institut de Fisiologia de la Mancomunitat de Catalunya, que funcionava als locals de la Càtedra de Fisiologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, sota la direcció de l'enyorat mestre August Pi i Sunyer, i a més feia de metge i m'havia interessat especialment en l'estudi i el tractament de la diabetis des del 1917.

El lapse de mitjan 1921 a mitjan 1922, justament aquell durant el qual Banting i Best efectuaren els experiments que els portaren al descobriment de la insulina i començà l'aplicació terapèutica d'aquella hormona a éssers humans, i també començà l'ampliació del seu estudi experimental amb nous col·laboradors i noves troballes, jo el vaig passar a Boston treballant algunes setmanes amb el diabetòleg Elliott Proctor Joslin al «New England Deaconess Hospital» i la major part del temps amb el professor Walter Bradford Cannon, al Departament de Fisiologia de l'Escola de Medicina de la Universitat de Harvard. A les acaballes del desembre de 1921 vaig tenir la bona fortuna d'assistir a la trenta-quatrema reunió anual de l'«American Physiological Society» a la Universitat de Yale, a New Haven, en la qual fou donada la primera notícia àmpliament pública del descobriment de Banting i Best (1) davant un públic del qual formaven part alguns diabetòlegs clínics molt distingits i un bon nombre de fisiòlegs, bioquímics i farmacòlegs de primera categoria, alguns dels quals havien treballat cercant el mateix

que Banting i Best, amb resultats més o menys encoratjadors però no pas plenament demostratius.

Per al jove entusiasta i ple d'ambició científica que jo era llavors, assabentar-me de les troballes dels dos joves canadencs i ésser testimoni de les diverses reaccions humanes de clínics i investigadors de gran autoritat en matèries en les quals jo estava tan interessat fou certament una experiència inoblidable. Recordo molt vivament la meua desagradable sorpresa en escoltar un d'aquells que jo tenia per gegants de la ciència, que havia treballat molt, però amb poc fruit, en la mateixa tasca que Banting i Best havien dut a bon terme, tractant de treure valor a aquelles troballes que per a mi eren transcendents, i també recordo la meua plaent emoció en escoltar les paraules d'altres, justament els qui havien estat més prop de l'èxit, i alguns dels més eminents diabetòlegs clínics, reconeixent el mèrit i la importància dels resultats assolits per Banting i Best.

Al final de maig de 1922, poc abans del meu retorn a Barcelona, passà per Boston el bioquímic Collip, que a la primavera d'aquell any havia contribuït molt eficaçment a alliberar d'impureses els extrems pancreàtics que Banting i Best havien batejat amb el nom d'*isletin*. Vaig tenir ocasió de conversar amb ell, i ell fou qui m'assabentà dels resultats molt satisfactoris obtinguts des del mes de gener amb l'administració d'aquells extrems, progressivament purificats, a diabetics humans, i del recent canvi de nom d'*isletin* a insulina (en anglès *insulin*). Això em mogué a escriure al professor Macleod —que jo havia conegut l'any 1920 en un Congrés internacional de Fisiologia— per demanar-li que, si fos possible, em proporcionés els detalls del mètode de la preparació de la insulina emprat en aquells temps. La seva resposta fou que ho faria tan aviat com fos acomplert el procés legal de protecció del nom i del mètode de preparació de la insulina, i així ho féu.

A mitjan setembre, havent rebut a Barcelona la descripció del mètode de preparació llavors emprat a la Universitat de Toronto, el bioquímic, bacteriòleg i farmacèutic Dr. Pere González, un dels principals col·laboradors del Dr. Turró al Laboratori Municipal, i jo, que ja tornava a treballar a l'Institut de Fisiologia, començarem a tractar de preparar extrems pancreàtics que continguessin insulina seguint les instruccions canadenques tan bé com ho permetien la nostra comprensió d'aquestes instruccions i els nostres migrats mitjans de treball.

Per tal d'arribar a l'escorxador prou d'hora per a poder donar oportunament les instruccions del cas als encarregats de matar el bestiar boví, jo m'aixecava a les quatre de la matinada, quan era encara negre nit. Era essencial que el pàncreas de cada animal m'arribés a les mans

