

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - VIII

CINQUANTÈ ANIVERSARI

DEL DESCOBRIMENT

DE LA

INSULINA

BARCELONA

1973

COL·LOQUIS
DE LA
SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

VIII

CINQUANTÈ ANIVERSARI DEL
DESCOBRIMENT DE LA INSULINA

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - VIII

CINQUANTÈ ANIVERSARI

DEL DESCOBRIMENT

DE LA

INSULINA

BARCELONA

1973

*Edició feta a cura dels Doctors J. Alsina
i J. Colomines, de la Comissió de Lexico-
grafia de la S. C. de B.*

Aquest volum ha estat imprès a despeses del Laboratori Leo, S. A.

Dip. Legal B. 15.274

ISBN 84-7283-096-9

Filograf R. G. M. - Av. Príncep d'Astúries, 14 - Barcelona-12

La SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA celebrà els dies 17 i 18 d'abril de 1972 al PALAU DALMASES i a la «REAL ACADEMIA DE MEDICINA», dos actes acadèmics en commemoració del 50è aniversari del descobriment de la insulina. Hi prengueren part els Drs. R. CARRASCO i FORMIGUERA, J. PLANAS i MESTRES, A. VALLS i ROVIRA, P. CAMPS i JUNCOSA, G. LLOVERAS i VALLÈS. Les sessions foren celebrades sota la presidència dels Drs. J. TRUETA i P. DOMINGO, respectivament.

ANECDOTARI DEL DESCOBRIMENT DE LA DIABETIS PANCREOPRIVA I DEL DESCOBRIMENT DE LA INSULINA, FINS ALS PRIMERS MESOS DE LA INSULINOTERÀPIA

R. CARRASCO I FORMIGUERA

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

I. DIABETIS PANCREOPRIVA

A) ANTECEDENTS

Començant per Cawley el 1788 (23), havien estat publicades diferents troballes de lesions pancreàtiques en cadàvers de diabètics (13, 44, 45, 76), i als voltants del 1890 era àmpliament admesa una relació de causa-efecte entre trastorns pancreàtics i algunes formes de diabetis sacarina.

Començant per Brunner el 1683 (14), havien estat publicats diferents experiments d'extirpació de pàncreas en gossos, tots (amb una sola excepció) duts a terme amb finalitats que no tenien res a veure amb la diabetis (9, 33, 37, 54, 80). És gairebé segur que en tots aquests experiments, sense excloure l'únic que el 1869 havien fet Klebs i Munk (37), amb la intenció de produir una diabetis experimental, la pancreatectomia mai no havia estat absolutament total i tots els animals que havien sobreviscut a l'operació i al període postoperatori havien continuat vivint força temps sense que res durant aquesta supervivència hagués mogut els respectius investigadors a pensar en una diabetis. És interessant de subratllar el fet que un gos que el 1683 havia estat pancreatectomitzat per Brunner (14), probablement amb extirpació gairebé total de la glàndula, presentà polidípsia i poliúria prou marcades per a cridar l'atenció de l'investigador, però aquest no pensà pas que hagués pogut produir una diabetis sacarina.

B) EL DESCOBRIMENT

Especialment digne d'ésser subratllat és el fet que la primera pancreatectomia efectivament total de què hom té coneixement, la qual con-

duí Minkowski al descobriment de la diabetis pancreopriva, fou feta amb l'objecte exclusiu d'estudiar el paper del pàncreas en la digestió dels greixos, sense pensar poc ni molt en la diabetis. Per tal com les primeres publicacions que donaren la notícia del descobriment de la diabetis pancreopriva foren signades per von Mering y Minkowski (55, 56) —així, en aquest ordre— ha d'estranyar el fet que el descobriment sigui aquí atribuït exclusivament a Minkowski. Aquest fet està fonamentat en dues fonts que semblen molt fidedignes. Una d'elles és una declaració explícita en aquest sentit de Naunyn (66), que en el moment del descobriment era cap del laboratori on aquest fou dut a terme. L'altra font és una lletra de Minkowski a un amic que, sorprès per la declaració de Naunyn, havia demanat aclariments a Minkowski. Aquesta lletra fou publicada el 1952 en un article de Houssay (35), del qual són tretes la major part de les dades que segueixen relacionades amb el descobriment.

Oscar Minkowski (fig. 1), de família jueva, nasqué a Alexoten (Kowno, o Kaunas, Letònia, que llavors formava part de l'Imperi Rus), el 1858; el 1872 passà a Alemanya i esdevingué prussià naturalitzat; durant molts anys fou assistent a la Clínica mèdica d'Estrasburg, sota la direcció de Naunyn. Després fou professor de Medicina interna successivament a Greifswald i a Breslau i, ja jubilat, morí el 1931. El 1927 jo vaig tenir l'honor i el plaer de visitar-lo a casa seva, ja jubilat, a Wiesbaden.

Durant la seva estada a Estrasburg, el jove Minkowski féu amistat amb Joseph von Mering, que tenia pocs anys més que ell i treballava a l'Institut Hoppe-Seiler de la mateixa ciutat alsaciana, que llavors formava part de l'Imperi Alemany. Von Mering estava interessat en l'ús clínic d'un cert oli amb un 6 % d'àcids grassos lliures anomenat «lipalin». Un dia d'abril de 1889 Minkowski anà a l'Institut Hoppe-Seiler per tal de fer-hi una consulta bibliogràfica, i així, casualment, es trobà amb von Mering, i els dos amics conversaren en termes més o menys semblants als que segueixen (35, pàg. 113): von Mering demanà a Minkowski si a la clínica de Naunyn usaven lipalin.

—Oh no! —contestà Minkowski, tot fent-hi broma—: nosaltres no més usem mantega fresca de la bona; mai no donem oli ranci als nostres malalts.

—No siguis sarcàstic —respongué von Mering—: els homes sans han de desdoblar els greixos abans d'absorbir-los; però, si el pàncreas no funciona com cal, és necessari donar greixos ja desdoblats.

Minkowski llavors preguntà:

—És demostrat experimentalment això?



FIG. 1. Oscar Minkowski, descobridor de la diabetis pancreopriva.—Fotogratat del llibre *The Story of Insulin* (87).

The Journal of Laboratory and Clinical Medicine

VOL. VII

ST. LOUIS, FEBRUARY, 1922

No. 5

ORIGINAL ARTICLES

THE INTERNAL SECRETION OF THE PANCREAS*

BY F. G. BANTING, M.B., AND C. H. BEST, B.A.

THE hypothesis underlying this series of experiments was first formulated by one of us in November, 1920,[†] while reading an article dealing with the relation of the isles of Langerhans to diabetes.¹ From the passage in this article, which gives a résumé of degenerative changes in the acini of the pancreas following ligation of the ducts, the idea presented itself that since the acinous, but not the islet tissue, degenerates after this operation, advantage might be taken of this fact to prepare an active extract of islet tissue. The subsidiary hypothesis was that trypsinogen or its derivatives was antagonistic to the internal secretion of the gland. The failures of other investigators in this much-worked field were thus accounted for.

The feasibility of the hypothesis having been recognized by Professor J. J. R. Macleod, work was begun, under his direction, in May, 1921, in the Physiological Laboratory of the University of Toronto.

In this paper no attempt is made to give a complete review of the literature. A short résumé, however, of some of the outstanding articles which tend to attribute to the isles of Langerhans the control of carbohydrate metabolism, is submitted.

In 1889 Mering and Minkowski² found that total pancreatectomy in dogs resulted in severe and fatal diabetes. Following this, many different observers experimented with animals of various species and found in all types examined, a glycosuria and fatal cachexia after this operation. The fact was thus established that the pancreas was responsible for this form of diabetes. In 1884, Arnozan and Vaillard³ had ligated the pancreatic ducts in rabbits and found that within twenty-four hours the ducts become dilated; the epithelial cells begin to desquamate; and that there are protoplasmic changes in the acinous cells. On the seventh day there is a beginning of

*From the Physiological Department, University of Toronto, Canada.

†F.G.B., then Assistant in Physiology at Western University, London, Ontario.

FIG. 2. Primera pàgina del primer article extens signat per Banting i Best en el qual és descrita la gènesi i els primers experiments del treball que els va portar al descobriment de la insulina (3).

—No és pas fàcil —respongué von Mering—, perquè els ferments lipolítics del pàncreas passen al budell fins i tot després de lligar el conducte pancreàtic.

—Bé, doncs —digué Minkowski—, extirpa tot el pàncreas.

—És una operació impossible —respongué von Mering.

Minkowski, ignorant que tal impossibilitat havia estat afirmada per Claude Bernard (10) i portat pel seu optimisme juvenil i pel record dels seus èxits en cirurgia experimental, exclamà:

—Bah!, no hi ha pas operacions impossibles; dóna'm un gos i avui mateix li trauré tot el pàncreas.

—Bé —respongué von Mering—: tinc un gos que et puc deixar; així, doncs, prova-ho.

A la tarda d'aquell mateix dia, ajudat per von Mering, Minkowski extirpà totalment el pàncreas al gos que el seu amic li havia proporcionat; l'operació anà molt bé, l'animal se'n reféu i sobrevisqué quatre setmanes. L'endemà de l'operació, von Mering s'hagué d'absentar i no tornà a Estrasburg fins al cap de més d'una setmana. Al laboratori de la clínica mèdica no hi havia cap gàbia disponible, i el gos hagué d'estar lligat en un racó, tret algunes vegades cada dia quan, obeint ordres de Minkowski, el servent del laboratori el treia al pati per tal que l'animal hi fes les seves necessitats. Malgrat això, ja des del primer dia després de l'operació, el gos orinà algunes vegades dins el laboratori, per la qual cosa Minkowski reptà el servent, creient que aquest no havia tret el gos al pati prou sovint. El servent, però, es defensà dient que sí, que havia tret el gos al pati força vegades, però aquell gos era molt especial i moltes vegades orinava al laboratori encara que ho hagués fet al pati molt poc abans. Aquesta observació féu que Minkowski, més ben preparat que Brunner —que, com hem vist, havia fet una observació semblant 205 anys abans—, pensés en la possibilitat que el gos tingués glucosúria, fes l'examen corresponent i trobés un 12 % de glucosa a l'orina. De moment va pensar que potser von Mering —que era el descobridor de la glucosúria floridzínica i tenia en estudi alguns gossos amb aquest trastorn experimental— li hagués portat un gos ja glucosúric. Però, per si de cas, en els dies següents féu, ell tot sol, tres altres pancreatectomies totals, després d'assegurar-se que els animals no fossin glucosúrics abans de l'operació. Dos del gossos operats moriren cap a les 48 hores, de gangrena del duodè, però després d'haver presentat glucosúria, i l'altre sobrevisqué algunes setmanes i, igual que el primer, presentà glucosúria i desenvolupà una síndrome diabètica típica que indubtablement fou la causa de la mort tant d'aquest com del primer gos pancreatectomitat. Quan von Mering tornà a Estrasburg no es preocupà pas del gos que havia ajudat a operar, i fou per pura casualitat

que alguns dies després del seu retorn els dos amics es trobaren novament i altra vegada tingueren una breu conversa. Minkowki digué:

—Saps, von Mering, que tots els gossos pancreatectomitzats esdevenen diabètics?

—És interessant —respongué von Mering—: hem de prosseguir aquesta qüestió.

Després d'això, Minkowski operà tota una sèrie de gossos, algunes vegades, però no pas totes, ajudat per von Mering. Tots el gossos d'aquesta segona sèrie presentaren glucosúria i els que sobrevisqueren prou temps desenvoluparen una síndrome diabètica. Una vegada, von Mering provà d'operar ell, però l'animal morí a la taula, d'hemorràgia operatoria, i mai més no ho intentà. Va prendre alguna part en alguns detalls de l'estudi dels animals, especialment en les determinacions de glucogen hepàtic, suggerides per Minkowski, en la tècnica de les quals von Mering era expert; però altres ocupacions el privaven d'anar regularment al laboratori, i deixà que Minkowski continués ell tot sol el treball i redactés també tot sol els manuscrits dels dos articles, el primer molt breu, publicat el 8 de juny de 1889 (55), i el segon força extens, publicat el 17 de gener de 1890 (56), amb els quals es donaren les primeres notícies públiques del seu descobriment. Que aquest descobriment sigui generalment conegut i esmentat com a obra de von Mering i Minkowski és degut al fet que, tenint en compte els pocs anys més d'edat del primer, l'ordre alfabètic, i algunes altres circumstàncies la consideració de les quals posa en relleu la noble qualitat humana de Minkowski, aquest, no tan sols ajuntà el nom de von Mering al seu, sinó que el posà al primer lloc.

Per notable coincidència, el mateix any de la publicació del primer dels articles esmentats signats per von Mering i Minkowski i abans de la publicació del segon, de Dominici (27), desconeixent, segons sembla, el primer d'aquells articles, publicà resultats semblants als trobats per Minkowski, però no pas idèntics, per tal com alguns dels seus gossos, que ell donà per totalment pancreatectomitzats, no esdevingueren diabètics. Els resultats de Minkowski foren aviat confirmats per altres investigadors. Després de la publicació del segon article al començament del 1890, von Mering no s'ocupà mai més de la diabetis pancreopriva. Minkowski, però, continuà treballant i publicant, solament amb el seu nom, sobre el mateix tema (57, 58, 59, 60, 61).

C) LA HIPOTÈSI D'UNA SECRECIÓ INTERNA DEL PÀNCREAS

El 1882, abans del descobriment de Minkowski i que ningú hagués parlat d'una secreció interna del pàncreas, Kühne i Lea (41) comen-

taren la prominent estructura glandular dels grups de cèl·lules epitelials descrits per Langerhans (47) i la manca de conductes excretors i de limfàtics d'aquells grups, i en deduïren que el producte de secreció d'aquelles cèl·lules glandulars havia de passar directament a la sang. En cap dels dos articles signats per von Mering i Minkowski no trobem cap esment literal d'una «secreció interna del pàncreas», però en el segon, com a l'explicació més versemblant del fet que l'extirpació del pàncreas sigui causa de diabetis, donen textualment «la supressió d'alguna especial funció d'aquest òrgan essencialment necessària per al normal aprofitament del sucre per l'organisme» (3, pàgina 384). Lépine (48) fou el primer, ja el 1889, a confirmar, coneixent-los, els resultats de Minkowski i a atribuir-los textualment a la «supressió d'una secreció interna del pàncreas». Cometé, però, l'error, oportunament rebut per Minkowski (60), de creure que la tal secreció interna del pàncreas fos el mateix ferment que és responsable de la glucòlisi a la sang «in vitro».

La hipòtesi d'una secreció interna del pàncreas, no identificada, però l'absència de la qual és causa de diabetis en el gos, fou explícitament proposada i sòlidament basada en fets experimentals successivament per Minkowski (60), Hédon (34) i Lancereaux i Thiroloix (46). L'any 1892 aquests investigadors dugueren independentment a terme experiments de trasplantació subcutània de porcions irrigades i innervades de pàncreas amb extirpació de tota la resta d'aquest òrgan, sense que se'n seguís diabetis, fins i tot després de lligar i seccionar el pedicle vasculonerviós de la trasplantació, quan aquesta ja havia esdevingut un empelt autònom, amb irrigació local pròpia, però sense innervació. Després d'això, la simple operació d'extirpar l'empelt subcutani fou ràpidament seguida d'aparició d'una síndrome diabètica.

Els resultats de diferents experiments publicats el 1911 (30), 1912 (16), 1915 (17) i 1916 a 1919 (19, 20, 21) feren gairebé indubtable la presència de la substància que el 1922 rebé el nom d'insulina en la sang circulant d'animals normals i fins i tot en la de gosses preyades pancreatectomitzades —en aquest cas procedent del fetus— i en solucions salines passades del pàncreas d'animals normals. La demostració indiscutible de la presència d'insulina en la sang d'animals normals fou donada per La Barre (42) sis anys després de la publicació del descobriment de Banting i Best el 1922.

II. INSULINA

A) ANTECEDENTS

a) *Intents de pancreatoteràpia de la diabetis*

En el transcurs del període 1892-1921 nombrosos investigadors assajaren el tractament de la diabetis clínica o experimental mitjançant l'administració oral o parenteral de pàncreas fresc o de diferents preparats pancreàtics. La gran majoria d'aquests assaigs, començant pels de Minkowski el 1892 (59), fracassaren totalment (1, 7, 12, 25, 29, 31, 49, 74, 81, etc.). No obstant això, ja des de Capparelli, el 1893 (15), alguns investigadors obtingueren resultats encoratjadors: almenys, reducció considerable de la glucosúria (11, 32, 39, 40, 52, 63, 64, 65, 68, 69, 79, 87, 88). De tots aquests, tan sols Zuelzer (88) i Forschbach (31) publicaren resultats indubtablement positius en diabètics humans, i tots ells, per diferents raons, abandonaren definitivament llurs assaigs o bé els reprengueren (62, 70, 71, 72, 73) només després de la publicació dels primers articles de Banting i Best el 1922 (34).

b) *Els illots de Langerhans, lloc de producció de la secreció interna del pàncreas*

El 1869, Langerhans (47) descriu en el pàncreas els grups, que avui porten el seu nom, de cèl·lules epitelials de tipus glandular voltats de teixit acinar, molt vascularitzats i sense comunicació amb cap conducte excretor. Hem vist que el 1882 Kühne i Lea (41), havien deduït dels seus estudis histològics la hipòtesi que la secreció que poguessin produir les agrupacions cel·lulars descrites per Langerhans havia de passar directament a la sang, sense parlar, però, de quina pogués ésser la funció d'aquella hipotètica secreció. Diamare fou probablement el primer, el 1889 (28), a emprar la denominació «*isole di Langerhans*» —per a nosaltres «*illots de Langerhans*»— i a suggerir que els tals illots fossin el lloc de producció d'allò que ell en va dir «*secreció interna*» del pàncreas. Aquesta hipòtesi fou novament postulada per altres autors en anys successius (43, 76), rebé un fort suport clínic quan Opie, el 1901 (67), publicà la seva troballa de lesions precisament en els illots de Langerhans en alguns casos de diabetis humana, i rebé així mateix fort suport dels experiments d'oclusió dels conductes excretors del pàncreas que seran considerats tot seguit.

