

La insulina. Del descobriment polèmic a la seva arribada a Catalunya

Josep-Eladi Baños, Elena Guardiola

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic. Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Nota: article de la sèrie “Els fàrmacs a través de la història”, projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Aquest article es va publicar primerament a la revista *Gimbernat*, coincidint amb els cent anys d'història de la insulina (Baños i Díez JE, Guardiola i Pereira E. Cent anys d'història de la insulina. Del descobriment polèmic a la seva arribada a Catalunya. *Gimbernat*. Revista d'Història de la Medicina i de les Ciències de la Salut. 2022;78:73-101. <https://raco.cat/index.php/Gimbernat/article/view/400962/494558>).

La història del descobriment de la insulina ha estat explicada moltes vegades i no sempre les dades han estat coincidents¹⁻²⁰. Potser la millor obra per apropar-s'hi de forma més objectiva i completa és *The discovery of insulin* de John William Michael Bliss (1941-2017)⁵, una revisió a mig camí entre l'assaig purament científic i el relat novel·lat, escrit a partir de les fonts primàries dels autors implicats en el descobriment i que ha estat motiu de referència freqüent des de la seva publicació. En aquesta obra, Bliss⁵ escrivia: “It is probably impossible to specify [...] when it could be said that insulin had been discovered. Nor was there a single definite first announcement of the results of the Toronto work begun by Banting and Best on May 17, 1921. [...] On May 3, 1922, the Toronto group, speaking through Macleod, announced to the medical world that they had discovered insulin. They presented a complete summary of their work. Their presentation convinced their listeners that Toronto had made an epoch-making medical discovery. It was a great triumph.”

Bliss⁵ considerava la presentació feta el mes de maig de 1922 com el moment de l'autèntic descobriment de l'hormona. Tota la feina prèvia feta pel grup de Toronto va ser necessària per assolir l'èxit anunciat per Macleod. No obstant això, abans de l'administració del preparat pancreàtic purificat, eficaç i segur, els investigadors canadencs no van fer més que repetir, de vegades de manera maldestra, molta de la feina que havien fet altres recercadors en les dècades anteriors.

L'equip canadenc estava format per Frederick Grant Banting (1891-1941), Charles Herbert Best (1899-1978), James Bertram Collip (1892-1965) i John James Rickard Macleod (1876-1935) (Figura 1), citats per ri-

gorós ordre alfabètic i no de mèrits. El descobriment de la insulina està envoltat, però, de llegendes, anades i tornades, amb personatges durant molt de temps oblidats que van tenir un paper important en la seva obtenció. Tot plegat va ser un exemple més dels conflictes en l'autoria dels descobriments científics i dels injustificats oblits d'alguns dels seus protagonistes, el que Oliver Sacks (1933-2015) va anomenar escotomes històrics²¹. Vist cent anys després, el mèrit essencial de l'equip canadenc fou aïllar la insulina de forma suficientment pura per poder administrar-la a pacients diabètics amb eficàcia i seguretat suficient el gener de 1922. L'atribució històrica de ser els descobridors de la insulina és un tema més polèmic perquè diversos investigadors van suggerir la seva existència abans que ells. Van mostrar, a més, els efectes hipoglucèmics dels extractes pancreàtics, que indubtablement portaven insulina, en animals i en humans. Fins i tot inventaren el nom d'insulina per anomenar el misteriós principi present al pàncrees que permetia reduir primer les glucosúries i després, quan el mètode analític va estar disponible, les glucèmies dels diabètics. La primera part del present article intenta posar una mica de llum en aquesta polèmica d'atribució de mèrits.

Després de l'experiència d'utilització clínica de la insulina a Toronto el gener de 1922, dos investigadors catalans feien possible la primera administració en humans feta a Espanya, i probablement a l'Europa continental, l'octubre del mateix any. Aquesta fita és atribuïda justament a Rossend Carrasco i Formiguera (1892-1990) (Figura 2), però això és només una part de la història. És menys coneguda la participació de Pere González i Juan (1896-1979) (Figura 3), farmacèutic que va tenir un paper important en l'obtenció dels primers extractes pancreàtics mitjançant el mètode d'extracció de Dalmau (1917) i, després, de preparats més segurs i eficaços seguint les instruccions de Macleod. La segona part de l'article vol explicar aquesta important fita de la medicina catalana.

Correspondència: Josep-Eladi Baños
Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya
Casa de Convalescència
C/ Dr. Junyent, 1
08005 Vic
Tel. 938 861 855
Adreça electrònica: josepeladi.banos@uvic.cat

Annals de Medicina 2024;107:127-139.