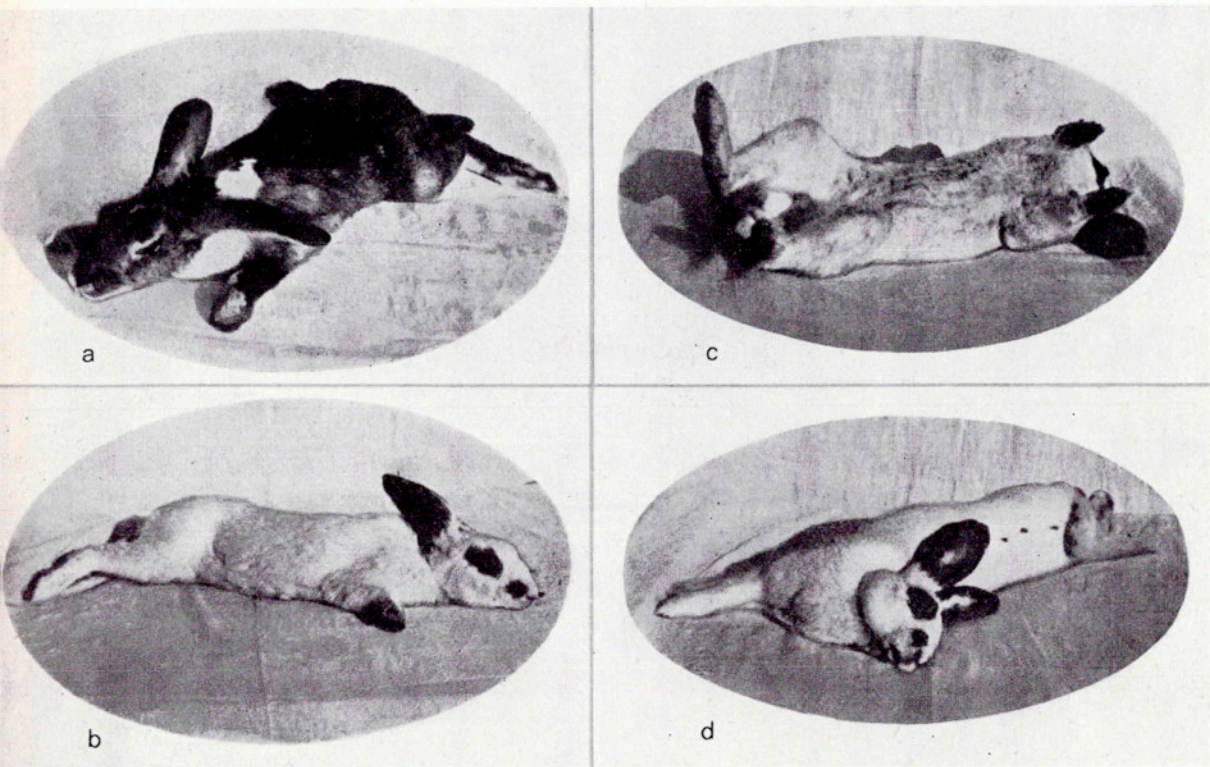


FIG. 1. Quatre moments de la reacció hipoglucèmica provocada per la injecció de 3 «unitats clíniques» (la «unitat conill») a conills d'uns 2 quilograms després d'un dejuni de 24 hores, en un experiment de valoració de l'activitat d'un lot d'insulina.

a i b: Relaxació muscular que es presenta abans, després o entremig de les convulsions. c: Instantània durant una convulsió. — d: Contracció muscular tònica, amb epistòtonus, que es presenta entremig de las convulsions o en l'etapa final quan la hipoglucèmia és mortal si no és degudament combatuda. — Fotogravat del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

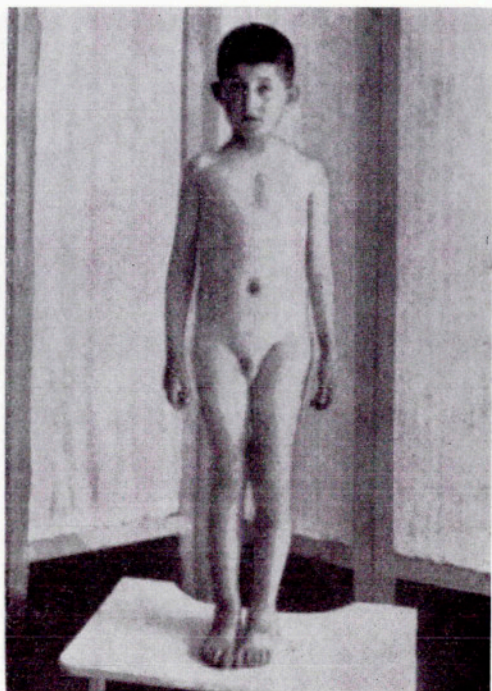
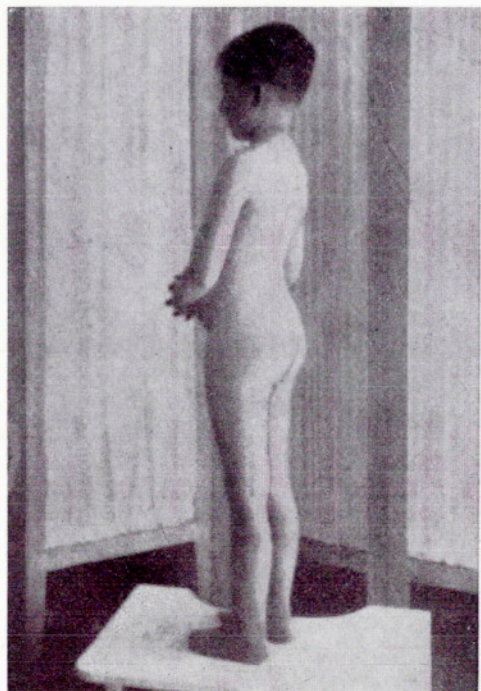


FIG. 2. Pere Sardà, primer cas de diabetis infantil tractat per l'autor amb insulina. Fotografia presa 11 mesos després de la primera injecció (vegeu text). — Fotogratat del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

al més aviat que fos possible després de la mort de la bèstia i que, després d'uns primers passos fets per mi al mateix escorxador sense pèrdua de temps, el Dr. González i jo continuéssim, com més aviat millor, fent, ja al laboratori, les operacions necessàries perquè al cap de pocs dies tinguéssim un petit lot d'ampolletes de 5 cc plenes d'un líquid brunenc que esperàvem que contingués insulina. Aquell líquid havia estat passat per filtres de Berkefeld, assajat (fig. 1) en conills per comprovar-ne i mesurar-ne l'activitat, i aquesta havia estat ajustada, per centímetre cúbic, al que llavors se'n deia una «unitat conill» o «unitat fisiològica» o, cosa que era igual, tres «unitats clíniques», cada una d'aquestes darreres de potència no gaire precisa, però no gaire diferent de la de les actuals unitats internacionals. Finalment s'hi afegia una petita quantitat de tricresol. El contingut d'una ampolleta de cada lot era sotmès a comprovació d'esterilitat i d'absència d'efectes secundaris indesitjables. Amb aquest darrer objecte jo me n'injectava subcutàniament 0,5 cc, i algunes vegades un dolor local bastant fort i persistent em feia decidir que aquell lot no podia pas ésser usat en malalts als quals, per a administrar-los per exemple 15 unitats clíniques, caldria injectar un volum deu vegades més gran que el que a mi m'havia fet passar unes hores força desagradables.