El 1884, d'Arnozan i Vaillard (26) lligaren el conducte de Wirsung de conills i al cap d'algun temps trobaren que la glàndula s'havia convertit gairebé en un manyoc d'una mena de cordons fibrosos entre els

quals havien quedat indemnes uns grups de cèl·lules epitelials. Aquest experiment fou ulteriorment repetit i poc o molt modificat i ampliat per altres investigadors, entre ells Schultze (78), i Ssobolew (82), tots dos el 1900. Aquests dos investigadors foren els primers, independentment l'un de l'altre, d'identificar com a illots de Langerhans els grups de cèl·lules epitelials que queden indemnes en atrofiar-se el teixit acínic. Dels resultats dels experiments de Schultze, de Ssobolew, i de llurs seguidors (36, 38, 50, 53, 75), en quedà ben clar que en alguns casos d'atròfia pancreàtica per obstrucció dels conductes excretors hi hagué glucosúria, però en aquests casos fou trobada alguna alteració dels illots de Langerhans, mentre que, contràriament, en els casos en què no hi hagué cap alteració dels illots, tampoc no hi hagué glucosúria.

Així, doncs, des del treball esmentat d'Opie el 1901, era gairebé indubtable el paper dels illots de Langerhans en la producció de la secreció interna del pàncreas d'acció antidiabètica, i ho fou més encara quan, pel novembre de 1920, Barron (6) publicà un article en el qual, després de comentar els treballs signants per von Mering i Minkowski i les troballes abans esmentades de d'Arnozan i Vaillard i d'alguns de llurs seguidors, descriuí les seves pròpies observacions clíniques en pacients amb atròfia pancreàtica causada per obstrucció litiàsica dels conductes excretors. D'aquests pacients només alguns presentaren alteracions dels illots, i en aquests hi hagué diabetis; però aquells en els quals els illots es trobaren indemnes no foren diabètics.

c) *Suggeriments de possibles explicacions dels fracassos de la pancreatoteràpia i de possibles camins per a obtenir-ne resultats satisfactoris.*

Diferents investigadors suggeriren la possibilitat que els fracassos de la pancreatoteràpia per via oral fossin deguts al fet que el suc gàstric o els ferments pancreàtics o intestinals destorbessin d'alguna manera l'acció de la secreció interna del pàncreas (22, 24, 25). Per aquest motiu alguns autors preconitzaren i assajaren la via parenteral. El 1902, Ssobolew (83) repetí en diferents mamífers els seus experiments del 1900 i probablement fou el primer de suggerir explícitament la probabilitat que els fracassos anteriors de la pancreatoteràpia per via parenteral fossin deguts a alguna acció *in situ* dels enzims pancreàtics pertorbadora de l'acció de la secreció interna. D'altra banda, Ssobolew observà que, en l'espècie bovina, en els animals acabats de néixer els illots es trobaven molt més desenvolupats que el teixit acínic, i finalment escriví: ... «Aquest aïllament anatòmic dels illots fa possible d'assajar d'una manera racional l'organoteràpia de la diabetis... així mateix hom podria emprar pàncreas d'animals acabats de néixer, per exemple

vedells... en els nou nats el pàncreas participa ben poc en el treball digestiu i hom pot esperar que en el seu extret la part digestiva no destorbi l'acció de la substància elaborada pels illots. En tot cas, és d'esperar que no trigarà pas gaire a ésser resolta la qüestió de si per aquests camins hom podrà arribar a alleujar els sofriments dels diabètics». Sembla extraordinari que una visió profètica tan encertada no mogué el seu autor a tractar de posar-la ell mateix en pràctica. És igualment sorprenent que haguessin de passar gairebé vint anys abans que Banting —que d'una manera indirecta tingué notícia dels experiments de d'Arnozan i Vaillard i de llurs seguidors, àdhuc alguns dels de Ssobolew, però que es pot assegurar que no havia pas llegit els articles originals d'aquest darrer i no sabia res de les seves paraules que acaben d'ésser transcrits— concebés idees en part idèntiques i en part molt semblants a les de Ssobolew i les posés en pràctica amb resultats satisfactoris.

d) *Banting i Best.*

La ignorància de les idees i els suggeriments de Ssobolew explica que Banting, en descriure el 1922, juntament amb Best (3), les conseqüències de la seva lectura de l'article abans esmentat de Barron, presentés amb indubtable bona fe com a originals seves una hipòtesi i una idea que havien estat clarament formulades per Ssobolew vint anys abans. El fet és que en el primer article extens signat per Banting i Best pel febrer de 1922 (fig. 2) es pot llegir el que segueix: «La hipòtesi en què es fonamenta aquesta sèrie d'experiments fou formulada per un de nosaltres (F.G.B.) pel novembre de 1920 en llegir un article que tractava de la relació entre els illots de Langerhans i la diabetis. Del passatge en què aquest article dóna un resum dels canvis degeneratius en els àcini del pàncreas consecutius a la lligadura dels conductes, sorgí la idea que, atès que el teixit acínic, però no pas l'insular, degenera després de l'operació, aquest fet podria ésser aprofitat per a preparar un extret actiu del teixit insular. La hipòtesi subsidiària fou que el tripsinogen o algun dels seus derivats era antagònic de la secreció interna de la glàndula».

Frederick Grant Banting, cirurgià militar en la primera guerra mundial i després cirurgià ortopèdic i «demostrador de Fisiologia i Anatomia» a la «Western University», a London, Ontario, Canadà, havia nascut l'any 1891 en una granja del petit poble d'Alliston, Ontario. En la seva infantesa fou molt amic d'una nena veïna, molt sovint companya seva de jocs. Aquesta nena esdevingué diabètica i morí en coma. Banting en fou molt afectat i la seva pena despertà en ell un gran interès per



FIG. 3. Best a l'esquerra i Banting a la dreta, amb un dels primers gossos pancreatetectomitzats tractats amb el que llavors en deien *isletin*. — Fotogratat del llibre *The Story of Insulin* (87).

5-00 P.M. dog in good condition ⁴⁷
 Aug. 7th
 1:2 midnight (Aug 6 - Aug 7th)
 Blood sugar - .43
 Vol urine from 2 P.M. to
 12 midnight - 175 cc.
 (the last 30 cc being catheter specimen
 separate sugar estimation)
 ← 10-hour total sugar - 3.36g.
 " " nitrogen - 1.20g
 " " G : N ratio - 2.8
 ① 8 cc Isletin given

1. A.M.
 Blood sugar - .37.
 no urine obtained by catheter
 dog about same - able to
 stand up + walk, has not
 vomited since yesterday aft
 ② 8 cc Isletin given.

2 A.M. Blood Sugar .33
 ③ 8 cc Isletin ^{no urine obtained}
 3 A.M. Blood Sugar - .29
 ④ 8 cc Isletin ^{no urine obtained}

FIG. 4. Full d'un llibre de notes de Banting i Best corresponent a la nit del 6 al 7 d'agost de 1921 (vegeu text). — Fotogravat del llibre *The Story of Insulin* (87).

la diabetis i, en ésser metge, pels possibles mitjans de tractar eficaçment aquesta malaltia. Aquest interès explica que Banting escrivís les següents paraules textuais: (2). «Després de llegir l'article de Barron no vaig poder dormir... Semblava haver-hi una relació entre els illots de Langerhans i la diabetis clínica... No fou fins a les dues de la matinada que vaig poder cristallitzar la idea en una forma que fos susceptible d'experimentació i vaig escriure al meu llibre de notes les paraules següents: "Lligar els conductes pancreàtics de gossos. Esperar de sis a vuit setmanes per la degeneració. Extirpar el residu i extreure". L'endemà al matí... vaig inquirir sobre facilitats per a treball experimental».

La «Western University» no pogué oferir en aquell moment les facilitats necessàries i Banting anà a Toronto a demanar ajut al professor Macleod, cap del Departament de Fisiologia d'aquella Universitat i gran autoritat en el metabolisme dels glúcids. Tornant a paraules textuais de Banting, aquest escriví: «Mai no oblidaré aquesta primera entrevista amb el professor Macleod... perquè al final de l'entrevista el professor em demanà què era el que jo esperava accomplir quan els fisiòlegs més ben preparats no havien pogut establir ni demostrar que hi hagués una secreció interna del pàncreas». Sigui com sigui, algunes setmanes més tard Macleod es decidí a donar a Banting les facilitats que aquest demanava: va oferir-li un petit laboratori, que no estaria però a la seva disposició fins a mitjan maig, amb instruments i altre material de treball quirúrgic i químic; alguns gossos i l'aliment corresponent, i un ajudant ben entrenat en determinacions de glucosa a la sang i a l'orina i en altres tècniques bioquímiques. Aquell ajudant s'escaigué ésser Charles Herbert Best, que en aquella primavera del 1921 acabà els estudis corresponents al grau acadèmic de «Bachelor of Arts» en Fisiologia i Bioquímica. Best havia nascut l'any 1899 a West Pembroke, Maine, Estats Units, tocant a la frontera canadensa, de pares canadencs i de família establerta al Canadà des del 1749. Una germana del seu pare havia mort tot just de diabetis, i aquesta circumstància havia despertat també en el jove estudiant un especial interès per aquesta malaltia. Això féu que, quan Macleod demanà un voluntari entre els seus alumnes per a treballar com a ajudant de Banting, Best s'oferís i fos acceptat. D'aquesta manera fou constituït l'equip Banting i Best (fig. 3).

B) EL DESCOBRIMENT

El treball experimental començà el 16 de maig de 1921. De primer Banting i Best lligaren els conductes pancreàtics d'uns quants gossos i després en pancreatectomitzaren uns quants més per tal de familiarit-

zar-se amb el que succeís amb el sucre a la sang i a l'orina, amb l'estat general dels animals, i amb qualssevol altres detalls que poguessin ésser interessants, abans i després de l'operació.

Des del 16 de maig fins ben entrat el setembre els dos joves investigadors treballaren sols sense cap altre cooperador ni conseller i sense cap ajut de personal subaltern: ells mateixos s'hagueren d'ocupar d'alimentar els animals, tenir-los nets, dur-los de les gàbies al lloc de treball i tornar-los a les gàbies, rentar tot el seu material de treball, mantenir net el laboratori, disposar de les escombraries de tota mena, etc.

El dia 6 de juliol sofriren el seu primer contratemps. En obrir el ventre dels dos primers gossos operats de lligadura dels conductes excretors trobaren que aquests no estaven totalment obstruïts i els pàncreas no estaven degenerats. Sense desencoratjar-se, decidiren d'operar novament els animals ja operats que calgués per tal d'assegurar-se que noves lligadures donessin els resultats desitjats. Des del dia 27 del mateix mes disposaren de gossos amb atròfia pancreàtica satisfactòria i aquell mateix dia extirparen un d'aquests pàncreas amb degeneració del teixit acínic i en feren el seu primer extret mig congelant-lo i movent-lo amb sorra; feren l'extracció amb uns 100 cc de solució de Ringer, que deixaren macerar algun temps i, finalment, filtraren per paper. Tot el material emprat era rigorosament net i havia estat prèviament refredat a temperatura bastant baixa. L'extret així preparat fou conservat a la nevera fins al moment d'usarlo; abans d'injectar-lo fou portat a 37° aproximadament.

El primer experiment amb aquell extret —preparat segons la idea que Banting havia concebut sense saber que Ssobolew l'havia suggerit 19 anys abans— fou dut a terme el dia 30 de juliol, amb resultat no pas gaire brillant però indubtablement positiu i francament encoratjador. Per aquest resultat, per l'encoratjament que en reberen els autors de l'experiment i per les conseqüències que, com veurem tot seguit, resultaren d'aquest encoratjament, la data del 30 de juliol de 1921 mereix d'ésser recordada com una fita transcendental en la història de la Fisiologia i més àmpliament de la Medicina. Aquell dia dues injeccions intravenoses d'uns 4 o uns 5 cc de l'extret amb intervals d'una hora feren baixar el sucre de la sang d'un gos en dejú, que havia estat pancreatectomitjat 12 dies abans, de 200 a 110, és a dir, 90 mg per 100 cc.

Encoratjats, doncs, pel resultat del seu primer experiment, des de primers d'agost Banting i Best treballaren incansablement, algunes vegades dia i nit, menjant i dormint poc o molt al laboratori (86, pàg. 66), amb resultats en conjunt satisfactoris. Per exemple, en un full d'un llibre de notes (fig. 4), hom pot veure que un gos que a mitjanit del 6 al 7 d'agost tenia una glucèmia de 430 mg % i una relació G/N a l'orina

de 2,8, típica d'una diabetis pancreopriva greu, per efecte de 3 injeccions intravenoses de l'extret de pàncreas degenerat —que llavors en deien *isletin*— amb intervals d'una hora, la glucèmia baixà a 290, és a dir, 140 mg % en 3 hores. El dia 14 d'agost obtingueren llur primera hipoglucèmia, la qual fou provocada deliberadament, com ho demostra el passatge següent del llibre de notes corresponent a aquella data: (86, pàg. 70): «Fou decidit d'indagar si una sobredosi de l'extret reduiria el sucre de la sang del gos 92 per sota del nivell normal de 0,90 %». I, en efecte, en aquest gos, pancreatectomitjat el dia 11 d'agost, la glucèmia, malgrat repetides injeccions de 5 i 8 cc d'*isletin*, el dia 12 havia arribat a 300 mg %; tanmateix, després de noves injeccions de dosis més altes, el dia 14 baixà a 69 mg %.

No tots els resultats d'aquesta primera etapa foren encoratjadors i alguns haurien pogut desencoratjar investigadors menys entusiastes. Els entrebancs, però, estimularen Banting i Best a cercar i tractar de corregir les causes dels fracassos i els portaren a fer un gran nombre d'experiments amb algunes modificacions del procediment original de preparació dels extrets de pàncreas degenerat. Tractaren de precisar la influència de diferents factors sobre l'eficàcia dels extrets, assajaren diferents vies d'administració i feren també experiments de control per tal de verificar si els efectes favorables de la major part dels extrets assajats podien o no ésser deguts a algun factor altre que l'acció d'una secreció interna del pàncreas. Des de mitjan setembre els joves investigadors havien comptat amb l'encoratjament de Macleod, retornat de les seves vacances, l'interès d'altres membres del Departament de Fisiologia i l'ajut físic d'algun personal subaltern.

La primera notícia més o menys pública de les seves troballes fins a mitjan novembre de 1921 foren donades per Banting i Best en una reunió del «Physiological Journal Club» de la Universitat de Toronto el dia 14 d'aquell mes, amb un públic constituït exclusivament per professors i estudiants del Departament de Fisiologia. Els mateixos resultats foren presentats per Macleod davant un públic molt més ampli al final de desembre del mateix any a la trenta-quatrena reunió anual de l'«American Physiological Society» a la Universitat de Yale, a New Haven, i foren resumits com segueix en una breu nota signada per Banting, Best i Macleod publicada el mes de gener de 1922 (5): «Aquest extret neutre o lleugerament acidificat injectat intravenosament o subcutàniament causa invariablement una marcada reducció del sucre de la sang de gossos amb diabetis pancreopriva i de la quantitat de sucre eliminat per l'orina. Extrets de fetge i de melsa i extrets bullits de pàncreas no són eficaços. Ulteriors investigacions han demostrat el que segueix: a) la incubació de l'extret en solució alcalina durant dues ho-

res amb suc pancreàtic suprimeix l'efecte hipoglucemiant; b) glucosa donada intravenosament o per «os» és retinguda pels animals diabètics si també són administrades dosis adequades de l'extret; c) les determinacions d'hemoglobina abans i després de l'administració de l'extret donen resultats idèntics; d) l'extret neutre guardat en fred reté la seva potència almenys durant set dies; les injeccions subcutànies tenen un efecte menys ràpid però més prolongat. Les injeccions rectals no són eficaces. Els experiments han estat repetits en 10 animals, alguns del quals foren observats durant més de dues setmanes.»

Ni el resum transcrit ni les conclusions semblants d'un extens article publicat per Banting i Best el mes de febrer de 1922 (3) no fan referència a d'altres experiments que de fet foren també duts a terme en la mateixa primera etapa que acabà a mitjan novembre de 1921. En aquells experiments Banting i Best assajaren extrems, sempre exclusivament en solució de Ringer neutra o lleugerament acidificada o alcalinitzada, de pàncreas total, no degenerat, de gos o de gat (pàncreas normal) i de pàncreas tampoc no degenerat però que havien tractat d'alliberar exhaustivament del seu contingut de suc pancreàtic mitjançant continuades injeccions de secretina i repetides estimulacions vagals practicades al gos abans de treure-li el pàncreas (pàncreas exhaurit). Amb els extrems neutres o lleugerament acidificats de pàncreas exhaurit preparats en el seu primer intent obtingueren resultats tan bons o millors que amb els millors extrems de pàncreas degenerat. En els intents següents és probable que no fos aconseguit un veritable exhauriment, i el fet és que l'efecte antidiabètic fou molt petit i acompanyat d'efectes secundaris indesitjables. Els efectes dels extrems de pàncreas normal foren molt semblants als dels de pàncreas no totalment exhaurit, i els efectes indesitjables foren especialment marcats amb els extrems de pàncreas de gat.