FIGURA 1. Els investigadors de Toronto que participaren en el descobriment de la insulina. D'esquerra a dreta, Charles Herbert Best, Frederick Grant Banting, James Bertram Collip i John James Rickard Macleod (Font: Wikipedia)

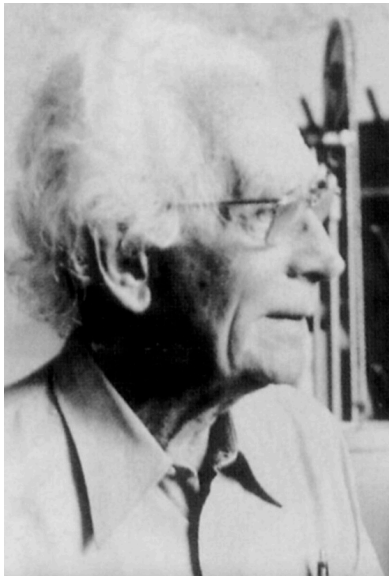


FIGURA 2. Rossend Carrasco i Formiguera (1892-1990) (Font: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya)

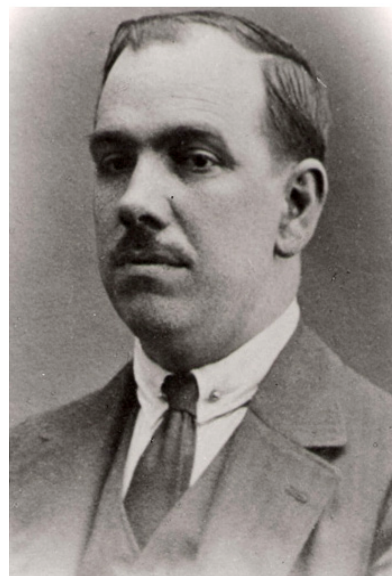


FIGURA 3. Pere González i Juan (1886-1955) (Font: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya)

Pàncrees, diabetis i insulina

Identificació del pàncrees com a diana terapèutica

La història moderna de la diabetis comença el 1848, quan Claude Bernard (1813-1878) demostrà que el pàncrees produïa enzims digestius. Però la sospita de la seva participació en el control glucèmic no arribà fins el 1889, quan Oscar Minkowski (1858-1931) i Josef Freiherr von Mering (1849-1908) van observar que la pancreatectomia causava diabetis greu en gossos^{22,23}. Sembla que la troballa fou absolutament imprevista. Els dos no estaven d'acord sobre si els enzims pancreàtics eren o no essencials per a la digestió intestinal dels lípids i si el pàncrees era indispensable per a la vida^{5,7}. Per aclarir-ho, van decidir una aproximació radical: extraure el pàncrees d'un gos i veure què passava.

Minkowski va ser l'encarregat de fer la pancreatectomia. Tots aquests esdeveniments van ser explicats amb detall gairebé novel·lesc per Carrasco i Formiguera³, probablement relatats pel propi Minkowski, a qui va conèixer el 1927. Pocs dies després, el cuidador de la gossera va comentar a Minkowski que el gos pancreatectomitzat orinava per tot arreu, però l'investigador ho va justificar dient que no el treia de la gàbia el temps suficient. Quan el cuidador li va dir que fer-ho no disminuïa la conducta diürètica del gos, Minkowski va recordar el consell del seu mestre, Bernhard Naunyn (1839-1925): mesurar la glucosúria en tots els casos de poliúria. Ho va fer i observà que hi havia una important quantitat de sucre a l'orina. En el descobriment de Minkowski hi ha un punt de llegenda, ja que s'ha escrit que s'havia adonat que l'orina dels gossos

pancreatectomitzats atreïa una gran quantitat de mosques. Al tastar l'orina ell mateix va notar un intens gust dolç, que el conduí a pensar que el pàncrees controlava la glucèmia i que la seva desaparició portava a la diabetis²⁴. Aquesta història es va fer molt famosa i va persistir, encara que el propi Minkowski va negar la seva veracitat⁵. En qualsevol cas, va concloure que alguna cosa devia secretar el pàncrees que prevenia l'aparició de la diabetis. I sobre aquest tema va treballar durant alguns anys.

La següent pregunta era si l'absència de la secreció exocrina del pàncrees explicaria la diabetis. Aquesta qüestió la va resoldre poc després Emmanuel Hédon (1863-1933) amb un experiment definitiu. Va extraure el pàncrees d'un gos, el va tallar en dues parts, en va llençar una i l'altra la va inserir a la paret abdominal de l'animal com un empelt. Mentre aquest es mantenia, el gos no esdevenia diabètic, però en eliminar-lo, la malaltia apareixia ràpidament²⁵. Després d'aquests experiments era difícil contradir l'opinió que el pàncrees tenia una funció exocrina, vinculada als enzims digestius, i una endocrina, de control de la glucèmia.