La primera injecció d'aquella insulina a un diabètic humà, la vaig donar a Francesc Pons, de 20 anys, amb resultat satisfactori, i fou seguida d'altres injeccions a ell mateix i després a d'altres malalts.

Zuelzer, el 1908, (23) i Forschbach el 1909, (15) havien injectat a diabètics humans extrems pancreàtics preparats pel mètode descrit pel primer el 1907 (22), amb resultats que fan indubtable que contenien en proporció terapèuticament eficaç l'hormona que anys més tard rebé el nom d'insulina. Però les injeccions d'aquells extrems produïren efectes secundaris tan greus que llur administració a éssers humans fou abandonada. Prescindint d'aquests experiments clínics, no continuats, de Zuelzer i de Forschbach, de les dades cronològiques relatives al començament de la insulinoteràpia a diferents països contingudes al llibre *The Story of Insulin* (21, pàg. 96), de Wrenshall i altres membres del «Banting and Best Institute» de la Universitat de Toronto, se'n dedueix que, pel que se sap fins ara per fets publicats, la insulina preparada a Catalunya des del final de setembre i injectada per mi amb resultats satisfactoris a diabètics humans des del començament d'octubre de 1922, precedí d'alguns mesos qualsevol altra insulina preparada i injectada a diabètics humans a l'Europa continental.

Per a la gran majoria dels metges que ara veuen malalts, l'èxit de la insulina en el tractament de la diabetis greu és cosa que hom dona per descomptada, i això pot fer que els sigui difícil d'imaginar els senti-

ments de llurs col·legues que —com jo mateix— poc després del descobriment de la insulina fórem testimonis de la immediata resposta beneficosa al nou remei, que llavors semblava cosa de miracle. Jo, com tants d'altres, havia tractat durant anys els casos més greus de diabetis amb dietes de tipus Allen-Joslin (13), de marcada hipoalimentació. Aquesta era llavors l'única manera de conservar-los vius, bé que convertint-los en gairebé esquelets amb prou feines vivents. Fou només d'aquesta manera que alguns d'aquells malalts pogueren capejar el temporal durant mesos i fins i tot anys fins a arribar, sobtadament, al port de salvació de la insulina.

En aquells temps el tractament a consciència de la diabetis greu era com una sèrie d'experiments de fisiologia, difícils i desafiadors però sempre estimulants. De vegades hom obtenia resultats que pagaven els esforços del metge i els sacrificis del malalt. Encara avui, jo em sento més satisfet, i goso dir orgullós, dels resultats assolits amb aquell tractament en alguns dels meus casos pre-insulínics que dels èxits més grans que més tard pugui haver obtingut amb l'ajut de la insulina. D'altra banda, el tractament pre-insulínic de la diabetis greu era massa sovint molt i molt frustratori. Els metges pre-insulínics havíem vist fracassar moltes intervencions quirúrgiques malgrat la destra actuació del cirurgià i malgrat els nostres esforços; no havíem pogut evitar la mort quan havíem estat cridats per assistir malalts que ja estaven en ple coma diabètic; i, encara pitjor, havíem vist alguns dels nostres malalts, tan penosament mantinguts vius, caure en coma mortal per efecte d'una infecció intercurrent.

Tenint presents aquestes frustracions del temps pre-insulínic, serà més fàcil de comprendre la nostra emoció d'alegria en presenciar la gairebé dramàtica resurrecció dels nostres primers diabètics greus tractats amb insulina. Voldria ésser capaç de fer vivament present el que jo vaig sentir quan —per primera vegada en molts anys— vaig poder prescriure sense por una dieta nutritiva i relativament plaent al meu primer diabètic tractat amb insulina i quan ell em digué com sentia que alguna força tornava al seu cos debilíssim i allitat des de feia mesos, o quan, després d'algunes injeccions d'aquella insulina de manufactura gairebé domèstica, vaig veure tornar a la vida una senyora ja bastant vella, el metge de la qual m'havia cridat al bell mig de la nit perquè jo assistís la malalta per primera vegada quan aquesta estava en ple coma diabètic.

Bé que el Dr. González i jo estàvem força contents dels resultats de la nostra insulina brunenca, no estàvem pas gaire orgullosos del seu aspecte brutot. Quant a mi, aquesta impressió desagradable s'esvaí totalment quan, molts anys després, en ocasió de la celebració a Toronto

del vint-i-cinquè aniversari del descobriment de la insulina, el Dr. Walter Campbell delectà els qui l'escoltàvem amb la seva narració de la primera injecció al primer cas mundial d'un diabètic humà tractat amb allò que mesos més tard se'n va dir insulina, amb resultat molt satisfactori durant anys. El Dr. Campbell, que fou precisament qui donà aquella històrica injecció, ens contà com —juntament amb el seu malalt— esperava, en una sala del Toronto General Hospital, l'extret pancreàtic, que encara se'n deia *isletin*, quan s'obrí una porta i entrà el Dr. Banting portant a la mà una fiola que contenia —segons paraules textuales— *a brownish fluid*; un líquid brunenc!... Bé!, vaig dir-me calladament, tanmateix aquella nostra insulina brunenca no era pas de tan mal veure...