Les darreres paraules —abans de les conclusions— de l'article del febrer de 1921 de Banting i Best (3, pàg. 265) foren: «... és molt obvi que els resultats del nostre treball experimental publicats en aquest article no justifiquen pas en el moment actual l'administració terapèutica d'extrems de glàndula degenerada a casos de diabetis sacarina en la clínica». Banting i Best s'adonaren que no es podia pas esperar que mètodes que compreguessin passos tals com la lligadura de conductes excretors i la consegüent espera de la degeneració del pàncreas o l'exhauriment de la glàndula per maniobres com les abans esmentades poguessin ésser emprats en el tractament de milions de diabètics, i això els decidí a cercar altres camins.

El primer dels nous camins assajats per Banting i Best fou també, no pas idèntic, però sí molt semblant al segon dels dos que havien

estat suggerits per Ssobolew el 1902 (83). En la introducció del treball en què Banting i Best descriuen pel maig de 1922 els experiments de la segona etapa del seu treball, començada el mes de novembre de 1921, hom pot llegir el que segueix: «Ibrahim (1909) no pogué obtenir proves conclusives de presència d'un enzim proteolític en el pàncreas de fetus humans fins després del quart mes de la vida intrauterina. Carlson (1911) trobà que en gosses pròximes al terme de llur gravidesa la pancreatectomia no era seguida de glucosúria greu fins després del naixement dels cadells. La interpretació més natural de l'experiment de Carlson és que el pàncreas del fetus forneix a la mare la secreció interna necessària per al metabolisme del sucre. Aquests fets, juntament amb les proves fornides pels nostres experiments previs, suggeriren la possibilitat que el pàncreas fetal pogués éser font d'un extret ric en secreció interna i lliure, però, dels enzims destructius del suc pancreàtic». En un article sobre història de la insulina publicat el 1929, Banting (2) explica textualment: «La primera idea fou d'extreure el pàncreas d'animals nats de poc.» És a dir, exactament la idea suggerida per Ssobolew el 1902. Banting, però, modificà aquesta idea, ja que immediatament després de les paraules transcrites escriví: «Semblava raonable de concloure que el pàncreas d'un fetus mig desenvolupat pogués contenir quantitats encara més grans de cèl·lules insulars... Al mateix temps sembla raonable de concloure que, atès que la digestió no és cridada a actuar fins després del naixement de l'animal, en el fetus no hi hauria pas substàncies digestives poderoses. Havent nascut i crescut en una granja i estant familiaritzat amb la cria de bestiar, jo sabia que les vaques destinades a produir carn, per tal de fer aquesta més nutritiva eren prenyades abans d'engreixar-les. Per consegüent, als escorxadors hi hauria abundància de fetus de vedell disponibles. L'endemà a les 9 del matí Mr. Best i jo anàrem a l'escorxador i n'obtinguérem nou, de tres a cinc mesos de gestació.»

El primer extret de pàncreas fetal fou preparat pel mateix mètode dels primers extrems de pàncreas degenerat. Tant el primer experiment d'injecció d'aquest extret a un gos pancreatectomitzat com molts d'altres que el seguiren amb extrems semblants donaren resultats tan o més bons que els millors obtinguts abans amb extrems de pàncreas degenerat. Banting i Best s'adonaren, però, que també aquest nou camí resultaria poc pràctic per a tractar en el futur milions de diabètics humans. Llavors pensaren en la possibilitat que fent una primera extracció amb alcohol de graduació adequada seria possible d'emprar pàncreas normal d'animals adults, molt més fàcil de trobar en quantitats pràcticament il·limitades. L'alcohol eliminaria l'acció pertorbadora dels enzims pancreàtics i la major part de les proteïnes, lípids i altres substàncies sen-

se acció antidiabètica i possibles causants d'efectes secundaris indesitjables. L'extret alcohòlic seria després dessecat mitjançant un corrent d'aire calent o a pressió baixa, i el residu sec seria dissolt o suspès o emulsionat en aigua o en alguna solució salina.

El nou mètode a base d'extracció inicial amb alcohol fou primer assajat amb pàncreas fetal i donà resultats millors que amb qualsevol altre dels extrems anteriors. Llavors fou assajat amb pàncreas normal d'animals adults, amb resultats igualment bons. Des de mitjan novembre, Banting i Best dugueren a terme un gran nombre d'experiments assajant diferents concentracions d'alcohol, diferents nivells de pH, diferents diluents aquosos i diferents concentracions finals, i alguna altra modificació del mètode d'extracció. Una altra vegada assajaren diferents vies d'administració i feren nous experiments de control amb extrems de fetge, melsa, tiroide i timus. També, en la preparació de pàncreas normal, assajaren l'ús d'acetona, cloroform i èter en diferents etapes del procés. D'aquesta manera comprovaren novament l'especificitat de l'acció antidiabètica dels extrems de pàncreas, precisaren alguns factors favorables per a l'obtenció d'extrems actius de pàncreas normal d'animals adults i eliminaren alguns dels factors adversos. De tot això resultaren llargues supervivències de gossos pancreatectomitzats, lliures de símptomes perceptibles de diabetis mentre no s'interrompia l'administració de quantitats suficients d'extrems actius. Si no era per aquest motiu, els animals no morien pas de la diabetis, sinó que foren sacrificats per tal d'ésser autopsiats amb l'objecte de verificar si la pancreatectomia havia estat efectivament total. Així fou com una gossa totalment pancreatectomitzada, coneguda amb el nom de *Marjorie* (fig. 5), visqué 70 dies des de la pancreatectomia fins a l'autòpsia, malgrat haver estat repetidament utilitzada per a experiments amb diferents extrems, alguns dels quals resultaren inactius o poc eficaços, i haver-hi hagut també algunes curtes interrupcions en el tractament.

Banting i Best cregueren finalment arribat el moment d'intentar l'ús de llur *isletin* en el tractament de diabètics humans. Amb aquest objecte, cap a la fi de desembre prepararen un extret de pàncreas normal de bou adult i, després d'haver-lo assajat en animals diabètics per tal de formar-se alguna idea de la seva potència i assegurar-se de l'absència d'efectes secundaris greus, se n'injectaren al braç, subcutàniament, l'un a l'altre, petites quantitats. Les injeccions els produïren inflor i vermellor locals lleugeres i una mica de dolor que trobaren tolerable.

C) ELS PRIMERS MESOS DE LA INSULINOTERÀPIA

El primer diabètic humà tractat amb el que encara hom en deia *isletin* fou Leonard Thompson, de 14 anys, hospitalitzat a l'Hospital Ge-

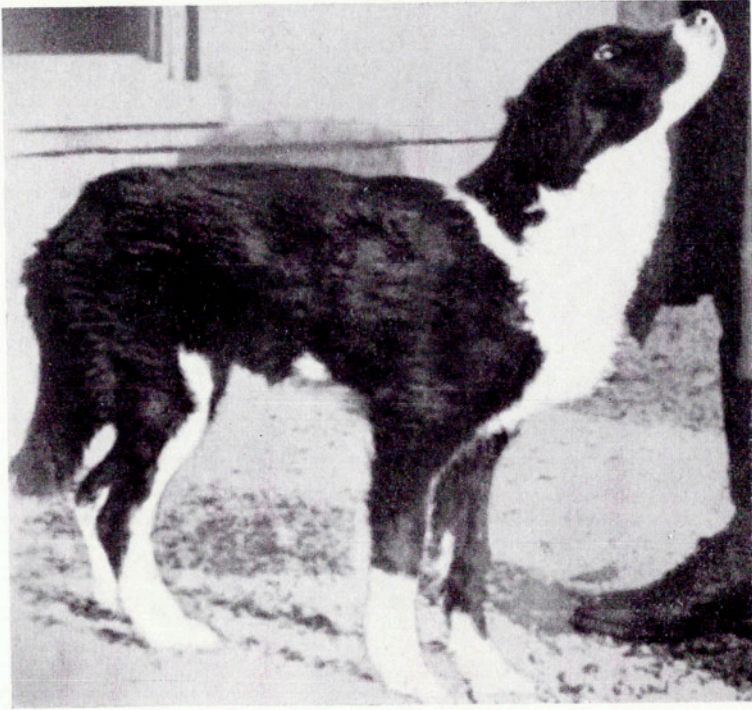


FIG. 5. La gossa diabètica per pancreactomia anomenada *Marjorie*, tractada amb el que llavors en deien *isletin*. Aquest tractament la mantingué viva, i la major part del temps en molt bon estat, durant 70 dies des de la primera injecció fins que fou sacrificada per a ésser autopsiada. — Fotogratat del llibre *The Story of Insulin* (87).

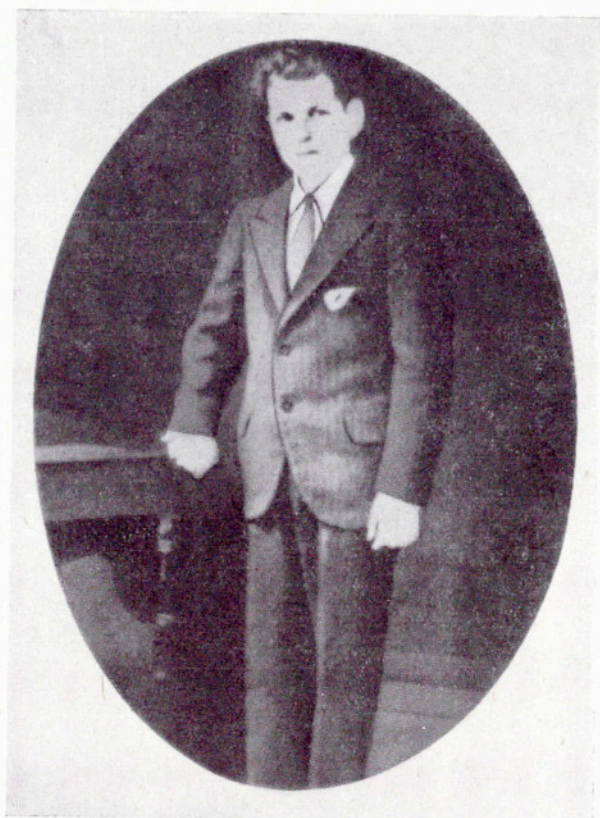


FIG. 6. Leonard Thompson. Primer diabètic humà tractat amb insulina (vegeu text). — Fotogratat d'un article de Best (8).

neral de Toronto en estat molt greu. El metge que administrà les primeres injeccions fou el Dr. Walter Campbell, i la data de la primera injecció fou el dia 11 de gener de 1922. El resultat d'aquella injecció des del punt de vista de les manifestacions químiques de la diabetis fou un ràpid i considerable descens de la glucèmia seguit d'una minva així mateix considerable de la glucosúria, però hi hagué reacció local d'inflor, vermellor i dolor tan intensa que obligà a suspendre les injeccions fins que estigué llest un nou extret que fou més ben tolerat. A partir de llavors el malalt millorà ràpidament des de tots els punts de vista i visqué en estat força satisfactori fins que al cap de 10 anys morí de resultes de lesions rebudes en un accident de moto.

Des del mateix gener de 1922 començaren d'ésser tractats altres malalts amb resultat molt bo quant a la malaltia i a l'estat general, però sovint amb reaccions locals massa molestes degudes a impureses dels extrems, i algunes vegades calia interrompre els tractaments per manca temporal d'extrems actius les injeccions dels quals fossin tolerables. Això féu que el Dr. J. B. Collip, professor de bioquímica a la Universitat d'Edmonton, fos encarregat de tractar de trobar la manera d'obtenir extrems actius lliures d'impureses. Aquest resultat fou aviat aconseguit, no pas totalment, però sí en mesura suficient per a fer possible el tractament sense reaccions locals ni generals intolerables. Els extrems preparats per Collip foren cada cop menys impurs i més potents per unitat de volum. Collip trobà també una manera fàcil i relativament precisa de mesurar la potència dels extrems mitjançant assaigs amb conills normals, cosa que va fer possible d'ajustar els extrems dels diferents lots successius a una potència per centímetre cúbic aproximadament uniforme. Aquesta potència fou, de primer, expressada en el que se'n deien «unitats conill» o «unitats fisiològiques», les quals foren aviat subdividides en tres «unitats clíniques». Les actuals unitats internacionals foren creades molt més tard. Quan Collip intentà de passar a la producció a gran escala, es trobà amb greus dificultats i, com que el nombre de malalts tractats havia augmentat molt, novament hi hagué interrupcions del tractament. Justament llavors Collip hagué de marxar de Toronto per a reincorporar-se al seu lloc a la Universitat d'Edmonton, i la tasca de continuar millorant la qualitat dels extrems i produir-los en escala relativament gran fou encomanada als «Connaught Laboratories» de la Universitat de Toronto, amb Best com a director de la producció dels extrems, amb la col·laboració poc després del bioquímic D. S. Scott. Pel maig de 1922 la producció d'extrems era ja regular, sense interrupcions, i prou abundant perquè al Canadà es contessin ja per centenars els diabètics tractats amb magnífics resultats. En aquell mes de maig, i per iniciativa del professor Macleod, el nou *isletin* fou canviat per

la denominació *insulin*, per a nosaltres «insulina». Aquesta nova denominació fou creada ignorant que una sola lletra la diferenciava de la denominació *insuline* que havia estat proposada per Schäfer el 1916 per a la llavors hipotètica secreció interna del pàncreas, quan també aquest autor ignorava que la mateixa denominació havia estat proposada per Meyer el 1909. Tot això fou àmpliament conegut només quan el mateix Schäfer ho comentà en un seu llibre publicat l'any 1926 (77).

Poc després la producció a gran escala als Estats Units fou confiada a l'Eli Lilly Company, d'Indianàpolis, els tècnics de la qual, sota la direcció del Dr. G. H. A. Clowes, contribuïren molt a la progressiva purificació de la insulina. El Dr. Joslin, de Boston, fou el primer a tractar diabètics amb insulina als Estats Units, començant el mes d'agost de 1922. Algunes setmanes després començaren la preparació i l'ús terapèutic de la insulina a la Gran Bretanya. Al final de setembre fou preparada insulina en molt petita escala a Barcelona, on fou usada terapèuticament des del dia 4 d'octubre del mateix any 1922 (18). Segons les dades publicades, la preparació d'insulina i el seu ús terapèutic en altres països d'Europa començaren els primers mesos de 1923 (86, pàgina 96).

Els fets importants que succeïren durant els primers mesos de 1922 relacionats amb la insulina no es limiten pas al tractament reeixit d'un nombre creixent de malalts, al millorament progressiu de la qualitat del nou medicament i a l'augment de la seva producció. Des que els primers resultats clínics feren indubtable la importància pràctica del descobriment de Banting i Best, el professor Macleod s'adonà de la necessitat que fossin estudiats a fons nombrosos problemes relacionats amb la insulina, uns de transcendència pràctica immediata i altres de significació científica, els quals, ultra llur valor des d'aquest punt de vista, podrien esdevenir també d'importància pràctica. Això féu que l'esmentat cap del Departament de Fisiologia de la Universitat de Toronto deixés de banda altres problemes en què estava interessat i es posés ell i posés gairebé tots els investigadors del seu Departament, juntament amb Banting i Best, a treballar sota la seva direcció en diferents projectes de recerca relacionats amb aspectes clínics, bioquímics i fisiològics de la insulina. Per als aspectes clínics hi hagué una estreta col·laboració entre Banting i Best, Collip, els investigadors del Departament de Fisiologia i els doctors W. R. Campbell, A. A. Fletcher, E. C. Noble i altres metges del Toronto General Hospital i dos altres hospitals de Toronto. Els resultats, molt valuosos, d'aquests treballs d'àmplia col·laboració sota la direcció general de Macleod, afegits als assolits per Banting i Best mentre treballaren ells dos sols el 1921, feren que el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina del 1923 fos atorgat conjuntament

a Banting i a Macleod, els quals, noblement, cediren la meitat de les parts respectives de l'import monetari del premi, el primer a Best i el segon a Collip.

A les acaballes de l'estiu de 1922 la denominació «insulina» fou registrada i els principis fonamentals del mètode de preparació de la insulina foren patentats a nom de la Universitat de Toronto. Aquestes mesures legals foren preses exclusivament amb la finalitat de protegir els futurs malalts que haurien d'ésser tractats amb el nou medicament contra abusos del nom i del mètode que poguessin intentar de cometre industrials i comerciants poc escrupolosos. Mai ni la Universitat de Toronto ni els descobridors de la insulina no reberen ni la més petita quantitat de diners en concepte de drets derivats de l'esmentada protecció legal. Amb l'objecte de fer efectiva aquesta protecció, el 1923 la Universitat de Toronto delegà els seus drets a uns «Comitès de la Insulina» que foren creats a diferents països; per exemple, a més d'un «Insulin Committee of the Governors of the University of Toronto», tinc coneixement, concretament, del Comitè de la insulina d'Alemanya, presidit pel professor Oscar Minkowski, i del d'Espanya, presidit pel professor August Pi i Sunyer, del qual també formàvem part el professor Jesús Maria Bellido i jo. Aquests Comitès concedien gratuïtament permisos d'ús del nom i del mètode de preparació de la insulina a qualsevol persona o entitat que sotmetés el seu producte al control bacteriològic i farmacològic del Comitè, si el resultat dels assaigs practicats per aquest eren satisfactoris. Quan pocs anys després l'ús de la insulina s'hagué estès per tot el món i metges i malalts estigueren en situació de no poder ja ésser enganyats sobre allò que realment fos insulina, l'actuació dels Comitès de la insulina esdevingué innecessària i aquells organismes deixaren pràcticament d'existir.