La següent contribució vingué de Gustave-Édouard Laguesse (1861-1927), que va suggerir que les secrecions internes de què parlaven Minkowski i Hédon provenien d'uns grups de cèl·lules de forma poligonal irregular que es tenyien de vermell clar amb tints d'anilina²⁶. Es repartien de forma irregular en el pàncrees, com illes en el mar, i havien estat descrites per primera vegada l'any 1869, a Berlín, per Paul Langerhans (1847-1889), un estudiant de medicina que va reconèixer que ignorava quina funció fisiològica tenien²⁷. Laguesse va anomenar aquestes estructures illots de Langerhans, nom amb el qual serien conegudes a partir d'aleshores⁵.

Uns anys abans, Étienne Lancereaux (1829-1910) havia observat canvis en els pàncrees dels pacients diabètics en comparar-los amb els que no patien la malaltia i va introduir els termes *diabète pancréatique*²⁸. En aquesta direcció, l'any 1899 Leonid Szobolev (1876-1919) va observar que els illots havien desaparegut en alguns pacients diabètics i va suggerir que podien estar implicats en el metabolisme glucídic²⁹. Poc després, Eugene L. Opie (1873-1971) va suggerir que els illots eren, en realitat, glàndules endocrines i va establir que la seva degeneració hialina es vinculava a la diabetis³⁰. Començava el segle XX amb l'evidència anatomopatològica definitiva de la malaltia.

El repte llavors era saber quines eren les hormones secretades per aquests illots. L'any 1909, Jean de Meyer (1878-1934) va anomenar *insulin* a la substància que podien produir³¹. El 1913, Edward Albert Sharpey-Schäfer (1850-1935) va suggerir que els illots de Langerhans secretaven una substància que modulava el metabolisme glucídic i proposà el nom *insuline* per a denominar-la^{5,32}.

El repte era com aïllar aquesta substància i emprar-la en terapèutica.

Primeres utilitzacions d'extractes pancreàtics a la diabetis

Minkowski va ser el primer a provar el tractament de la diabetis amb extractes de pàncrees amb la hipòtesi que devien contenir el principi modulador de la glucèmia i que, si eren eficaços, demostrarien la hipòtesi de la regulació endocrina. Els resultats d'aquesta estratègia foren contradictoris i, a més, els animals d'experimentació que els rebien experimentaven sovint reaccions adverses greus⁵. Després d'ell, molts investigadors ho intentaren sense obtenir evidències conclusives i amb un índex benefici-risc inacceptable. No se sap la xifra exacta perquè molts dels que ho intentaren no publicaren els resultats en ser negatius, però es creu que el seu nombre no fou inferior a quatre-cents⁵. Es creia que els extractes no funcionaven perquè els illots de Langerhans, o la substància que produïen, eren destruïts per la secreció exocrina. Altres autors suggeriren la utilització de preparats de peix, donat que algunes espècies tenien els illots separats anatòmicament de les cèl·lules exocrines. Ho van intentar, per exemple, John Rennie i Thomas Fraser entre 1902 i 1904, sense èxit³³.

El 1905, Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930) va mostrar per primera vegada que els extractes de pàncrees reduïen la glucosúria en gossos pancreatectomitzats³⁴. Però potser l'investigador més important d'aquesta primera època fou Georg Ludwig Zülzer (1870-1949). La seva teoria era que la causant de la diabetis era l'adrenalina i que la secreció endocrina del pàncrees neutralitzava els seus efectes. Va preparar extractes pancreàtics, que va injectar amb èxit a conills i gossos pancreatectomitzats; això el va animar a provar-ho en pacients diabètics. El 21 de juny de 1906 va injectar el seu extracte per via subcutània a un diabètic comatós d'una clínica de Berlín durant dos dies. El pacient va millorar sensiblement i va sortir del coma. Però no hi havia més extracte disponible i el pacient va empitjorar i morí onze dies després. Zülzer havia demostrat que podia funcionar i va anomenar el seu extracte *acomato*^{5,35,36}. No obstant això, va tenir problemes per obtenir els pàncrees dels escorxadors, el preparat era molt inestable i perdia potència amb facilitat, a més de produir efectes indesitjables greus. Va rebre ajuda de la companyia Schering i l'estiu de 1907 ho va tornar a intentar. Aquesta vegada els resultats també van ser positius, encara que variaven d'un pacient a un altre. El problema era que continuaven apareixent efectes indesitjables greus en tots els pacients després de la segona dosi. Va publicar els seus resultats l'any 1908 i conclouia que els extractes pancreàtics podien augmentar l'excreció de sucre, acetona i àcid acetoacètic en pacients diabètics sense canvis a la dieta³⁶. Conscient de les limitacions del seu extracte, Zülzer va demanar ajuda a Minkowski