Quan vaig assistir per primera vegada el nen Pere Sardà, que havia d'esdevenir el meu primer cas infantil tractat amb insulina, el malalt tenia sis anys i estava en un estat llastimós; però la meva provisió d'insulina era molt petita i la necessitava tota per a d'altres malalts greus que ja tenia en tractament. Això féu que, de moment, provés de mantenir-lo viu i de millorar el seu estat amb el tractament de fam d'Allen-Joslin. El resultat fou tan bo que vaig poder ajornar el tractament insulínic fins a haver passat gairebé un any. La primera injecció d'insulina a aquest primer cas infantil fou donada el 31 d'octubre de 1923, quan el malalt pesava, a 7 anys, 21 kg (fig. 2). Les fotografies de la figura 2 foren preses onze mesos més tard, quan el malalt havia augmentat, per terme mitjà, 409 grams mensuals i els darrers mesos li n'havien estat injectades només 22 unitats diàriament.

El meu segon cas de diabetis infantil tractat amb insulina fou Josep Cardús, vist per mi per primera vegada quan tenia quatre anys, en estat pre-comatós. El tractament insulínic fou començat immediatament. Les fotografies de la fig. 3, tot i estar desenfocades, permeten apreciar l'estat encara lamentable del malalt quan amb prou feines fou capaç d'aguantar-se dret després de quatre dies de tractament insulínic. Les de la fig. 4 permeten d'apreciar el millorament assolit al cap d'un mes de tractament insulínic amb una mitjana de 30 unitats diàries i un augment d'1,55 kg en 28 dies. Per a mi aquest cas és particularment interessant per dues raons. Una d'elles és que em donà la meva primera experiència d'hipoglucèmia insulínica humana i de l'immediat restabliment del pacient per efecte d'una injecció intravenosa de glucosa. El malalt estava hospitalitzat en un petit Sanatori sota la vigilància contínua de la seva mare, la qual un dia entrà sobtadament al meu consultori dient-me —entre plors— que el fill se li moria. Vaig córrer a veure el malalt i em vaig mig tranquil·litzar en adonar-me que estava en coma hipoglucèmic, síndrome que jo no havia vist mai en cap ésser

humà però del qual havia llegit molt. Tan aviat com vaig poder, li vaig administrar lentament una injecció intravenosa de glucosa. Malgrat que per les meves lectures i la meva experiència amb conills ja havia d'estar preparat per al que va succeir, em penso que em vaig quedar tan astorat com la mare del noi quan aquest obrí els ulls i digué algunes paraules entenedores abans que hagués acabat de passar tot el líquid de la injecció. I, certament, vaig sentir-me tan eufòric com la mare quan, abans que hagués passat una hora, el nen jugava felicitment al jardí del sanatori.

L'altra raó del meu interès per aquest cas és la llarga supervivència del malalt. Francesc Pons, el meu primer diabètic tractat amb insulina, després d'alguns mesos d'aquest tractament amb un sostingut millorament satisfactori, morí de pneumònia gripal en un moment que la meva provisió d'insulina s'havia exhaurit —contratemp que també havien conegut els capdavanters de Toronto. Pere Sardà, el meu primer cas infantil d'insulinoteràpia, després d'un parell d'anys de tractament molt reeixit, morí de febre tifoide, de la qual també moriren dos altres membres no diabètics de la seva família. Contrastant amb aquests contratemps, Josep Cardús, el meu segon cas de començament infantil de la insulinoteràpia, continuà viu i en bon estat 44 anys després de rebre la primera injecció d'insulina. Dissortadament, fa poc vaig saber que havia mort no gaire després de les meves darreres notícies satisfactòries, i no he pogut esbrinar la causa de la seva mort.

Un aspecte interessant de la transició dels temps pre-insulínics, que Joslin va denominar era de Banting i Best, fou la reacció de la professió mèdica en general al descobriment de la insulina. Aquella reacció varià des d'un optimisme extrem, absolutament injustificat, fins a un pessimisme més o menys acusat, igualment injustificat.

Hi havia metges que esperaven la guarició total i definitiva de la diabetis. D'altra banda, n'hi havia que creien que la insulina només podria ésser eficaç —i encara qui sap— en circumstàncies molt especials o en una petita proporció dels diabètics. Per exemple, en una carta a l'editor del «British Medical Journal» datada l'onze de novembre de 1922 (3), un especialista de Harley Street, possiblement el diabetòleg britànic de més prestigi en aquell temps, afirmava que la insulina podria ésser eficaç només en aquells casos que la diabetis tingués alguna cosa a veure amb el pàncreas, i que això no succeïa en la major part dels casos. Hi havia també metges que exageraven en gran mesura els perills reals però previsibles i controlables del tractament insulínic, i d'altres que estaven convençuts de l'existència de perills incontrolables que en realitat no existeixen. Per exemple, quan feia uns dos anys que la insulina havia començat d'ésser usada a Barcelona, un oftalmò-