L'ús clínic de la insulina serà més àmpliament comentat en l'acte de demà a l'Acadèmia de Medicina.

BIBLIOGRAFIA

1. Ausset, N.: Traitement du diabète pancréatique par l'ingestion de pancréas de veau. *Semaine méd.*, 1895, 15: 376.
2. Banting, F. G.: The history of insulin. *Edinburgh med. J.*, 1929, 36: 1.
3. Banting, F. G. i C. H. Best: The internal secretion of the pancreas. *J. Lab. & clin. med.*, 1922, 7: 251.
4. Banting, F. G. i C. H. Best: Pancreatic extracts. *J. Lab. & clin. med.*, 1922, 7: 464.
5. Banting, F. G., C. H. Best i J. J. R. Macleod: The internal secretion of the pancreas. *Am. J. Physiol.*, 1922, 59 (Proceedings, Dec. 1921: 479).

6. Barron, M.: The relation of islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery, Gynecol. & Obstetrics*, 1920, 31: 437.
7. Battistini, F.: Über zwei Fälle von Diabetes mellitus mit Pankreas behandelt. *Therap. Monatsch.*, 1893, 7: 494.
8. Best, C. H.: Insulin and diabetes. The present position. The fight against disease, 1933, 26, n.º 3.
9. Bérard i Colin: Mémoire sur les effets de l'extirpation du pancréas. *Gazette hebdomadaire de méd. et chir.*, 1858, 5: 59.
10. Bernard, C.: *Leçons de Physiologie expérimentale*, vol. 2, París, 1856, pàg. 274.
11. Blumenthal, F.: Über Organsafftherapie bei Diabetes mellitus. *Zeitschr. f. diätet. u. physic. Therap.*, 1898, 1: 250.
12. Borman: Case of therapeutic use of pancreas. *Wien. med. Bl.*, 1895, 18: 663.
13. Bouchardat, A.: *De la glycosurie ou diabète sucré*. París, Germer-Ballière, 1875.
14. Brunner, J. C. von: *Experimenta nova circum pancreas*. Amsteloedami, apud H. Westenium, 1683.
15. Capparelli, A.: Zur Frage des experimentellen Pankreasdiabetes. *Biol. Centralbl.*, 1893, 13: 495.
16. Carlson, A. J. i F. M. Drennan: The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of the pancreas of the fetus to the blood of the mother, *Am. J. Physiol.*, 1912, 28: 391.
17. Carlson, A. J. i H. Ginsburg: The influence of blood transfusion on the hyperglycemia and glycosuria of pancreatic diabetes in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1915, 36: 280.
18. Carrasco-Formiguera, R.: Insulin and diabetes. *Brit. med. J.*, 1922, ii: 1143.
19. Clark, A. H.: The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in sugar metabolism. *J. exp. med.*, 1916 24: 621.
20. Clark, A. H.: The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in sugar metabolism (2nd paper). *J. exp. med.*, 1917, 26: 721.
21. Clark, A. H. The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in sugar metabolism. *Johns Hopkins Hospital Rep.*, 1919, 18: 229.
22. Conheim, O.: Ueber Kohlenhydratverbrennung. 2 Mitteilung. Die activierende Substanz des Pankreas. *Zeitschr. f. Physiol. Chem. (Strassburg)*, 1904, 42: 401.
23. Cawley, C. A.: Singular case of diabetes, Consisting entirely in the quality of the urine; with an inquiry into the different theories of the disease. *London med. J.*, 1788, 9: 286.
24. Crofton, W. M.: Pancreatic secretion in the treatment of diabetes. *Lancet*, 1909, i: 607.
25. Crofton, W. M.: A new pancreatic extract for the treatment of diabetes. *Dublin J. med. & surg.*, 1910, 129: 332.
26. D'Arnozan i Vaillard: Contribution à l'étude du pancréas du lapin: lésions provoquées par la ligature du canal de Wirsung. *Archives de Physiol. norm. et Pathol.* 1884, 3: 287.
27. De Dominicis, N.: II diabete succherino sperimentale attento in animali in conseguenza dell'ablazione del pancreas. *Bull. d. r. Accad. med. chir. di Napoli*, 1889, 1: 117.
28. Diamare, V.: Studii comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.*, 1889, 16: 155.
29. Diamare, V. i A. Kuliako: Zur Frage nach der physiologischen Bedeutung der Langerhanschen Inseln im Pankreas. *Vorläufige Mitteilung. Zentralbl. f. Physiol.* 1904, 18: 432.
30. Drennan, F. M.: The presence of the internal secretion of the pancreas in the blood. *Am. J. Physiol.*, 1911, 28: 396.
31. Forschbach, J.: Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuefzerschen Pankreashormon. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1909, 35: 2053.

32. Gley, E.: Action des extraits du pancréas sclérosé sur les chiens diabétiques (par extirpation du pancréas). *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1922, 87: 1322.
33. Haller. Citat per Bouchardat (13).
34. Hédon, E.: Greffe sous-cutanée du pancréas; ses résultats au point de vue de la théorie du diabète pancréatique. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1892, 44: 678.
35. Houssay, B. A.: The discovery of pancreatic diabetes. The role of Oscar Minkowski. *Diabetes*, 1952, 1: 112.
36. Kaminura, N.: Über die Bedeutung der Langerhanschen Inseln für den Kohlenhydratstoffwechsel. I. Das Verhalten des Blutzuckers nach Unterbindung des Ductus pancreaticus bei Kaninchen. *Mitt. a. d. med. Fakult. d. k. Univ. zu Tokyo*, 1917, 17: 95.
37. Klebs, E. i P. Munk: Tageblatt der 43 Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Innsbruck. 1869. Citats per von Mering i Minkowski (56, pàg. 373).
38. Kirkbride, M. D.: The islets of Langerhans after ligature of the pancreatic ducts. *J. exp. med.*, 1912, 15: 101.
39. Kleiner, I. S.: The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J. biol. chem.*, 1919, 40: 153.
40. Kleiner, I. S. i S. J. Meltzer: Retention in the circulation of glucose in normal and depancreatized animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1915, 1: 338.
41. Kühne, V. i A. S. Lea: Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas. *Untersuch. a. d. physiol. Inst. d. Univ. Heidelberg*, 1882, 2: 448.
42. La Barre, J.: Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas. I. Démonstration de l'existence d'une insulïnémie physiologique. *Archives intern. de Physiol.*, 1927, 29: 227.
43. Laguesse, M. E.: Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. *Comp. rend. Soc. biol.*, 1893, 45: 819.
44. Lancereaux, E.: Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. *Bull. Acad. Méd., Paris*, 1877, 6: 1108.
45. Lancereaux, E.: Nouveaux faits de diabète sucré avec altération du pancréas. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1888, 2 série, 19: 588.
46. Lancereaux, E. et A. Thiroloix: Le diabète pancréatique. *Comp. rend. Acad. Sc. Paris*, 1892, 115: 341.
47. Langerhans, P.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. *Disertation*. Berlin: G. Lange, 1869.
48. Lépine, S.: Rapports entre le diabète et les lésions du pancréas. *Nouvelle théorie du diabète*. Lyon méd., 1889, 62: 620.
49. Lissner: Citat per Oser: *Erkrankungen des Pankreas*, en Nothangel: *Handbuch d. spez. Pathol. u. Therap.*, vol. 18: 126, 1898.
50. MacCallum, W. G.: On the relation of the islands of Langerhans to glycosuria. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1909, 20: 265.
51. Mackenzie, H. W. G.: The treatment of diabetes mellitus by means of pancreatic juice. *Brit. med. J.* 1893, i: 63.
52. Mackenzie-Wallis, R. L.: The internal secretion of the pancreas and its application to the treatment of diabetes mellitus. *Lancet*, 1922, ii: 1158.
53. Mankowski, A.: Nouvelles données sur la microphysiologie des îlots de Langerhans. *Comp. rend. d. XIII Cong. intern. de Méd., Sec. d'Anat. pathol. (Paris, 1900)*, pàg. 302, 1901.
54. Martinotti. Citat per von Mering i Minkowski (56, pàg. 374).
55. Mering, J. von, i O. Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Centralbl. f. Klin. Med.*, 1889, 10: 393.
56. Mering, J. von, i O. Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. (Leipzig)*, 1889-1890, 26: 371.
57. Minkowski, O.: Diabetes mellitus und Pankreas Affection. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1890, 27: 167.

58. Minkowski, O.: Ueber die Folgen partieller Pankreasextirpation. *Centabl. f. klin. Med.*, 1890, *11*: 81.
59. Minkowski, O.: Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* (Leipzig), 1892, *31*: 85.
60. Minkowski, O.: Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1892, *29*: 90.
61. Minkowski, O.: Die Totalexstirpation des Duodenums. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* (Leipzig), 1907-1908, *58*: 271.
62. Murlin, J. R.: Properties and methods of preparation of the anti-diabetic substance (glucopyron) generated by the pancreas. *Proced. Soc. exper. biol. & med.*, 1922-1923, *20*: 70.
63. Murlin, J. R. i B. Kramer: The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. *J. biol. chem.*, 1913, *15*: 365.
64. Murlin, J. R. i B. Kramer: Pancreatic diabetes in the dog. I. Influence of alkali and acid upon the glycosuria and hyperglycemia. *J. biol. chem.*, 1916, *27*: 481.
65. Murlin, J. R. i B. Kramer: Pancreatic diabetes in the dog. III. The influence of alkali on the respiratory metabolism after total and partial pancreatectomy. *J. biol. chem.*, 1916, *27*: 517.
66. Naunyn, B.: *Erinnerungen, Gedanken und Meinungen.* J. Bergman, München, 1925, pàg. 457.
67. Opie, E. L.: On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *J. exp. Med.* 1901, *5*: 397.
68. Paulesco, N. C.: Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Archives intern. de Physiol.* (Liège), 1921, *16*: 85.
69. Paulesco, N. C.: Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *Comp. rend. Soc. biol.*, 1921, *85*: 556.
70. Paulesco, N. C.: Quelques réactions chimiques et physiques appliquées a l'extrait aqueux du pancréas por le débarrasser des substances protéiques en excès. *Archives intern. de Physiol.*, 1923, *21*: 71.
71. Paulesco, N. C.: Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique. *Archives intern. de Physiol.*, 1923, *21*: 215.
72. Paulesco, N. C.: Traitement du diabète. (Documents établissant la priorité.) *Comp. rend. Soc. biol.*, 1924, *90*: 714.
73. Paulesco, N. C.: Traitement du diabète: *Presse méd.*, 1924, *32*: 202.
74. Rennie, J. and T. Fraser: The islets of Langerhans in relation to diabetes. *Biochem. J.*, 1907, *2*: 7.
75. Sauerbeck, M.: Die Langerhanschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. *Ergeb. d. allg. Path. u. path. Anat.*, 1904, *8*: 538.
76. Schäfer, E. A. S.: On internal secretion. *Brit. med. J.*, 1895, *ii*: 341.
77. Schäfer, E. A. S.: The endocrine organs. 2.^a part. cap. 49. New York, Longmans Green & Co., 1926.
78. Schultze, W.: Die Bedeutung der Langerhanschen Inseln im Pankreas. *Arch. f. mikr. Anat.* (Bonn), 1900, *56*: 491.
79. Scott, E. L.: On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental diabetes. *Am. J. Physiol.*, 1912, *29*: 306.
80. Senn. Citat per von Mering i Minkowski (56, pàg. 373).
81. Sibley, W. K.: On the treatment of diabetes mellitus by feeding of raw pancreas. *Brit. med. J.*, 1893, *i*: 579.
82. Ssobolew, L. W.: Über die Structur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen. *Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat.*, 1900, *11*: 202.

83. Ssobolew, L. W.: Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med., 1902, 168: 91.
84. White, W. H. On the treatment of diabets mellitus by feeding raw pancreas and by subcutaneous injection of liquor pancreaticus. Brit. med. J., 1893, i: 452.
85. Wood, N.: The treatment of diabetes by pancreatic extracts, Brit. med. J., 1893, i: 64.
86. Wrenshall, G. A., G. Hetenyi Jr. i W. R. Feasby: The story o finsulin. Londres. The Bodley Head, 1962.
87. Zuelzer, G.: Experimentelle Untersuchungen über Diabetes. Berl. klin. Wehnschr., 1907, 44: 474.
88. Zuelzer, G.: Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Ztschr. f. exper. Path. u. Therap., 1908-1909, 5: 307.

LA INSULINA EN ELS PEIXOS

JOSEP PLANAS I MESTRES

Departament de Fisiologia Animal.
Facultat de Ciències. Universitat de Barcelona.

En el cinquantenari de la descoberta de la insulina que ara commemorem, permeteu-me que sotmeti a la vostra consideració un tema d'endocrinologia comparada, estretament vinculat amb aquella descoberta i, d'altra part, motiu de les meves primeres inquietuds científiques.

L'estudi de la insulina en els peixos, concretament en la tonyina, fou el meu primer treball dut a terme i el seu estudi, anys després, fou l'objecte de la meva tesi doctoral. Tot seguit aquests estudis foren ampliat al pàncreas endocrí d'altres peixos del mateix grup dels escòmbrids.

Des de la meva estada a la Universitat de Valladolid a partir del 1958, la meva dedicació a aquest tema hagué d'ésser necessàriament reduïda, i noves línies d'investigació foren obertes amb material més fàcilment accessible a les possibilitats del moment.

Això no obstant, aquest tema conserva per a mi el mateix atractiu que tenia al principi per al meu esperit il·lusionat amb el seu primer exemple amb el món científic. És per això que, avui, és també un motiu de satisfacció per a mi de recordar aquells dies i aquelles inquietuds en el desinteressat afany de conèixer quelcom més sobre el pàncreas i la insulina en els peixos.

En aquesta comunicació no pretenc de fer una anàlisi històrica sobre el pàncreas endocrí i la insulina en els peixos, sinó, en primer lloc, de fer referència als antecedents concrets per a posar en evidència la vinculació que existeix entre aquest tema i la descoberta de la insulina; en segon lloc, d'exposar de forma resumida la nostra modesta aportació, juntament amb una visió dels aspectes actuals que ens ofereix encara l'estudi del pàncreas o la insulina en els peixos.

I. LES PRIMERES DADES SOBRE EL PANCREAS ENDOCRÍ I LA INSULINA EN ELS PEIXOS

El pàncreas en tots els vertebrats és una glàndula mixta, formada per teixit exocrí, que és majoritari, i uns petits enclavaments de teixit endocrí, identificat des del 1869 per Langerhans en el conill, i coneguts com «illots de Langerhans» des de llavors.

En els peixos ossis o teleostis, aquesta configuració del pàncreas no és general i des de Legouis (1873) hom en distingeixen un petit grup representat per l'anguila, el congre, la morena, etc., que presenten la disposició clàssica denominada per aquell autor «pàncreas compacte», enfront de la resta, que tenen una separació entre ambdós teixits exocrins i endocrins. No obstant això, hom ha format dues categories dintre aquesta tendència a la dispersió del teixit exocrí que hom anomena «pàncreas disseminat» i «pàncreas difús». En el «pàncreas disseminat», el teixit endocrí, que és el que ens interessa especialment aquí, tendeix a reunir-se i a formar els «illots» que són macroscòpics i corresponen a les estructures anatòmiques citades per Stannius i Brockmann el 1846. Aquests «corpuscles de Brockmann», com van ésser anomenats durant molts anys, van ésser equiparats al teixit endocrí dels vertebrats superiors per Diamare (6) i Laguesse (13), amb identificació també dels dos tipus cel·lulars (cèl·lules A i B) per Massari (1898) i un tercer tipus (cèl·lules D) per Bowie (3), molt més tard.

La funció acomplerta pel pàncreas endocrí, o sigui pels illots en els peixos, fou també un misteri fins a la descoberta de la insulina. Així, les primeres dades que en tenim són de Capparelli (5), que assenyala com l'extirpació del pàncreas va seguida d'un augment de l'excreció urinària del sucre, i de Diamare (7), que observa com els extractes dels illots del rap no tenen cap acció hidrolítica sobre el midó.

Els estudis iniciats per Banting i Best el 1920 i dirigits pel Prof. Macleod, que conduïren a la descoberta de la insulina, partiren d'una idea fonamental: la tripsina pancreàtica hauria d'explicar els fracassos en l'obtenció del suposat factor relacionat amb el metabolisme dels glúcids.

Les experiències orientades amb aquest principi, obtenint extreus de pàncreas en diferents condicions (degeneració exocrina per lligada prèvia, esgotament previ del contingut de la tripsina per injecció de secretina o excitació vagal; pàncreas de fetus bovins de 5 mesos, on la secreció externa no és encara evident; tractament àcid dels extreus per a inhibir l'acció proteolítica de l'enzim) conduïren finalment a resultats favorables.

Això no obstant, la prova directa de la localització d'aquest nou factor hormonal en el teixit endocrí fou feta per Macleod (1922, 1923) en demostrar com els illots pancreàtics de diverses espècies de peixos, formats per teixit endocrí exclusivament, produïen una acció hipoglucèmica, mentre que els extrems de teixit exocrí no tenien cap efecte.

Aquests resultats foren ampliat en altres espècies per investigadors també canadencs (8, 23, 24, 41).

En general, les espècies analitzades eren espècies comercials (baccallà, halibut, hipoglòs, rap, etc.) i els rendiments d'insulina oscil·laven entre 15-40 U.I./gr. illot.

McCormick (22) i el mateix Macleod (19) són els primers autors que consideren els peixos com una font d'insulina i fan les primeres consideracions sobre la seva explotació comercial.

L'obtenció de la insulina de mamífer en forma cristallitzada per Abel el 1926, fou posteriorment aconseguida del baccallà per Jense (12) i per Scott (37).

II. INDUSTRIALITZACIÓ I UTILITZACIÓ CLÍNICA DE LA INSULINA DE PEIX

L'aprofitament industrial del peix com a nova font d'insulina fou suggerit per primera vegada pels investigadors canadencs Macleod (19) i McCormick (22), i ocupà l'interès durant uns quants anys, després de la descoberta. Aquest interès inicial sorgí per la major senzillesa en l'obtenció de l'hormona, en tractar, pràcticament, teixit endocrí pur. Això no obstant, quan hom amplià i perfeccionà el mètode d'extracció amb alcohol i àcid clorhídric en fred, assenyalat per primera volta per Banting, Best i Collip, hom pogué obtenir bons rendiments amb pàncreas de mamífers procedents dels escorxadors, especialment bestiar boví.

El procediment en peixos fou aviat rebutjat per antieconòmic, bé que la matèria primera era llençada, però la seva recollecció era molt laboriosa i requeria un personal més especialitzat. Durant alguns anys hom no féu res de nou en aquest sentit fins que la segona guerra mundial provocà una penúria en el forniment d'insulina a Alemanya i al Japó, com a conseqüència de la reducció de les importacions de bestiar boví i de pàncreas aïllats, procedents de l'Argentina, especialment. Al començament del decenni dels anys quaranta foren iniciades a Alemanya, a l'Institut für Meeresforschung de Bremenhaven, les primeres investigacions per a aprofitar el peix procedent de les pesqueries del

Mar del Nord, en especial *Gadus callarias*, *Gadus virens*, *Hippoglossus sp.* i *Molva molva*, *M. vulgaris* (Brandes, 1954). A partir del 1934 hom obté ja els primers resultats satisfactoris, tant per la puresa del producte com per la comprovació del comportament en la clínica humana, que fan que la firma Heinrich Mack Nachf., d'Illestissen Bay, exploti comercialment aquesta font, que en les circumstàncies ocasionades per la guerra resulta rendable. En el període entre 1946 i 1948 la producció és màxima: hom obté anualment 100 milions d'U.I. d'insulina de bacallà a partir de les 120 tones pescades per any (44). La normalització de l'economia alemanya féu que esdevingués cada dia menys rendable aquesta obtenció, en iniciar-se novament la producció de les insulines de mamífer, no solament a Alemanya, sinó en altres països, en especial Dinamarca (firmes Novo i Leo).

La producció al Japó tingué el mateix origen, i allí hom va estudiar i aprofitar especialment els escòmbrids a més d'altres espècies [Tohyama (39), Nagasawa i Kondo (27), Nogi (28)]. Els escòmbrids són, per llur tonatge anual, el grup que hom pesca en més quantitat en aquell país. Tohyama (39) calculen que si fos obtinguda tota la insulina dels exemplars pescats anualment de les espècies (bonítol, seriola i bacallà) hom podria obtenir hormona suficient per a atendre els diabètics del país durant 66 anys. Davant unes perspectives tan favorables, és en aquells anys quan la casa farmacèutica Shimizu llançà al mercat la insulina del bonítol (*Katsuwonus vagans*) [Tateno (38)]. Al Japó, contràriament a Alemanya, la producció d'insulina de peix ha continuat i s'ha convertit en la font principal per al mercat nacional, del qual cobreix el 70 %.

Això no obstant, sembla que, en circumstàncies normals i en països que no tinguin una explotació tan intensa del mar com és el Japó, la utilització dels peixos com a font d'insulina no sembla aconsellable. I, tanmateix, la insulina de peix pot ésser cada dia més utilitzada com un element d'investigació de gran interès en diferents punts que té plantejada la problemàtica endocrinològica del pàncreas, com és ara: l'estructura i la biosíntesi; l'espectre d'acció i l'especificat d'espècie; les resistències immunològiques i el canvi d'insulines d'origens zoològics diferents, etc.

La utilització en clínica humana de la insulina de peix es mostrà favorable des dels primers treballs duts a terme al Canadà. Posteriorment, i com a conseqüència de l'obtenció de tipus industrials a Alemanya i al Japó, hom portà a cap diferents investigacions a ambdós països, com recull Zeile (44) per al primer.

La insulina de peix mostra els efectes fonamentals i propis de totes les insulines de mamífers i és tolerada sense dificultat pels pa-

cients. A pesar d'aquesta uniformitat d'acció general, es demostra que l'espectre d'acció és diferent. Així, per exemple, s'observa que l'efecte és més retardat i durador [Zeile (44)], la qual cosa és ja de fet avantatjosa.

Les insulines de peix poden tenir un nou valor terapèutic en el tractament de diabetis amb resistència deguda a anticossos antiinsulina, car és demostrat que les reaccions immunològiques encreuades entre aquestes insulines i els anticossos humans envers insulines de mamífers són molt dèbils [Yalow i Berson (43)].

III. ELS NOSTRES TREBALLS EN ELS ESCÒMBRIDS

El 1951, fou iniciat l'estudi de la insulina en la tonyina per indicació del Prof. García del Cid, que coneixia l'interès del *Consorcio Nacional Almadrabet* a buscar l'aprofitament màxim d'aquesta espècie. Altres vísceres, com el fetge, ja eran emprades per la indústria farmacèutica par a l'obtenció de vitamina A.

Durant tres anys (1952 a 1955) hom estudià la tonyina que es pescava a l'almadrava de «Cap de Terme» existent, en aquell temps, prop de l'Ametlla de Mar (Tarragona). Els anys 1955 a 1958 fou prosseguit l'estudi en la tonyina atlàntica i amb el bonítol del Nord o albacora. Posteriorment, hom ha portat a cap estudis de tipus principalment microscòpics sobre el pàncreas dels escòmbrids, però aquesta línia d'investigació resta a segon terme perquè em veig obligat a obrir nous camps de recerques més avinents a la meva nova adreça.

Els resultats dels nostres estudis sobre aquesta qüestió foren objecte de publicacions que aparegueren oportunament, i que intentarem ara de resumir.

1) *Insulina.*

Tonyina, Thunnus thynnus, L.

Els antecedents sobre la insulina en els peixos ja han estat exposats inicialment, i, pel que fa a l'espècie escollida (*Thunnus thynnus, L.*), hom tenia dades en la bibliografia a aquest respecte, bé que hom tenia coneixements de la localització d'illots i rendiment d'insulina amb altres espècies pertanyents al grup dels túnnids [Tohyama (39), Nagasawa i Kondo (27)]. Els aspectes histològics, però, havien estat iniciats per altres autors simultàniament als nostres [Lepori (15, 16); Vallmitjana i Gadea (40)].

Hom pogué determinar la situació anatòmica exacta dels principals illots endocrins, així com llur riquesa insulínica, igual que les característiques biològiques més elementals, i els primers resultats foren publicats el 1955 [Planas (29)]. El rendiment amb insulina fou gran: oscil·là, en els diferents extrems obtinguts, entre 140-196 U.I./g illots. Aquest alt rendiment, que destaca fortament dels obtinguts en els pàncreas de mamífers (2 U.I./g pàncreas), és similar als citats per a altres peixos del grup dels túnnyds [Tohyama (39)].

El mètode d'extracció d'insulina emprat, utilitzat després en els altres estudis per la seva senzillesa, fou el de Dudley (1924), i el material era submergit en la solució d'àcid pícric immediatament de pescats i desviscerats els peixos. Aquest procediment conservava el material i precipitava *in situ* la insulina, de manera que sense cap altra precaució podia prosseguir l'extracció en el laboratori, encara que passessin alguns dies després de l'obtenció del material. El preparat d'insulina, un cop convertit en clorhidrat i purificat, era valorat segons el seu efecte hipoglucemiant en conills, enfront de mostres d'insulina cristallitzada Novo seguint el mètode de Marks (21).

Aquesta pauta d'extracció i valoració dels preparats insulínics fou també utilitzada en tots els altres treballs.

Els valors d'insulina obtinguts en els exemplars mediterranis de talles petites (20-50 kg de pes) ens van suggerir la conveniència d'anàlitzar les tonyines atlàntiques, especialment obtingudes en les almadraques andaluses, a fi d'apreciar-ne els rendiments. Per tal motiu ens traslladarem a Barbate (Cadis), on recollírem dades biomètriques i illots endocrins per a portar a terme les extraccions. Els resultats obtinguts [Planas (32)] ens permeteren d'observar, en general, un menor rendiment en insulina (110-140 U.I./g illots) que en la tonyina mediterrània. Aquesta diferència és atribuïda a l'estat de conservació del material, car ací, per les particulars condicions de pesca, extrèiem els illots i els submergíem en àcid pícric 3 hores després de la mort dels peixos, i l'obtenció de la insulina fou feta després de 15 dies, com a mínim, de restar en aquella solució.

En aquest treball, hom comprovarà com els rendiments dels dos illots principals, que hem anomenat A₁ i B₂, són diferents, i són 110 i 146 U.I./g, respectivament.

Uns estudis histològics posteriors [Planas i Garcia (35)], aplicant la tècnica de tinció de Gomori (hematoxilina cròmica-floxina), ens mostraren com precisament en els illots A₁, les cèl·lules beta, productores d'insulina, són el 20 % enfront del 80 % que presenten les alfa, mentre que en els illots B₁ els percentatges són, respectivament, 36 ± 3 % i 64 ± 4 %.

La relació que hi ha entre el pes dels illots principals i el pes, la talla i la longitud corporal, el pes del fetge, ha estat realitzada amb 66 exemplars (45 mascles i 21 femelles) [Balcells i Planas (2)], i hom ha trobat un pes mitjà d'illots de 1.218 ± 38 mg.

La relació illots/llargada peix, i illots/pes corporal creix fins a uns valors que corresponen a 190 cm i a 120 kg respectivament, per a de créixer tot seguit. El contingut en teixit pancreàtic endocrí per tona ha estat en aquest lot de 9,05 g illots/Tm peix, amb un pes i amb una longitud mitjans de 127,8 kg i 198 cm. En els valors crítics de 190 cm i 120 cm hom calcula un rendiment d'11 g illots per tona.

Aquesta relació haurà d'ésser incrementada quan es tracti d'exemplars que tornin dels llocs de reproducció, dits «de revés», car són de menor pes perquè presenten les gònades buides.

El rendiment amb insulina, per tona, oscil·lava entre 1500-1900 U.I.

Bonítol del Nord. Germa alalunga, Gml.

Aquesta espècie, de distribució universal com l'anterior, ha estat ja objecte d'estudi en aquest sentit per autors japonesos [Nagasawa i Kondo (27)], que assenyalaren una riquesa insulínica de 160 U.I./g illots.

L'interès d'analitzar aquesta espècie era per a nosaltres gran, car el tonatge anual és molt més gran que la tonyina, i ens interessava de comprovar amb el mateix mètode d'extracció que l'utilitzat amb l'espècie precedent.

Els continguts en insulina obtinguts per nosaltres foren de 148-162 U.I./g illots, que coincideixen amb els autors japonesos.

Hom ha trobat també diferents illots en aquesta espècie; però, a causa de la seva menor talla, solament n'ha estat extirpat l'equivalent a l'illot B₁ de la tonyina. Ha estat trobada (Balcells i Planas, 1958) una relació entre el pes de l'illot i el pes corporal o talla, i hom ha calculat aquesta relació, que correspon a l'equació:

$$\text{Pes illot} = 66 \times 10^{-7} \times \text{Pes total}$$

El rendiment d'illots per tona és de 13 g/Tm en el lot estudiat, i hom considera que amb talles superiors pot arribar a 14 g/Tm. Expressat el rendiment amb insulina, dóna valors de 2.200 U.I./Tm peix, que està també d'acord amb els autors japonesos (Nagasawa i Kondo, 1942).

El volum de pesca a l'Estat espanyol amb referència als principals es-còmbrids (túnnids i bonítols) fou analitzat utilitzant les estadístiques de pesca corresponents al decenni 1946-1955. Aquest estudi compren-gué l'anàlisi individual de les diferents espècies i de les regions marí-times [Planas i Balcells (2)]. Les possibilitats d'utilització de la pesca

dels escòmbrids en el nostre país foren considerades en una publicació a part [Planas Mestres (31)], on es relacionen els rendiments d'illots per tona de pesca amb la riquesa insulínica en cada espècie i el seu volum anual de pesca.

La utilització de la pesca de tonyina i bonítol, amb valors mitjans sobre 10 anys d'observació, d'11.770 Tm i 14.000 Tm anuals, podria ésser de 45,6 milions d'U.I. per any.

L'aprofitament conjunt amb els altres escòmbrids amb unes 37.850 tones mètriques podria representar uns 64,5 milions d'U.I. Aquesta quantitat permetria de tractar més de 8.000 diabètics l'any.

2) *Glucagon*.

La segona hormona pancreàtica, produïda per les cèl·lules alfa, es posa en evidència pel seu efecte hiperglucemiant i acompanya i impurifica la insulina.

Els primers resultats citats en aquest respecte han estat, al nostre entendre, els d'Audy i Kerly (1) en extrems d'illots de rap (*Lophius piscularius*) i els de Mialhe (26) amb illots de bonítol (*Thunnus germon*) i els de Malandra i Mosca (20) en illots de *Scorpaena scropha*.

Els nostres primers estudis sobre aquesta hormona foren duts a terme conjuntament amb els treballs sobre la insulina. Hi observàrem la presència de glucagon, tant en els extrems insulínics de la tonyina [Planas i Lluch (33)] com en el bonítol [Lluch i Planas (17), i Planas (30)]. La inactivació de la insulina per efecte de KOH a 37° permet d'apreciar un efecte hiperglucemiant en el conil durant els primers 15 minuts després de la injecció. La incubació dels extrems amb potassa a 100° fa desaparèixer també aquesta activitat.

Ha estat valorat el contingut en glucagon dels extrems insulínics inactivats a 37° C en comparar la seva acció amb l'efecte hiperglucemiant en conills d'unes mostres patró de glucagon Lilly (Indianàpolis).

Hem trobat una riquesa de glucagon que equival a 1,5 i 1,4 mg glucagon/g illots, per a la tonyina i per al bonítol, respectivament. La relació entre ambdues hormones ha estat de 10 µg glucagon/U.I. insulina en la primera espècie citada i 3,5 µg glucagon/U.I. insulina en la segona.

Aquesta valoració quantitativa del contingut en glucagon dels illots de peixos ha estat la primera que hom ha donat. Igualment, han estat poc nombroses les cites sobre aquesta hormona, però cal destacar els treballs de Falkmer (10) en *Cottus scorpius* i com els estudis fisiològics encreuats entre diferents vertebrats demostren una notable especificitat

d'espècie. Per a fixar el paper fisiològic d'aquesta hormona en els peixos, no tenim tampoc dades suficients. No obstant això, el fet de la seva especificitat d'espècie ofereix un nou camp d'investigació, relacionant l'estructura molecular i la funció biològica, la qual cosa, a més del seu valor intrínsec, pot donar llum al coneixement del mecanisme d'acció.

3) *El pàncreas endocrí en els escòmbrids.*

Una de les nostres últimes aportacions a l'estudi del pàncreas endocrí en els peixos ha estat el treball dut a terme sobre altre espècies d'escòmbrids (Planas, Carreras i Bosque, 1968). Hom hi analitza des d'un punt de vista anatòmic i histològic el pàncreas endocrí en 5 espècies d'escòmbrids, com és ara: *Scomber scombrus*, L.; *S. colias* Gml.; *Enthynnus alleteratus*, Raf.; *E. pelamys*, L. i *Germo alalunga*, Gml. Amb aquestes dades, juntament amb les obtingudes en aquesta última espècie [Planas (30)] i en la tonyina [Planas i Garcia (35)] podem donar ja una visió completa del grup dels escòmbrids en aquest aspecte.

L'estudi comparat sobre l'anatomia del pàncreas i visceral en general, així com l'estructura i la composició citològica dels illots, en aquestes espècies mostren clarament la distinció de tres tipus (túnids, katsuwònids i escòmbrids) que coincideixen en les tres divisions taxonòmiques que certs autors fan del grup primitiu. És curiós d'assenyalar com aquestes tres subdivisions es presenten també quan hom analitza el rendiment amb insulina [Planas (31)], car els gèneres *Thunnus* i *Germo* són els més rics (150-192 U.I./g illots); els gèneres *Enthynnus* i *Katsuwonus* tenen un rendiment de 130 U.I./g illots, mentre que el gènere *Scombrus* és el menys ric (80-90 U.I./g illots).

4) *Epíleg.*

L'estudi del pàncreas endocrí en els peixos i de les seves substàncies hormonals és, al nostre entendre, una qüestió oberta a noves i variades investigacions.

Les dades que en tenim fins avui, especialment les obtingudes els últims quinze anys [Eppel (9)] ens fan comprendre que aquesta línia d'investigació no ha perdut gens ni mica d'interès, sinó que, al contrari, el manté viu i supera l'efecte de les modes científiques també existents.

Els estudis, inicialment anatòmics i descriptius, han deixat pas a d'altres més bioquímics i fisiològics on han estat descoberts, darrerament, fets inesperats, com és ara les especificitats d'espècie o els espectres d'acció diferents de les insulines de diferents orígens zoològics [Falkmer i Wilson (11)], i la seva presència en els animals invertebrats

[Wilson i Falkmer (42)], que auguren resultats molt interessants, no sols per a la ciència pura com pot ésser l'Endocrinologia Comparada o la Fisiologia Animal, sinó també per a llur aplicació en la Clínica humana.