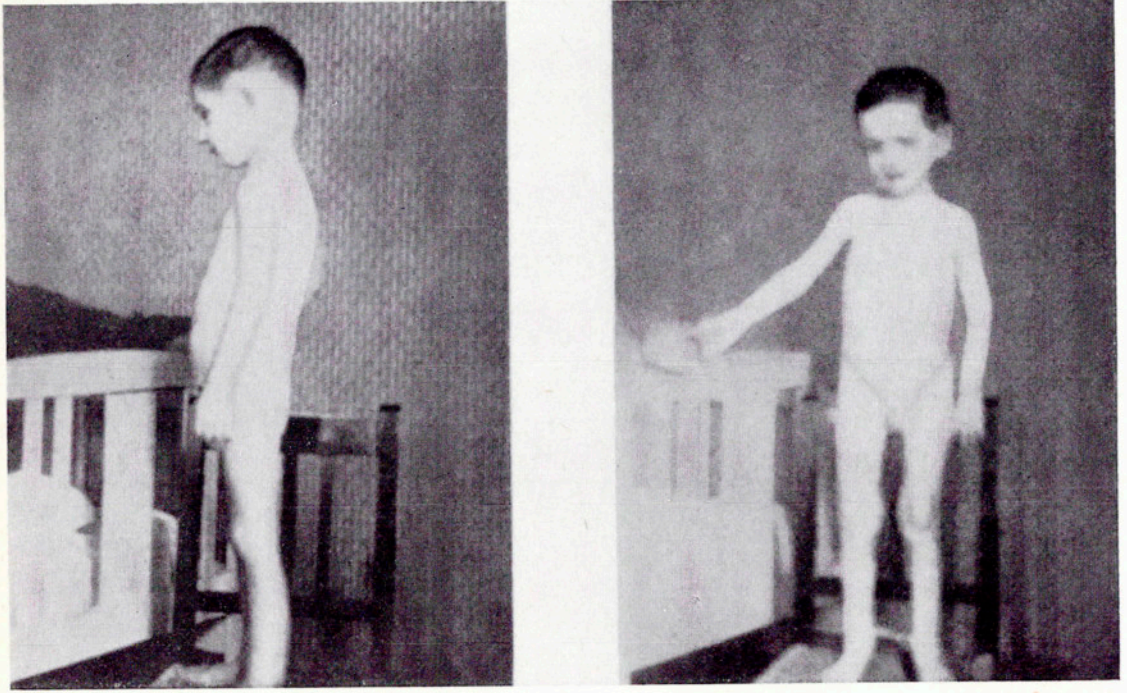


FIG. 3. Josep Cardús, segon cas de diabetis infantil tractat per l'autor amb insulina. Fotografia obtinguda tan aviat com el malalt fou capaç de tenir-se dret, 4 dies després de la primera injecció donada quan el malalt es trobava en estat pre-comatós (vegeu text). — Fotogratat del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

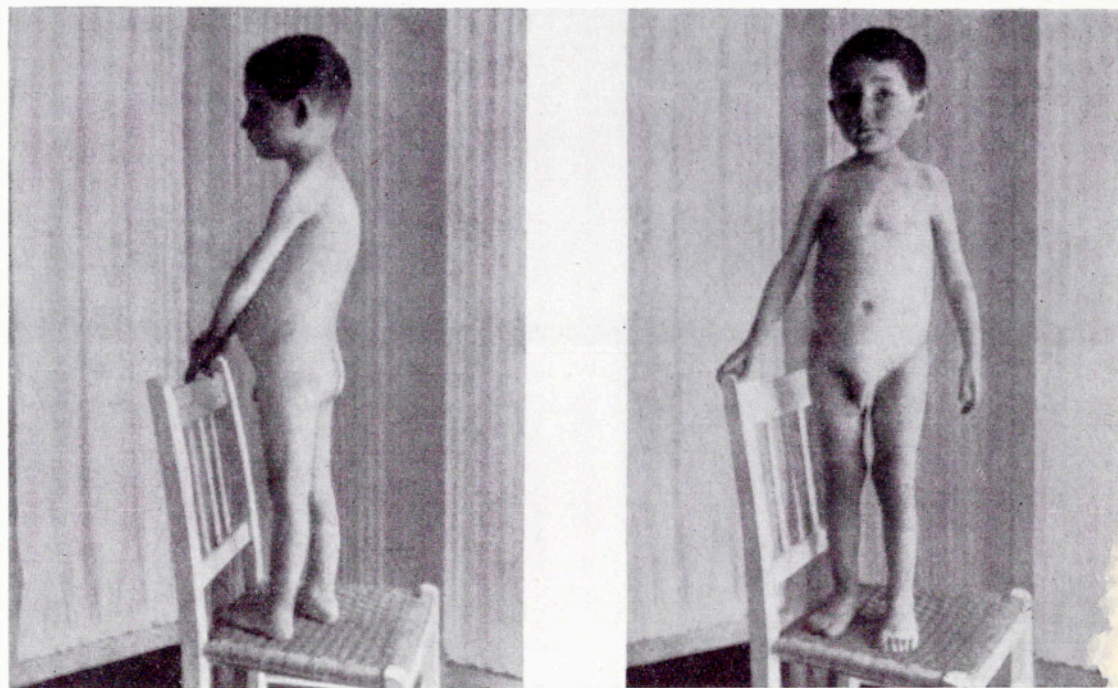


FIG. 4. El mateix malalt de la fig. 3. Fotografia obtinguda un mes després de la primera injecció (vegeu text). — Fotogratat del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

leg català d'un gran prestigi mundial, que m'honorava amb la seva amistat, em digué que tenia la certesa que la insulina produïa hemorràgies retinianes. El meu eminent amic fonamentava aquesta certesa, totalment injustificada, en el fet real de l'apreciable augment de la freqüència del diagnòstic de retinitis diabètica en el transcurs d'aquells dos anys, sense haver-se adonat, malgrat la seva gran intel·ligència i la seva indiscutible competència, que durant aquell temps un nombre apreciable de diabètics que sense la insulina s'haurien mort abans d'haver presentat cap trastorn retinià, havien estat mantinguts vius per la insulina prou temps perquè aparegués una retinitis hemorràgica. De fet, recordo el cas d'una senyora de mitjana edat, diabètica des de feia uns deu anys, que després de jo donar-li instruccions perquè l'endemà comencés a injectar-se insulina, sofrí durant la nit una hemorràgia retiniana, poques hores abans de prendre la primera injecció d'insulina de la seva vida.