BIBLIOGRAFIA

1. Audy, G. i Kerly, M. — The content of glycogenolytic factor in pancreas from different species. — *Biochem. J.*, 52, 77-78, 1952.
2. Balcells, R. i Planas Mestres, J. — Estudio biométrico comparado de los nódulos insulínicos del atún y la albacora. — *Inv. Pesq.*, 12, 83-111, 1958.
3. Bowie, J. — Citological studies of the islets of Langerhans in a teleost, *Neomaenis griseus*. — Univ. Toronto, *Studies Physiol. Series*, n.º 87, 1925.
4. Brandes, C. H. — Gewinnung von Insulin aus Fischorganen. — *Artikeldients*, n.º 11. Nov. 1943. — I comunicacions personals.
5. Capparelli, A. — Sur le diabète pancréatique expérimentale. — *Arch. ital. Biol.*, 21, 398, 1894.
6. Diamare, V. — I corpuscoli surrenali di Stannius ed i corpi del cavo abdominale dei Teleostei. — *Boll. Soc. Nat. Napoli*, 9, 10-24, 1895.
7. Diamare, V. — Studii comparativi sulle isole de Langerhans del pancreas. — *Inter. Monat. Anat. Phys.*, 22, 127-187, 1905.
8. Dudley, H. W. — Insulin from cod fish. The direct application of picric acid to the islet tissue. — *Biochem. J.*, 18, 665-670, 1924.
9. Epple, A. — The endocrine pancreas. — En «*Fish Physiology*», Hoar, W. S. i Randall, D. J., Vol. II, pp. 275-319, 1969.
10. Falkmer, S. — Some comparative aspects of pancreatic alpha-cells and glucagon. — *Gen. Comp. Endocrinol.*, 5, 674-675, 1965.
11. Falkmer, S. i Wilson, S. — Comparative aspects of the immunology and biology of insulin. — *Diabetologia*, 3, 519-528, 1967.
12. Jense, H., Winterstein, O. i Geiling, E. M. K. — Studies on crystalline insulin. VIII. Isolation of crystalline insulin from fish islets (cod and pollock) and from the pig's pancreas. The activity of crystalline insulin and further remarks on its preparation. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 36, 115-128, 1929.
13. Laguesse, E. — Sur le pancréas du Crénilabre et particulièrement sur le pancréas intra-hépatique. — *Rev. Biol. Nord France*, 7, 343-361, 1895.
14. Legouis, P. — Recherches sur les tubes de Weber et sur les pancréas des poissons osseux. — *Ann. Sci. Zool.*, 17, 1-107, 1873.
15. Lepori, N. G. — Recherche istologica e citologica sur le pancreas di alcuni Teleostei. — *Alti. Soc. Tosc. Sc. Nat. Mem.*, 59, (Serie B), 1-22, 1952.
16. Lepori, N. G. — Il pancreas nei Pesci. — *Arch. ital. Anat. e Embriol.*, 58, 1-58, 1953.
17. Luch, M. i Planas, J. — Presencia de glucagón en los extractos insulínicos del albacora, *Germo alalunga*, Gml. — *R. esp. Fisiol.*, 12, 21-27, 1956.
18. Macleod, J. J. R. — The source of insulin. A study of the effect produced on blood sugar by extracts of the pancreas and the principle islets of fishes. — *J. Metab. Res.*, 2, 149-172, 1922.
19. Macleod, J. J. R. — The source of insulin. — Univ. Toronto, *Studies, Physiological Series*, n.º 55, 1923.
20. Malandra, B. i Mosca, L. — Il fattore ipergluceumizzante pancreatico nei Teleostei. — *Rass. Fisiopat. Clin. Terap.* 24 43-48, 1952.

21. Marks, H. P. — The biological assay of insulin preparations in comparison with a stable standard. — *Brit. Med. J.*, 2, 102, 1925.
22. McCormick, N. A. — Insulin from fish. — *Bull. Biol. Board Can.*, 7, 3-23, 1924.
23. McCormick, N. A. — The distribution and structure of the islands of Langerhans in certain fresh-water and marine fishes. — *Univ. Toronto, Physiological Series*, n.º 88, 1925.
24. McCormick, N. A. i Noble, E. C. — The yield of insulin from fish. — *Contrib. Can. Biol. Fisheries*, 2, 117-127, 1925.
25. McCormick, N. A. i Noble, E. C. — Insulin from fish. — *J. Biol. Chem.*, 59, 1924.
26. Mialhe, P. — Sur l'existence de l'hormone hyperglycémiant du pancréas. — *Com. Rend. Acad. Sci.*, 235, 94-96, 1952.
27. Nagasawa, K. i Kondo, S. — Extraction of insulin from marine animals. — *J. Pharma. Soc. Japan.*, 62, 237-291, 1942.
28. Nogi, K., Soejima, S. i Kubo, H. — A study of insulin extracted from fish. — *Folia Endocrinol. Japan*, 19, 457-466, 1943.
29. Planas Mestres, J. — Insulina en el atún. — *Thunnus thynnus*, L. — *R. esp. Fisiol.*, 11, 285-295, 1955.
30. Planas Mestres, J. — Estudio sobre el páncreas endocrino del bonito del Norte o albacora, *Germo alalunga*, Gml. — *Inv. Pesqu.*, 9, 119-128, 1957.
31. Planas Mestres, J. — El aprovechamiento de la insulina de pescado. — *Rev. Cien. Apl.*, 13, 193-203, 1959.
32. Planas Mestres, J. — Estudio sobre el contenido insulínico del atún atlántico. — *Inv. Pesq.*, 7, 99-103, 1957.
33. Planas, J. i Lluch, M. — Acción hiperglucemiante de los extractos de nódulos pancreáticos endocrinos en el atún. — *R. esp. Fisiol.*, 12, 295-300, 1956.
34. Planas, J. i Balcells, R. E. — Los escombriformes españoles como fuente de insulina. — *Inv. Pesq.*, 13, 49-64, 1958.
35. Planas, J. i Garcia, F. — New data regarding the pancreatic islets in the tunny fish. — *Acta anat.*, 57, 185-191, 1964.
36. Planas, J., Carreras, J. i Bosque, P. G. — The endocrine pancreas in some Scombridae. — *Acta anat.*, 69, 520-541, 1968.
37. Scott, D. A. — Further studies on crystalline insulin. — *J. Biol. Chem.*, 92, 281-288, 1931.
38. Tateno, S. — Preparation of fish insulin. — *Nôgaku*, 2, 115-121, 1948.
39. Tohyama, Y.; Tetsumoto, S.; Frukuya, S. i Yamada, S. — Studies on insulin from fishes. — *Jap. J. Exp. Med.*, 19, 157-170, 1941.
40. Vallmitjana, L. i Gadea, E. — Estudios histológicos del atún (*Thunnus thynnus*, L.). — *Publ. Inst. Biol. Apl.* 23, 5-29, 1956.
41. Vincent, S.; Dodds, E. C. i Dickens, F. — The pancreas of Teleostean fishes and the source of insulin. — *Lancet*, 2, 115, 1924.
42. Wilson, S. i Falkmer, S. — Starfish insulin. — *Can. J. Biochem.*, 43, 1615-1624, 1965.
43. Yalow, R. S. i Berson, S. A. — Reaction of fish insulins with human insulin antisera. Potencial value in the treatment of insulins resistance. — *New Engl. J. Med.*, 270, 1171-1178, 1964.
44. Zeile, K.; Brandes, C. H.; Hanske, W.; Roever, W. i Ritzhaupt, H. — Über Fischinsulin. — *Pharmazie*, 3, 295-298, 1948.

DEFENSA I ELOGI DE LA INSULINA

A. VALLS I ROVIRA

Cap del Servei de Diabetis i Nutrició de l'Institut Policlínic
de Barcelona.

El 1921, ara fa 50 anys, quan Banting i Best anunciaren al món llur gran descobriment, poc podia hom pensar en la transcendència que tindria per a la humanitat. El descobriment de la insulina tingué lloc en el petit laboratori que Macleod havia deixat a Banting després d'una gran insistència per part d'aquest, amb una dotació de deu gossos i un ajudant que era Charles Best, el qual havia acabat els seus estudis de química i preparava la seva tesi de fisiologia.

La vida del diabètic abans del descobriment de Banting i Best era curta, molt curta: ho era més, com més jove era el malalt. L'única manera de cercar una compensació en el seu metabolisme era de reduir els principis immediats de l'alimentació.

Això era la causa d'una depauperació tan gran del malalt que a la Clínica d'Alen hi havia unes sales que en deien de les «mòmies vivents».

Aquesta manca en la ingesta de proteïnes, hidrats de carboni i greixos duia el malalt a un greu estat de desnutrició amb els perills de moltes complicacions, de les quals, una de les més temudes, i de les més greus, era el coma diabètic. No parlem ja de les infeccions generals com les septicèmies, per diferents gèrmens, estafilococs, estreptococs, pneumococs, que duïen els malalts a la mort en pocs dies.

L'àntrax, la tuberculosi pulmonar, la renal, l'osteomielitis, les gangrenes en tots els seus aspectes, les cel·lulitis i encara d'altres complicacions feien més greu el tractament del trastorn metabòlic d'aquests pacients amb l'*exitus* gairebé sempre.

Banting i Best començaren els treballs que els menaren al descobriment de la insulina que ells anomenaren primer *isletina* per haver-la obtinguda dels illots de Langerhans, del pàncreas.

Això no obstant, ja abans d'ells s'havien fet una sèrie de recerques i proves diverses per part de molts autors. Cal recordar ací entre ells els treballs de Zuelzer a Alemanya entre 1907-1909 i Gley a França entre 1905-1922.

Aquests dos investigadors obtingueren un preparat que feia desaparèixer els símptomes provocats per la pancreatectomia total en els gossos.

També l'any 1921 Nicolas Paulesco publicà uns treballs començats el 1915 en els quals explicava que aconseguia disminuir simultàniament la glucosúria i la glucèmia injectant per via intravenosa un extret aquós de pàncreas a uns gossos que havia privat del pàncreas. Anomenà *pan-cresina* aquest producte.

Els treballs d'aquest autor van passar gairebé ignorats, segurament perquè coincidiren amb la primera guerra mundial.

A partir de tots els treballs esmentats, molts autors es llançaren a l'obtenció d'extrets pancreàtics, però sense èxit. Aquestes falles eren degudes a molts motius, entre els quals els següents:

- a) La via d'administració; l'oral i fins i tot la rectal eren inefectives.
- b) La manca de puresa dels preparats, que provocaven xocs molt greus quan eren administrats.
- c) La poca concentració d'insulina que contenien, la qual cosa obligava a administrar-ne grans quantitats per tal d'aconseguir un efecte positiu.

Tot això fou causa d'un estudi acurat, i després de nombrosos treballs per a obtenir un preparat que pogués ésser emprat en la clínica, aprofitant el que Banting i Best havien descobert, i que no provoqués trastorns i fos efectiu, hom emprà primer pàncreas de fetus de vedella en els quals no es produïen enzims proteolítics fins al cap de quatre mesos. Però aquest procediment era poc pràctic, ja que la gran quantitat de pàncreas necessari no era a l'abast dels investigadors. Llavors, amb diferents mètodes d'obtenció, Zuelzer, Scott i Fisher pogueren obtenir, a partir de pàncreas de vedelles adultes, aquest preparat.

En feien l'extracció amb alcohol acidulat, no pas amb el líquid de Ringer. Així restaren eficaça a l'acció proteolítica del pàncreas.

Un cop obtingut el preparat, hom féu la prova definitiva en un diabètic jove a l'Hospital de Toronto, en el qual aconseguiren de reduir la glucèmia en un 25 %.

Hi havia ja, doncs, una prova de l'acció eficaça de l'hormona pancreàtica o insulina.

Calia aleshores posar-la a l'abast dels pacients diabètics i ho aconseguiren cercant el concurs de J. B. Collip, degà de la Facultat de Ciències Mèdiques de la Universitat Western (Ontario), famós pels seus tre-

balls sobre química endocrinològica, el qual pogué trobar el mètode per a obtenir la insulina en quantitat suficient per a ésser usada en clínica.

Faltava, però, encara, per a entendre'ns, una dosificació d'aquesta hormona, ja que la seva administració donava a vegades lloc a una sèrie d'accidents mortals en algun malalt, amb uns quadres clínics caracteritzats per suors, tremolors, diplopies, trastorns psíquics, taquicàrdia i fam intensa, que podia arribar a la bulímia; se'n seguia pèrdua de la consciència i coma final molt seriós. Era el que hom anomenava hipoglucèmia, o sigui falta de glucosa a l'organisme.

Fou, doncs, cercada la seva dosificació en *unitats*, treballs en els quals intervingué decisivament la gran experiència de Ch. Best.

Per donar un valor objectiu i definir la *unitat*, fou acceptada com a unitat internacional la quantitat mínima de cada preparació d'insulina, que, assajada en diferents animals normals i subjectes diabètics, donava lloc als mateixos resultats que una certa quantitat determinada d'una certa mostra *standard* d'insulina extremament pura, que havia estat produïda i distribuïda pel «Medical Research Council» de Londres, per encàrrec del Comitè de Sanitat de la Societat de les Nacions.

Fins ací calia fer aquest petit recull històric de com i quan fou descoberta la insulina per a poder ésser usada en clínica.

Al començ del seu ús, hom fundà grans esperances que guariria la diabetis en els pacients que la patien, però després hem vist que no era sinó una gran ajuda i que el principi fonamental del tractament encara avui dia és el règim, tal com es troben els nostres coneixements sobre aquesta malaltia.

Aquest ha d'ésser ajustat per a cada malalt, jove o vell, pobre o ric, per a la classe de feina que ha de fer i sobretot per si té complicacions o no; i, així, haurà d'ésser més o menys ric en hidrats de carboni, proteïnes i greixos.

Per tant, en el tractament no n'hi ha prou amb la insulina; cal ajustar totes dues coses: règim i medicació.

Això permetrà una vida més llarga i més normal al pacient, però el fet d'allargar-li la vida farà que, a molts d'aquests pacients, els vagin sortint una sèrie de complicacions pròpies de la malaltia i que erròniament són atribuïdes a la insulina per molts clínics, angiòlegs, oftalmòlegs, etc.

Aquestes complicacions es donen a diferents nivells: retina, coronàries, extremitats, centres nerviosos centrals o perifèrics.

També en el diabètic més ben tractat poden aparèixer aquestes complicacions per molt que hom en vigili la normoglucèmia, no solament basal, sinó postprandial, amb glucosúria o amb petites quantitats de glu-

cosa en orina que són acceptades en la clínica corrent com una bona compensació.

Hi ha malalts que desconeixen la pròpia diabetis; és una complicació el que els fa consultar el metge, que és qui els posa en coneixement de la malaltia; per tant, és evident que aquests pacients no han pres mai insulina.

Més encara: tots sabem i ja podem parlar d'una certa experiència en el tractament del diabètic per comprimits per via oral, que són de l'ordre de les tolbutamides, de les carbamides, de les guanidines, de les glibencamides i de les biguanides. Doncs bé, aquests pacients tenen també les mateixes complicacions que els malalts tractats amb insulina.

Per tant, no han d'ésser atribuïdes a aquesta hormona les lesions que són pròpies de l'evolució de la malaltia, ja que avui els malalts viuen més, i així podem veure les grans arteriosclerosis de grans i petits vasos, trombosis arterials i venoses, aneurismes, pneumopaties, etc.

Hagedorn descobrí una classe d'insulina que anomenà Protamina Zinc i que teòricament consistia a posar en l'organisme una determinada dosi d'insulina perquè la seva absorció fes una corba que es perllongués unes quantes hores, i així hom estalviava al malalt el nombre de punxades. Això no va pas bé a tothom, com tampoc en els moments greus o d'agudització de la malaltia en què cal emprar la insulina normal. Només una gran pràctica i un coneixement de la malaltia fan que en aquests moments els pacients puguin ésser tractats amb aquestes insulines diguem-ne retardades.

També Dillitei de Minneàpolis ha practicat uns 20 empelts de pàncreas i l'èxit no ha estat gaire afalagador.

Com a final, dues coses: una d'elles, una bonica anècdota que explicava el gran Joslin per defensar la utilitat de la insulina.

1r. Cal emprar la insulina sense por si se'n fa una bona dosificació, juntament amb el règim, en tots aquells pacients joves o bé insulino-prius.

2n. L'anècdota és la següent: Deia que, en el jardí de la seva clínica, prenia el sol un vellet diabètic que vivia gràcies a les dosis d'insulina que li administraven.

Llavors s'acostà un vailet en un estany que hi havia al jardí i hi caigué dins. Quan era a punt d'ofegar-se, el vellet es llançà dins l'estany i en tragué el vailet.

Joslin digué: «Vegeu com la insulina ha salvat dues vides.»

ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT MEDICAMENTÓS DE LA DIABETIS MEL·LITUS

PERE CAMPS I JUNCOSA

Cap del Servei de Medicina interna i d'Endocrinologia
de l'Institut Policlínic de Barcelona.

Lema: *Actualitzar no vol dir arraconar o suprimir
un passat eficaç per quelcom nou i incert.*

L'actualització d'un tractament comporta aprofitar les bases terapèutiques ja de temps instituïdes i que són vàlides: primer, per la seva provada eficàcia, que les fa quasi insubstituïbles; segon, perquè, en el transcurs del temps en què s'han emprat, totes les modificacions que s'hi han fet han hagut d'ésser quasi del tot suprimides per a tornar al seu primitiu mòdul, que és el que de fet ateny el seu objectiu terapèutic.

En el tractament de la malaltia diabètica, sigui la que sigui la forma de manifestar-se, segons el substrat particular de cadascun dels grups en què se subdivideix, hi ha una base inamovible que és el control cenyit i constant de l'aportació alimentària, tant de manera qualitativa com quantitativa. Aquesta base no ha canviat mai. La fallida estrepitosa dels règims lliures i poc controlats porta a desastres aguts en els diabètics insulinodependents i a fracàs crònic en la compensació en diabètics dits d'aparició tardana, de contraregulació o dependents dels tractaments amb hipoglucemians orals. Certament, doncs, la meua posició actual en el tractament de la diabetis és tractar-los, quant a dieta, amb un règim fix i estrictament mesurat i equilibrat quant a contingut de principis immediats. És la mateixa de fa 45 anys, quan vaig començar els meus contactes amb la malaltia diabètica sota el mesatge del doctor Carrasco, promotor de l'estudi de la diabetis a casa nostra.

Cada pacient i cada situació exigeixen l'adequació de l'aportació calòrica a les necessitats del moment en què es troba, la qual cosa vol dir que el diabetòleg ha de calcular la quantitat i escollir la qualitat dels aliments segons aquestes necessitats, i no deixar mai a l'albir d'unes

mesures convencionals, que no són mai fixes, un ingrés variable de principis alimentaris que tampoc no són realment aprofitats pel metabolisme precari del diabètic, que necessita que la fallida del seu metabolisme sigui compensada en el seu desequilibri per una dosi prefixada de medicació, insulina o droga, que és administrada a unes dosis condicionades per cada període d'observació. Dit això, passarem a puntualitzar, és a dir, a actualitzar, el tractament medicamentós.

No vaig a parlar d'insulina encara que sigui l'homenatjada d'aquestes jornades, perquè a bastament n'han parlat o en parlaran els altres. Només confirmaré el que ja sabeu: que és l'única medicació eficaç en els diabètics insulínodpendents, diabetis juvenil o fràgil i en totes les altres formes, quan hi ha: infecció, actes quirúrgics, cetoacidosis latent o manifesta i embaràs; i cal no emprar-la «en principi», en els diabètics de la maduresa, obesos o senzillament amb sobrepès, si no tenen les complicacions que acabem d'esmentar, en les quals n'és imprescindible l'ús.

HIPOGLUCEMIANTS ORALS

El 1942, Jambon observà accidents hipoglucèmics en malalts afectats d'infeccions i tractats amb sulfamides. Tot seguit Louvatières féu l'experimentació de l'acció antidiabètica d'aquests fàrmacs. El 1955, Franke i Fuchs en donaren a conèixer els primers resultats en terapèutica clínica humana. D'aleshores ençà hom pot dir que el camí recorregut és espectacular, especialment per la seva problemàtica, cada vegada més complexa, però ensems cada vegada més ben interpretada gràcies a la bioquímica molecular i a la microscòpia electrònica, que ens aclareixen tants i tants d'interrogants de la fisiopatologia íntima de la diabetis i ens donen un camí segur per a l'aplicació terapèutica racional de la malaltia.

Els antidiabètics orals o de síntesi pertanyen a dos estaments químics ben coneguts, el de les sulfonilurees i el de les biguanides. Cada un té un mecanisme d'acció distint. Totes les sulfonilurees estan emparentades amb la carbutamida. Un canvi en l'anell benzènic substituint un grup metil per un grup amínic produeix la tolbutamida. Substituint el grup metil per un àtom de clor, en el dit anell benzènic, dona la clorpropamida. Ulteriors modificacions més complexes de la fórmula de la carbutamida han donat la metahexamida, l'acetoexamida, la tolamida i la glibenclamida. Tots aquests productes són molt semblants

en llur mecanisme d'acció. Ha estat demostrat que són betacitotrops, o sigui que actuen sobre les cèl·lules beta de l'illot de Langerhans. L'administració de sulfamides hipoglucemiantes va seguida d'una forta desgranulació de les cèl·lules beta que és més marcada en les cèl·lules que hi ha al voltant dels vasos sanguinis, com ha demostrat Lacy amb microscòpia electrònica, desgranulació que provoca un pas d'insulina al torrent circulatori, demostrat pel fet que, en el gos tractat amb sulfamides, la sang eferent del pàncreas té un augment de l'activitat insulínica; i en persones normals, després de l'administració de les mateixes sulfamides hipoglucemiantes, hi ha un augment d'insulinèmia a la sang perifèrica, detectat pel mètode immunobiològic de Yalow. No se sap, però, fins a quin punt la insulina que passa a la sang és inactiva, o sigui proinsulina. Darrerament, hom pensa que aquesta acció d'estímul directe sobre la cèl·lula beta es fa a través del sistema adenilciclasa o segon missatger, l'AMP cíclic. Recentment Louvatières, en l'animal d'experimentació, injectant glibenclàmida a la vena, troba que l'acció hipoglucemiant persisteix fins al cap de 18 hores i que quan és administrada per boca la intensitat d'acció màxima és al cap de 4 hores, i hom troba valors d'insulinèmia 5 vegades més alts que abans de l'administració, que persisteixen fins 24 hores després, amb valors dobles de l'inicial. L'any 1956, Houssay, Schambye i Best, i contemporàniament i independentment Rodríguez Miñón, han trobat que en els gossos alexànics o pancreatectomitzats les sulfonamides potenciaven l'acció hipoglucemiant de la insulina exògena. Hom ha demostrat també que la tolbutamida provoca potencials d'acció en les cèl·lules beta, cosa que fa pensar en l'existència d'un efecte selectiu sobre la permeabilitat de la membrana cel·lular. L'acció betacitotròpica persisteix, segons Louvatières, un temps força llarg (mesos) després de suspendre la medicació, ja que per l'acció de les sulfonamides hom aconsegueix hiperplàsia i fins i tot neoformació dels illots; que no suposa una guarició de la diabetis, potser per ineficàcia funcional o perquè la insulina que segreguen no sigui apta per a ésser activada.

La carbutamida, que fou la sulfonamida usada primerament, ja quasi s'ha perdut en el record. La tolbutamida és usada fa molt de temps, amb el mínim d'efectes col·laterals indesitjables. Hom la presenta en comprimits de 0,5 g, i la dosi diària és de 0,5 a 3 g fraccionada en dues o tres vegades. Si no respon a la dosi de 3 g ha d'ésser suprimida. Els efectes col·laterals apareixen en un 3,2 % segons Donovan i són eritemes urticants i picor.

La cetoexamida és una sulfonilurea d'acció efectiva intermèdia, més potent que la tolbutamida. Hom la presenta en forma de comprimits de 200 mg, i la dosi diària és entre 500 i 1.500 mg; usualment hom la dona en dosis repartides, però darrerament sembla més efectiva en una

sola presa de 600 mg i al matí, o bé repartida en dues preses si la dosi és superior. Els efectes col·laterals són semblants als de la tolbutamida.

La tolazamida és la pròxima superior en línia de potència. El màxim descens de la glucèmia és a les quatre o sis hores d'administrada. Hom la presenta en tauletes de 100 i 250 mg; la dosi diària recomanada és de 100 a 1.000 mg, fins a 500 mg en una sola dosi, i repartida si és superior.

La clorpropamida és prop de cinc vegades més potent que la tolbutamida i almenys té quatre vegades més de durada d'efectivitat, però potencialment és més tòxica, sobretot si el fetge està prèviament tarat. Es presenta en pastilles de 100 i 250 mg; com que té llarga vida mitjana pot donar-se una vegada el dia, al matí, a dosi de 100 a 500 mg. Les dosis superiors a 500 mg no són aconsellables. La incidència d'efectes indesitjables es presenta en un 8 % dels casos tractats. Poden ésser icterícia colostàtica, picors, urticària, afeccions del moll del ossos i ocasionalment hipoglucèmies severes, que es poden produir fins i tot amb les dosis correntment usades. Els efectes col·laterals es veuen rarament si el pacient és curosament seleccionat i amb bona funció hepàtica i renal. És convenient de no usar-les en els vells. Un efecte col·lateral molt freqüent és l'efecte antabus, que, si bé és de poca durada, en segons quins pacients és constant i obliga a suprimir totalment l'alcohol; per aquest fet pot ésser aconsellable de substituir la clorpropamida per un altre derivat de sulfonilurea.

La glibenclamida, la darrerament descoberta i la més potent de totes, es presenta en comprimits de 5 mg. Hom comença el tractament amb una dosi única de dos i mig mg a cinc mg, i cal augmentar-la 2,5 mg diaris setmanalment fins a una dosi màxima de 15 mg per dia, que hom dona aleshores fraccionada. No té gairebé accions secundàries a aquestes dosis.

Tenen indicació preferent per al tractament amb sulfonilurees totes les diabetis de començament tardà o de la maduresa, en pacients poc obesos, o sigui de lleuger sobrepès, pes normal o baix. En aquests, hom obté resultats satisfactoris en un 80 % dels casos, però acompanyades sempre d'una dieta hipocalòrica, i cal prescriure-les sempre que aquesta sola (la dieta hipocalòrica) hagi demostrat que és insuficient per a la compensació. Les dosis necessàries per a assolir-la han d'ésser temptejades en cada cas. Obtinguda la dita compensació, es manté la mateixa dosi durant un període llarg, entre tres i sis mesos, controlant de tant en tant la glucèmia en dejú i al cap de tres hores i mitja després de menjar, i variant la dosi, si és necessari, fins a trobar la dosi mínima eficaç. Passat aquest temps podem, en els casos òptims, passar períodes de supressió de la droga o, si el cas era de poca intensitat, decidir-ne la supressió definitiva. Hom considera assolit un control perfecte quan la

glucèmia en dejú no passa de 110 mg %, al cap de dues hores ultrapassa els 130 mg % i després de tres hores és inferior a 110 mg % (s'entenen aquestes xifres de glucèmia vera).

Hom pot, però, observar fallides en el tractament. Si el bon control no és obtingut a les primeres quatre setmanes de medicació, cal considerar-ho un fracàs primari; cal canviar el tractament. Si el pacient respon inicialment bé i el control satisfactori es manté durant un temps més o menys llarg, però de sobte, o gradualment, falla, aleshores parlem de fracàs secundari. Aquest pot venir per nombre de raons, la més freqüent per desajust de la dieta, o per produir-se resistència a la droga, o perquè el requeriment insulínic hagi augmentat i, per tant, sigui insuficient allò que la droga pot furnir. El fracàs és més freqüent amb la tolbutamida i carbutamida. El canvi a un altre preparat pot ésser eficaç moltes vegades, o bé és necessària l'associació amb un preparat de l'altre grup d'antidiabètics orals. En els diabètics de baix pes pot ésser necessari un tractament insulínic intercalat per a tornar després a la droga o bé seguir indefinidament amb insulina en el cas de fallida total i permanent de la medicació oral.

Constitueixen el segon gran grup d'antidiabètics orals les biguanides, realització actual no tòxica de les primitives guanidines (sintalina) amb les quals cap als anys 29 i 30 fou fet el primer assaig de terapèutica oral, oblidat molt aviat, pels efectes secundaris, tòxics en l'aparell digestiu, que produïen.

El primer derivat biguanídic usat en clínica és la fenformina, que encara és l'únic d'ús avui dia. Fou descobert per Shapiro i experimentat per Ungar, introduït en la terapèutica el 1957. No és hipoglucemiant en el subjecte sa, però sí en el diabètic. Experimentalment prova la seva activitat hipoglucemiant en absència de pàncreas. El mecanisme d'acció complet no és prou conegut. Un bon nombre dels efectes de la fenformina «in vitro» no han estat provats «in vivo», per exemple, augment de la glucooxidació a través del *shunt* hexosa monofosfat, augment de la glucòlisi anaeròbia i disminució de la neogluco gensi. Com a explicació de la seva acció hipoglucemiant hom ha parlat de l'efecte retardant que té sobre l'absorció intestinal de glucosa inhibint el transport actiu a través de les parets intestinals, fet observat per Krüger i demostrat per Cyzyk.

Inhibint la glucogenòlisi hepàtica i la lipogènesi, coadjuva a l'amagriment del subjecte tractat; ultra això no té acció inhibidora sobre la cetogènesi hepàtica; per tant, afavoreix la cetosi i pot desencadenar acidosi làctica quan és administrada a dosis fortes.

La fenformina és absorbida aviat pel budell i assoleix el màxim efecte aproximadament al cap de quatre hores. La major part és eliminada

per l'orina dins les 24 hores, convertida en un metabòlit relativament inactiu, la parahidroxifenetil biguanida. Hom presenta la fenformina en tauletes de 25 mg i en càpsules retard de 50 mg. La mitjana de la dosi diària és de 50 a 200 mg. Les dosis superiors a 100 mg han d'ésser fraccionades. Hom comença amb una càpsula i n'augmenta gradualment la dosi fins a assolir el control desitjat. No té cap mena de toxicitat sobre el fetge ni el ronyó, però hi ha una incidència relativament alta d'efectes indesitjables sobre el tram digestiu (més sovint amb les tauletes que amb les càpsules retard). Aquests efectes són gust metàl·lic, mareig d'estómac i diarrea, i depenen majorment de la dosi utilitzada; la reducció de la dosi salva el problema.

La indicació prínceps de la fenformina és la diabetis en el subjecte obès, ja que una de les seves accions, com hem dit en començar, és de frenar la lipogènesi i, per contra, afavorir la cetogènesi, a la qual la diabetis d'aquest tipus és refractària. En aquests casos de malalts amb sobrepès, sempre val més utilitzar-la com a única medicació, ja que l'associació amb sulfamides, per llur acció estimulante de la insulinosensibilitat, afavoriria l'augment dels dipòsits greixosos. Una avaluació comparativa de dos grups idèntics de diabètics obesos tractats amb fenformina i dieta (o compostos sulfamídics i dieta), en un període de dos anys, demostra una significativa alta incidència de pèrdua de pes en el grup tractat amb fenformina.

La hipogluccèmia reactiva i l'obesitat són dos fets a bastament observats com a signes premonitoris de diabetis latent. Així Yalow i Berson van trobar excés d'insulina sèrica després de sobrecàrrega de glucosa en la diabetis del començ en la maduresa. El fet que tant la hipogluccèmia reactiva com l'obesitat vagin acompanyades de nivells alts d'insulina en el plasma circulante, i especialment el fet que en la conjugació d'ambdues (hipogluccèmia i obesitat) la resposta que segueix l'estímul de la glucosa sigui un augment retardat de la insulinèmia, ens autoritzen a considerar-les com a exponents de diabetis primària.

La hipogluccèmia subclínica que segueix aquesta hiperinsulinèmia retardada només pot ésser detectada amb la pràctica del test de tolerància a la glucosa perllongat al cap de 5 hores i no ho és a l'habitual de 3 hores. Grodsky i col·lab. mostren que l'administració de fenformina fa baixar el nivell d'insulina plasmàtica circulante. La influència evident de la fenformina, en suprimir la hipogluccèmia reactiva i restaurar el nivell excessiu d'insulina fins al normal, té importants aplicacions terapèutiques, i així la fenformina corregeix les anormalitats del metabolisme hidrocarbonat, quan són encara reversibles, en els primers estadis de la diabetis latent; en això es fonamenta la importància de la seva indicació en el tractament del malalt obès amb hipogluccèmia reactiva,

avantfase de la malaltia diabètica que pot desaparèixer per mitjà de la fenformina.

Altres hipoglucemians orals. Els salicilats en grans quantitats poden causar hipoglucèmia. L'assaig terapèutic com a agent hipoglucemiant és infructuós, però cal tenir-ne coneixement, perquè pot ésser una possible complicació terapèutica en els malalts afectats d'artritis reumatoide que han rebut grans dosis d'aspirina, els quals poden presentar ocasionalment hipoglucèmies severes si alhora són tractats amb altres hipoglucemians orals.

Fa uns tres anys, a la «Revista Ibérica de Endocrinología», el doctor Laforet, de Canàries, publicà una nota prèvia d'uns 30 casos de diabetis tractats amb un producte d'acció anti-alfa-adrenèrgica, la fenilpropildefinil-propalamina (Prenylamín); posteriorment presentà 50 casos més al Symposium de Diabetis de Budapest el 1971, i conclougué que té una acció alentidora de l'absorció intestinal de la glucosa, a part la seva acció de millora de la irrigació esplàncnica i de l'acció farmacològica antagonista de les catecolamines, cosa que fa que tingui efectes hipoglucemians. Els resultats obtinguts són la normalització de la glucèmia en la meitat dels diabètics obesos tractats; en els altres cal combinar el tractament amb sulfamides o biguanides, i en els que estan en tractament insulínic permet de rebaixar en més o menys quantitat la dosi diària de l'hormona. Donem aquestes dades només a títol informatiu, sense tenir-ne cap experiència personal.

Per acabar resumirem aquesta exposició esquemàtica en els punts principals, els quals, fugint de tot dogmatisme sempre renyit amb la pràctica de la medicina, són:

En totes les formes de diabetis mellitus és imprescindible el tractament dietètic fix i adaptat a cada situació de la malaltia i del subjecte.

La insulina és imprescindible en totes les diabetis infantils, juvenils i fràgils quan hi ha cetoacidosi, infecció, actes quirúrgics i gestació.

Les sulfonilurees estan indicades, mentre tinguin eficàcia, en les diabetis de la maduresa, en subjectes de pes normal o baix.

Les biguanides, en la diabetis amb sobrepès.

En aquests dos darrers grups pot ésser eficaç l'associació d'ambdós preparats.

Les biguanides tenen llur indicació principal en la diabetis latent primària (síndrome hipoglucèmia-obesitat), que pot desaparèixer si encara està en fase reversible.