És obvi que aquells metges que abans de la insulina s'havien interessat especialment per la diabetis, i de més a més tenien una certa formació fisiològica, estaven en situació de fer des del començament el millor ús possible de la insulina. Dissortadament, alguns d'aquells metges —jo entre ells— cometérem almenys una errada gairebé imperdonable, la qual tingué per resultat de convertir en gairebé nans alguns dels primers diabètics infantils tractats amb insulina. Estàvem —jo almenys ho estava— acostumats a prescriure dietes extremament restringides com a únic mitjà de mantenir vius els nostres diabètics més greus. Abans de la insulina; fins i tot en el cas dels infants diabètics de molt poca edat, crèiem, molt justificadament, que la norma de prescriure racions calòriques i proteiques suficients per a assegurar la plena normalitat del creixement era supeditada a la necessitat més imperiosa d'evitar una glucosúria copiosa i sobretot una cetosi intensa. Tot això feia que, encara que sabíem que amb la insulina podíem prescriure racions calòriques i proteiques substancialment més altes que abans —i fins a un cert punt ho fèiem— de fet, alguns de nosaltres prescrivíem racions proteiques, i potser fins i tot racions calòriques, que no eren prou altes. En el meu cas, el que m'obrí els ulls sobre l'error que havia comès fou adonar-me amb desagradable sorpresa que mentre el creixement dels meus infants diabètics més obedients a les meves ordres era molt lluny d'ésser satisfactori, el qui creixia millor entre tots era l'ovella negra, un noi que no feia cas de les meves ordres i menjava el que li venia de gust en qualitat i quantitat. És cert que dues o tres vegades estigué a punt de morir en coma i que entre uns i altres d'aquests accidents li havia de donar dosis molt altes d'insulina per a compensar en la mesura possible els seus pecats dietètics i mantenir-lo viu, i fou precisament això darrer que em féu adonar que podia, i era

el meu deure, prescriure als meus infants obedients racions calòriques i proteiques suficients per a proveir l'energia potencial i les proteïnes necessàries per a fer possible el creixement normal.

Tornant als temps pre-insulínics, més de cinquanta anys després d'haver succeït, encara em deprimeix el record de la tragèdia d'un metge general barceloní que em va demanar que assistís la seva filla, que es moria d'una diabetis que ell havia diagnosticat només quan ella estava en ple coma diabètic. No és pas que molts metges d'aquell temps fossin d'una incompetència tan gran, però molts d'ells tenien, probablement a tot el món, un coneixement deficient del que ja llavors era sabut de la diabetis en general i concretament del seu millor tractament llavors possible. Així mateix, la recerca, tant la clínica com l'experimental, de tots els problemes relacionats amb la diabetis era feta per un nombre molt reduït de científics en el camp biomèdic i de clínics amb curiositat científica. En descobrir-se, però, la insulina, a més de l'enorme benefici directe del nou remei com a arma meravellosament eficaç en el tractament de la diabetis, un efecte secundari, però molt i molt valuós, del seu descobriment fou atraure l'atenció de clínics i de científics experimentals cap aquella fins llavors bon xic negligida malaltia. D'això resultà que, començant a l'inici del 1922, la recerca experimental en tota mena de temes relacionats amb la diabetis rebé una empenta formidable i des de llavors ha anat augmentant a un ritme que fins ara no dona pas senyals de minvar. D'altra banda, el nombre de metges generals i d'especialistes bons coneixedors del que ja abans era sabut i del que s'ha anat sabent de nou de la natura i del tractament de la diabetis augmentà ràpidament i continuà augmentant fins a assolir el nivell actual, força satisfactori. Aquests resultats secundaris del descobriment de la insulina fan encara més gran el deute de gratitud de què són mereixedors Banting i Best, i també llurs primers col·laboradors, de part dels diabètics, els metges i tota la humanitat.

II. CONTRIBUCIÓ CATALANA RELATIVA A LA INSULINA DURANT EL PERÍODE 1922-1925

Les contribucions catalanes que em són conegudes, en relació amb la insulina, durant el lapse 1922-1925 són les següents:

Any 1922

a) Ignorant encara els detalls del mètode canadenc, els primers dies de setembre Pere González i jo (12) obtinguérem extrets en solució salina isotònica de pàncreas de gos deshidratat amb acetona (fig. 5),

SOBRE L'OBTENCIÓ
D'EXTRETS PANCREÀTICS CONTENINT
UNA SUBSTÀNCIA (INSULINA)
QUE POT FER BAIXAR LA CONCENTRACIÓ
DEL SUCRE DE LA SANG

per

R. CARRASCO FORMIGUERA

P. GONZÁLEZ

Essent encara reservada la tècnica canadenca d'obtenció de la insulina, però tenint notícia d'algunes de les propietats físiques i químiques del producte obtingut al Laboratori del Professor Macleod, ens proposàrem trobar un mètode per a obtenir un producte semblant. A mig setembre, abans que el nostre treball estés acabat, mercès a l'amabilitat del Professor Macleod, rebérem els detalls de la tècnica de Toronto, per la qual cosa abandonàrem de cop i volta, el nostre camí; creiem, però, que pot tenir algun interès donar a conèixer l'orientació seguida i els resultats obtinguts per nosaltres fins aquella data.

Pel que coneixíem dels treballs de Toronto, es tractava d'obtenir un extret pancreàtic lliure de tripsina, i pràcticament lliure de proteïnes i de lipines. Pensàrem en seguir

FIG. 5. Primera pàgina de l'article de Pere González i de l'autor on és descrita l'obtenció d'extrets pancreàtics amb activitat insulínica preparats abans de conèixer el mètode canadenc (12).

CORRESPONDENCE.

INSULIN AND DIABETES.