I no em resta sinó regradir-vos de l'atenció que m'heu dedicat, i especialment el Dr. Carrasco, d'encarregar-me aquest treball que ha tingut la virtut de fer reviure una efemèride de la nostra existència tant mèdica com humana que s'estava esmoreint.

EVOLUCIÓ EN EL CRITERI DE LA UTILITZACIÓ DE LA INSULINA

GONÇAL LLOVERAS I VALLÈS

Sots-director del Servei d'Endocrinologia de l'Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau, de Barcelona.

I. El sentit de la meva presència aquí, ara, pot ésser el de retre homenatge al Dr. Carrasco en nom d'una generació que ja fa 20 anys que prescriu insulina, però que va arribar a la professió quan l'homenatjat ja constituïa un record. Per als malalts que l'havien conegut, un record de gratitud; per als metges que l'havien tractat, una admiració. És per a mi impressionant que aquí, ara, sigui una presència personal.

II. El criteri de la utilització de la insulina pot ésser donat des de la doctrina o des de l'empirisme. El primer camí ens portaria lluny i qui sap si enlloc. L'etiopatogènia de la diabetis és cada dia més discutida. D'un concepte de simple endocrinopatia s'ha passat a un concepte de malaltia primària del metabolisme. La genètica hi té molt a dir. No crec que el sentit d'aquesta breu i modesta intervenció sigui motiu de parlar-ne.

Per contra, des del punt de vista empíric sí que podem dibuixar un criteri i una evolució en aquest criteri. Assenyalarem, en esquema, les fases d'aquesta evolució.

a) Quan vam acabar la carrera, la idea dominant era que la insulina havia d'ésser administrada sempre que la hiperglucèmia (conseqüència directa de la insuficiència pancreàtica) no era reductible mitjançant el règim dietètic.

b) Al costat del Dr. Vilaclara, a l'hospital de la Santa Creu i Sant Pau, vaig aprendre de distingir entre diversos tipus de diabètics. Fonamentalment entre dos: els que iniciaven la malaltia de joves i tenien tendència a la cetoacidosi i els que iniciaven la diabetis de grans o en els inicis de l'ancianitat.

Els primers necessitaven la insulina des del principi, cada dia i per sempre. Els del segon grup no la necessitaven més que en casos o moments d'excepció, i habitualment els resultava contraproduent.

c) L'aparició dels hipoglucèmians orals confirmà aquesta divisió terapèutica, de manera que la «mala premsa» que sofria la insulina repercutí notablement en el terreny pràctic. El diabètic no juvenil, que no tenia franca tendència a la cetoacidosi, era deslliurat (més o menys sistemàticament segons les escoles i els grups de treball) de la punxada d'insulina.

d) Però heus aquí que el mateix empirisme i la imprescindible reflexió sobre els fets de cada dia han portat a una revaloració de la insulina. El criteri de la seva administració ha estat modificat, ha estat enriquit amb matisos molt importants que, de passada —repeteix—, comporten noves hipòtesis de treball en la investigació de l'etiopatogènia de la malaltia diabètica. La vasculopatia, per exemple, costa d'entendre com a simple conseqüència de la descompensació clínicament objectivable.

¿Quins són els paràmetres que avui tenim en compte per decidir la prescripció insulínica? Ens limitarem a enunciar-los per tal d'evitar l'allargament d'aquesta intervenció més simbòlica que no pas exhaustiva.

— L'edat. Certament, continua essent un paràmetre gairebé decisiu el moment d'aparició de la malaltia, sobretot si això es produeix abans dels 25 anys. En la diabetis infantil la prescripció d'insulina és paradigmàtica.

— La hiperglucèmia irreductible amb un règim hipocalòric i hipoglucèmians orals, sempre que aquesta hiperglucèmia provoqui una glucosúria deshidratant i antieconòmica des del punt de vista de l'equilibri energètic de l'organisme. El diabètic passa per una fase lipolítica que mentre redueix la seva obesitat és de bona significació, però aquesta significació esdevé negativa quan entra en la fase de catabolisme proteic. (Insistirem sobre aquesta qüestió.)

— L'acetonúria, com a signe de tendència cap a la cetoacidosi, aspecte de la descompensació diabètica que els antidiabètics orals no corregeixen i que el règim hipocalòric i pobre en hidrats de carboni accentua. No cal dir que una acetonúria eventual i no progressiva té poca significació en aquest sentit.

— Intercurrencies d'altres malalties: infeccions, encara que siguin lleus; traumatismes; intervencions quirúrgiques; hiperemotivitat extrema o persistent.

— Volem subratllar especialment, en aquest últim paràmetre, la desnutrició progressiva. Abans esmentàvem l'efecte benefactor d'una lipòlisi que redueix el sobrepès del diabètic. Però cal distingir entre l'a-

primament voluntari i consecutiu a l'acció del règim hipocalòric i aquell altre aprimament que depèn directament de la malaltia, que no és voluntari i que resulta compatible amb transgressions dietètiques, i va lligat a la intensa i ja antieconòmica glucosúria. Per aquest camí el diabètic arriba a una fase de catabolisme proteic notable. El seu metabolisme energètic se salva no tan sols per la lipòlisi, sinó també o fins i tot de manera fonamental pel seu catabolisme proteic. En aquesta fase, la insulina, pel fet de la seva capacitat anabolitzant, es converteix en insubstituïble, encara que no hi hagi cetoacidosi. Un diabètic que fou obès, que inicià la seva malaltia ja gran, que no presenta acetonúria habitualment, pot necessitar insulina i un cert augment de la reacció calòrica.

D'aquesta manera el prestigi de la insulina retorna fins a ésser prescrita a persones que potser havien après de nosaltres mateixos a no demanar-la o a tenir-li una prevenció justificada.

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

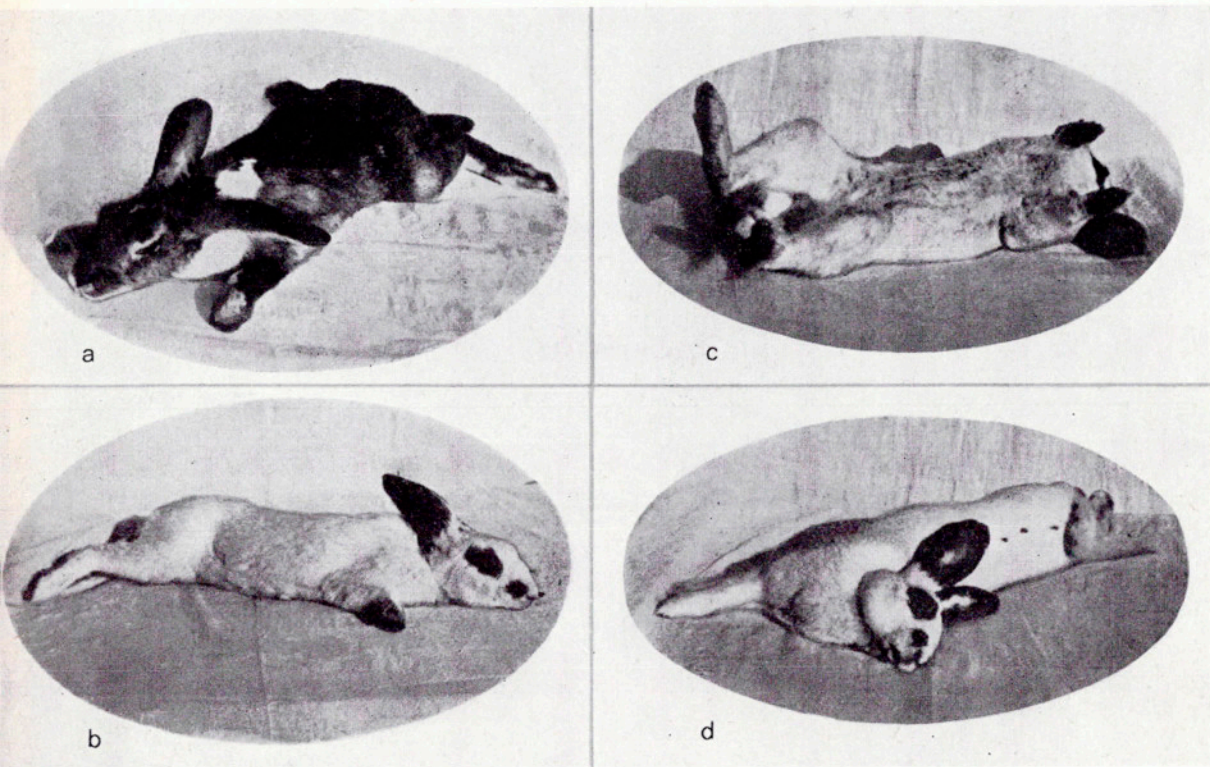


FIG. 1. Quatre moments de la reacció hipoglucèmica provocada per la injecció de 3 «unitats clíniques» (la «unitat conill») a conills d'uns 2 quilograms després d'un dejuni de 24 hores, en un experiment de valoració de l'activitat d'un lot d'insulina.

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).

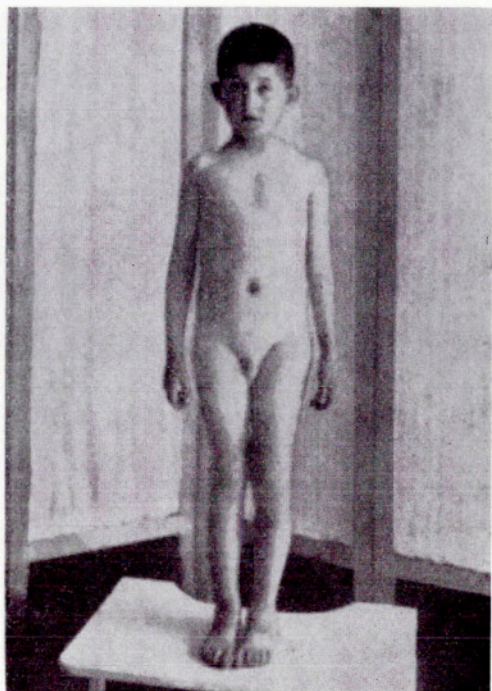
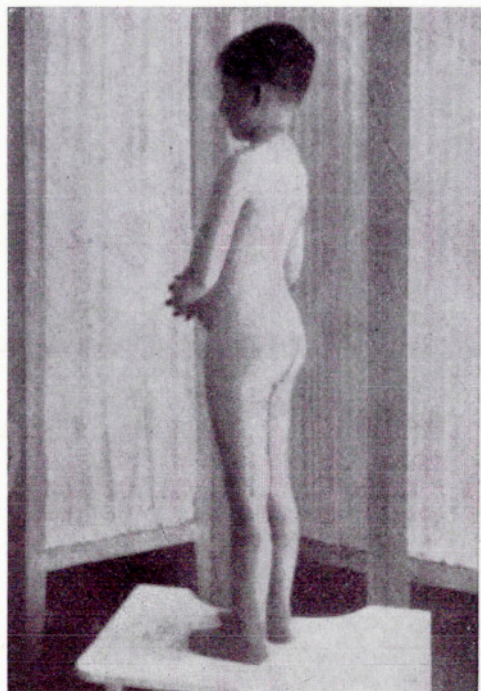


FIG. 2. Pere Sardà, primer cas de diabetis infantil tractat per l'autor amb insulina. Fotografia presa 11 mesos després de la primera injecció (vegeu text). — Fotogratat del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

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-

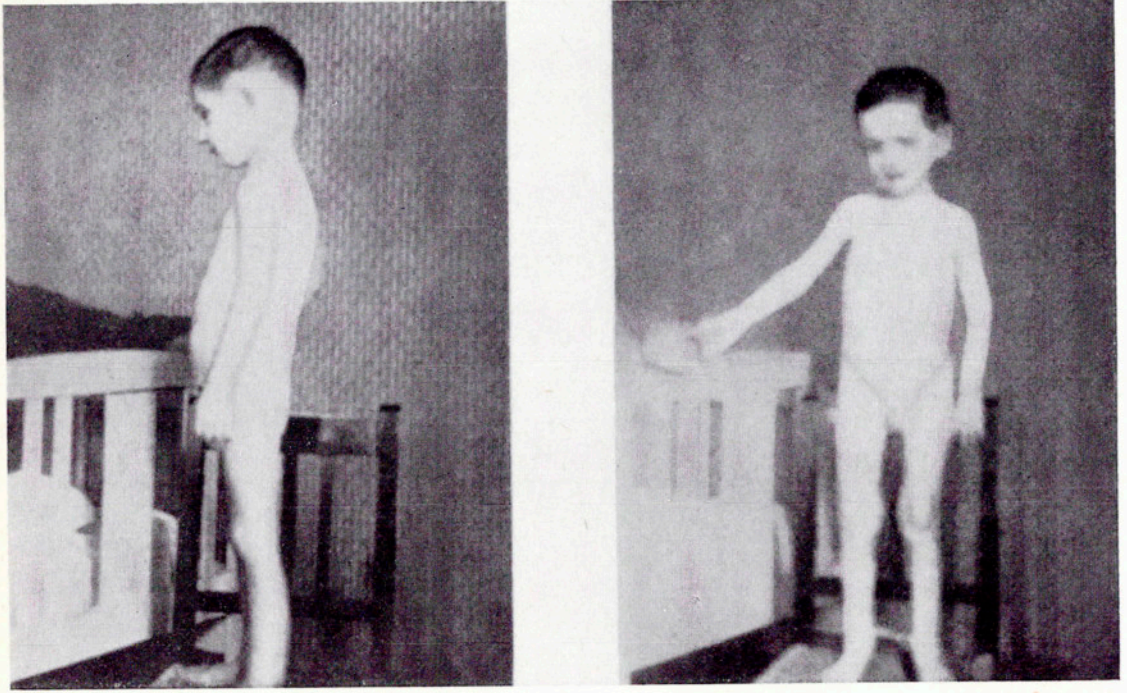


FIG. 3. Josep Cardús, segon cas de diabetis infantil tractat per l'autor amb insulina. Fotografia obtinguda tan aviat com el malalt fou capaç de tenir-se dret, 4 dies després de la primera injecció donada quan el malalt es trobava en estat pre-comatós (vegeu text). — Fotogratat del llibre *Insulina.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

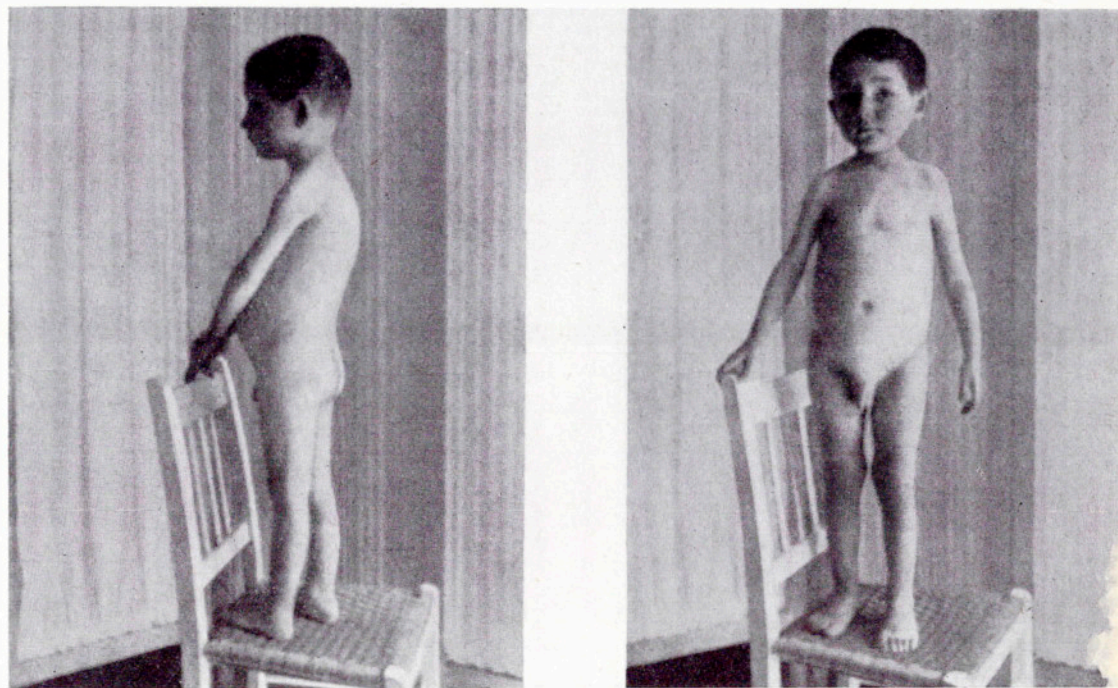


FIG. 4. El mateix malalt de la fig. 3. Fotografia obtinguda un mes després de la primera injecció (vegeu text). — Fotogratat del llibre *Insulina. Estudio Fisiológico y Clínico* (8).

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 recíbit 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.

TAULA

<i>Anecdolari del descobriment de la diabetis pancreopriva i del descobriment de la insulina, fins als primers mesos de la insulinoteràpia</i> , per R. CARRASCO i FORMIGUERA	7
<i>La insulina en els peixos</i> , per J. PLANAS i MESTRES	29
<i>Defensa i elogi de la insulina</i> , per A. VALLS i ROVIRA	41
<i>Actualització del tractament medicamentós de la diabetis mellitus</i> , per P. CAMPS i JUNCOSA	45
<i>Evolució en el criteri de la utilització de la insulina</i> , per G. LLOVERAS i VALLÈS	53
<i>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</i> , per R. CARRASCO i FORMIGUERA	57

Acabat d'imprimir a
Filograf - Institut d'Art Gràfic
de Barcelona
el desembre de 1973.