SIR.—In his letter (November 18th, p. 997) Dr. Cammidge states that, since his experience has suggested that insufficiency of the internal secretion of the pancreas is the dominant factor in less than half the cases of glycosuria met with in England, one would expect that "insulin" would be useful in some such proportion of diabetics; it appears as if by this he would also incidentally mean that one would not expect that insulin may be useful in the rest of the cases. Even granting that Dr. Cammidge might be right in his opinion that pancreatic insufficiency is not the dominant factor in more than half the cases of glycosuria met with in England, I think that there is no strong reason why one may not expect that insulin, when properly administered, will be useful in any case of what is generally understood by "diabetes mellitus."

.....

Following the principles described by Collip to the extent allowed by the degree of correctness of my interpretation of them, and by the efficiency of the technical means at our disposal, small amounts of pancreatic extracts containing insulin were obtained at the Institut de Fisiologia de la Mancomunitat de Catalunya and its action was studied in one extremely severe case of human diabetes, in one experimentally diabetic dog, and in some normal dogs and rabbits. So far as the result of our experiments go, and in the light of some of the Toronto experiments suggesting that the sugar disposed of by the action of insulin is either stored as glycogen or katabolized by the tissues, producing an increase of the respiratory quotient, or both, one would say that it seems as if in all circumstances a given dose of insulin causes, within a certain period of time after its injection, a certain amount of blood sugar to be metabolized in some way or ways closely resembling, if not identical with, those of normal carbohydrate metabolism.

.....

Dr. Cammidge is no doubt right in claiming against excessive optimism, such as that of those who speak of a curative action of insulin; but I think that it is not quite out of place to claim also against excessive pessimism, and to insist upon what reasonably can be expected of this new discovery, which, as many of the epoch-making points in the history of diabetes, is due to the genius and the labour of English-speaking practitioners and men of science.—I am, etc.,

R. CARRASCO FORMIGUERA,
 Assistant at the "Institut de Fisiologia de la Mancomunitat de Catalunya."

Barcelona, Catalonia, Nov. 27th.

FIG. 6. Tres fragments d'una lletra de l'autor a l'editor del «British Medical Journal» (4), en el segon dels quals li dona compte de la preparació i de l'ús recíent d'insulina a Catalunya el 1922, fet conegut abans que a cap altre lloc de l'Europa continental.

l'administració dels quals féu baixar considerablement la glucèmia de gossos normals en dejú: per exemple, en un experiment del dia 7, el descens de la glucèmia fou de 102 a 60, és a dir, 42 mg per 100 cc en 80 minuts. Pocs dies després, aquest treball fou abandonat en rebre els detalls del mètode canadenc amablement enviats pel professor Macleod.

b) Ja hem vist que, cap al final del mateix mes, Pere González i jo prepararem insulina pel mètode canadenc d'aquell temps i jo vaig administrar-la a diabètics humans des del 4 d'octubre amb bons resultats. La preparació i l'ús terapèutic eficaç d'insulina a Catalunya des d'alguna data dins l'any 1922 fou donada a conèixer documentalment en un paràgraf d'una lletra meva a l'editor del «British Medical Journal» (4), datada el 27 de novembre d'aquell any (fig. 6), l'objecte principal de la qual era de rebatre amb fets d'altres investigadors i de la meva pròpia experiència les manifestacions de pessimisme quant al que hom podia esperar de la insulina formulades poc abans per l'eminent diabetòleg britànic Cammidge (3).

c) Malgrat la manca d'autoritat legal del «Comité de la Insulina» espanyol, integrat pel Dr. August Pi i Sunyer, que el presidia, el Dr. Jesús Maria Bellido i jo, poguérem evitar que un laboratori barceloní poc escrupolós arribés a donar el nom d'insulina —com s'havia proposat de fer-ho— a un producte que pretenia que era un extret de pàncreas amb activitat antidiabètica per via oral, però que nosaltres trobàrem que no era actiu ni tan sols per via parenteral; i és possible que això, en ésser conegut, hagués evitat altres abusos del nom insulina.

Any 1923

a) Estudi de Pere González i meu (16) d'un detall de l'acció fisiològica de la insulina, en el qual trobàrem que els conills infantils i juvenils són molt més sensibles a la insulina que els conills adults.

b) Fins cap a la fi del 1923 el Dr. González continuà preparant i jo vaig continuar usant insulina semblant a la que tots dos havíem començat a preparar l'any anterior. Aquesta situació durà fins que començaren d'arribar a Barcelona insulines preparades a gran escala per grans laboratoris britànics.

Any 1924

a) Un llibre i un article de revista meus (5 i 8), l'un i l'altre d'informació sobre els aspectes fisiològics i clínics de la insulina. El llibre (fig. 7), fou publicat per l'«Instituto Bioquímico Hermes» de Barcelona, el qual des de mitjan any produïa insulina de molt bona qua-

litat. Aquesta fou la insulina que jo vaig emprar mentre vaig dirigir personalment el tractament del meu segon cas insulínic de diabetis infantil.

b) Dos treballs meus de recerca clínica. En el primer (6), després d'esmentar altres casos de la literatura, fou estudiada la influència de la insulina damunt la funció menstrual en un cas greu de diabetis juvenil. La conclusió d'aquest treball fou que el restabliment persistent de la menstruació —que havia estat suspesa durant 10 mesos—, consecutivament a un tractament dietètic i insulínic que havia millorat moltíssim des de tots els punts de vista l'estat de la malalta, no permetia pas de decidir si aquest resultat tan satisfactori era atribuïble a alguna acció més o menys específica de la insulina damunt la funció menstrual o era degut simplement a la normalització del metabolisme i de l'estat general assolits amb l'ajut de la insulina.

En l'altre treball (7) fou estudiada la influència de la insulina damunt el metabolisme proteic mitjançant mesuraments del balanç nitrogenat en cinc casos de diabetis en moments de gravetat excepcional. En un d'aquests casos hom no pogué evitar la mort causada per un flegmó difús operat massa tard en el curs d'una diabetis no diagnosticada a temps i complicat amb una septicèmia pneumocòccica d'una tal intensitat que, sense necessitat d'hemocultiu, una dilució de sang a l'1 % en solució salina fisiològica, vista al microscopi, es trobà farcida de pneumococs; però, malgrat això, set dies de tractament dietètic i insulínic reduïren el balanç nitrogenat negatiu de menys 139 a menys 16 g de proteïnes per 24 hores. En els altres quatre casos, el tractament dietètic i insulínic, alhora que millorà l'estat dels malalts des de tots els altres punts de vista, convertí en positius els balanços nitrogenats negatius. També en aquest estudi la conclusió fou de dubte, en el sentit que hom no podia decidir si el resultat molt satisfactori assolit des del punt de vista del metabolisme proteic era atribuïble exclusivament a l'acció d'estalvi de pròtids exercida pel normal aprofitament d'hidrats de carboni i greixos per efecte de la insulina, o bé si a aquesta acció, d'actuació indubtable, era afegida alguna acció específica de la insulina damunt el metabolisme proteic.

Tammateix, els resultats de tots dos treballs demostraven una indubtable acció beneficiosa, directa o indirecta, de la insulina damunt els processos fisiològics estudiats.

Any 1925

a) Dos treballs meus de recerca clínica i un de recerca experimental en col·laboració amb Josep Puche. El primer dels meus (9)

INSULINA

ESTUDIO FISIOLÓGICO Y CLÍNICO

AMPLIACIÓN DE LA PONENCIA PRESENTADA
AL CONGRESO DE MEDICINA DE SEVILLA. EN OCTUBRE DE 1924

POR EL

DR. R. CARRASCO FORMIGUERA

ASISTENTE DEL "INSTITUT DE FISIOLOGIA"
Y DIRECTOR DEL "SANATORI PER A DIABÈTICS"
DE BARCELONA

SEGUNDA EDICIÓN

PUBLICACIONES DEL
INSTITUTO BIOQUÍMICO "HERMES"
CALLE ROMA, 1 - TELÉFONO 1528 G.
BARCELONA

FIG. 7. Portada del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

PUBLICACIONS DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES

TREBALLS DE LA
SOCIETAT DE BIOLOGIA

ANY 1922

PUBLICATS SOTA LA DIRECCIÓ

D'E

A. PI SUÑER

MEMBRE DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

PALAU DE LA DIPUTACIÓ

BARCELONA

FIG. 8. Portada del volum de l'any 1922 dels «Treballs de la Societat de Biologia».

5. Carrasco-Formiguera, R.: Insulina. Rev. med. de Barcelona 1924, 1: 144.
6. Carrasco-Formiguera, R.: Influència de la insulina sobre els trastorns de la funció menstrual en un cas de diabetis greu. Treb. Soc. Biol., 1924, 10: 164.
7. Carrasco-Formiguera, R.: La influència de la insulina sobre el metabolisme proteic en la diabetis greu. Treb. Soc. Biol., 1924, 10: 169.
8. Carrasco-Formiguera, R.: Insulina. Estudio fisiológico y clínico. Instituto Bioquímico Hermes, Barcelona, 1924.
9. Carrasco-Formiguera, R.: Treatment of diabetes by raw fresh gland (pancreas). Brit. med. J., 1925, ii: 552.
10. Carrasco-Formiguera, R.: Diabetes, surgical infection and insulina. Lancet (Londres), 1925, 1208: 1076.
11. Carrasco-Formiguera, R.: La insulina en las complicaciones quirúrgicas de la diabetes. Revista de Med. y Cir. (Barcelona), 1925.
12. Carrasco-Formiguera i P. González: Sobre l'obtenció d'extrets parcreàtics contenint una substància (insulina) que pot fer baixar la concentració del sucre de la sang. Treb. Soc. Biol., 1922, 9: 223.
13. Carrasco-Formiguera, R.: Sobre los métodos de Allen y de Joslin en el tratamiento de la diabetes. Revista méd. de Barcelona, 1925, 2: 102.
14. Carrasco-Formiguera, R. i J. Puche: Sur le mécanisme de l'action de l'insuline. Comp. rend. Soc. Biol. (París), 1925, 92: 215.
15. Forschbach, J.: Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Hormon. Deutsche med. Wchnschr., 1909, 35: 2053.
16. González, P. i R. Carrasco-Formiguera: Nota sobre un detall de l'acció fisiològica de la insulina. Treb. Soc. Biol., 1923, 10: 128.
17. Hawley, E. E. i J. R. Murlin: The respiratory quotient of normal rabbits after the administration of insulin. J. biol. chem., 1923, 59: ii (Proceedings).
18. Hollins, T. J.: Treatment of diabetes by raw fresh gland (pancreas). Brit. med. J., 1925, i: 503.
19. Joslin, E. P.: Treatment of diabetes mellitus, 3.^a edició, Filadelfia i New York, 1923, pàgs. 99, 618 i 636.
20. Muller, E. F. i W. P. Peterson: Glucogenolitic action of insulin. J. Am. med. assn., 1925, 85: 820.
21. Wrenshall, G. A., G. Heteny Jr. i F. R. Feasby: The story of insulin. Londres, The Bodley Head, 1962.
22. Zuelzer, G.: Experimentelle Untersuchungen über den Diabetes. Berl. klin. Wchnschr., 1907, 44: 474.
23. Zuelzer, G.: Ueber Versuchleiner spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Zeitschr. f. exper. Path. und Therap., 1908-1909, 5: 307.