perquè l'examinés. Aquest el va passar a Joseph Forschbach, que treballava en una clínica de Breslau dirigida per Minkowski. El va provar en tres gossos i tres humans sense bons resultats i, a més, observà els greus efectes indesitjables, especialment nàusees, febre, taquicàrdia i convulsions, que es produïen³⁷. Les greus reaccions adverses el van convèncer d'aturar els experiments fins que es poguessin obtenir millors preparats. A més, Schering li va retirar la subvenció davant els resultats adversos. Finalment, Zülzer va aconseguir que una altra companyia, Hoffman-La Roche, el tornés a finançar el 1911 i l'any següent va obtenir una patent als Estats Units amb el títol *Pancreas preparation suitable for the treatment of diabetes*. Però, tot i això, els resultats no l'acompanyaren. Els estudis realitzats en un nou laboratori, amb nous extractes de pàncrees, causaren greus efectes indesitjables en els animals d'experimentació. Cap a 1914, Zülzer tenia preparats nous extractes que semblaven prometedors, però esclatà la Primera Guerra Mundial; va ser mobilitzat i aquí acabaren els seus estudis.

En qualsevol cas, Zülzer va ser el primer en mostrar els efectes positius de l'extracte pancreàtic en humans. Un aspecte important de la seva recerca fou que en el seu mètode afegia alcohol a l'extracte pancreàtic per precipitar les proteïnes però, com que la concentració d'alcohol era inferior al 85%, no precipitava la pròpia insulina. Aquest fet tingué importància en investigacions posteriors que, com es veurà, també empraren solucions alcohòliques. Zülzer va mostrar que podia haver-hi una substància amb capacitat antidiabètica al pàncrees, però els problemes de reaccions adverses que s'observaven amb l'administració imposaven una important precaució amb el seu ús.

El següent protagonista fou Ernst Lyman Scott (1877-1966), que inicià els seus treballs l'any 1911. Scott creia que una explicació dels repetits fracassos era que la secreció exocrina proteolítica destruïa la secreció endocrina antidiabètica. En conseqüència, si s'eliminava la primera, es podria conservar la segona. Primer va provar a lligar els conductes pancreàtics per causar l'atròfia de les glàndules exocrines; així podria emprar-se la resta del teixit que devia contenir la secreció interna⁵. Scott no se'n sortí amb aquesta aproximació i decidí intentar els extractes alcohòlics que havia emprat Zülzer. Amb aquesta proposta, aconseguí un extracte que va mostrar un efecte beneficiós important en gossos diabètics. Aquestes investigacions formaren part de la seva tesi de màster *Isolation of a protein in dog pancreas with blood glucose lowering effect in dogs*³⁸. Problemes posteriors el portaren a abandonar el projecte, però abans va parlar amb Macleod. Sembla que aquest l'hauria dissuadit de continuar la recerca, ja que coneixia que dos importants investigadors britànics, Knowlton i Starling, havien utilitzat també extractes pancreàtics

sense èxit⁵. De fet, poc temps després, John R. Murlin (1874-1960) i Benjamin Kramer (n. 1887) utilitzaren de nou extractes pancreàtics amb resultats negatius³⁹.

Les idees de Macleod van ser recollides poc després en el seu llibre *Diabetes: its pathological physiology*⁴⁰, on revisava els estudis realitzats fins aleshores i conclouïa que potser hi havia una secreció endògena del pàncrees però que era molt difícil d'aïllar, ja fos per l'acció dels enzims pancreàtics o perquè necessitava ser activada a la sang. Per a ell, la prova més evident eren els treballs d'Hédon. La possibilitat d'emprar extractes pancreàtics va ser sentenciada aquell mateix any per Frederick Madison Allen (1879-1964): "Injections of pancreatic preparations have proved both useless and harmful. The failure began with Minkowski and has continued to the present without an interruption"⁴¹. Allen era un dels defensors de la restricció calòrica intensa en el tractament de la diabetis, una possibilitat terapèutica que podia portar els pacients a la mort per inanició⁵.

Un altre personatge important en aquesta part de la història de la insulina fou el romanès Nicolae Paulescu (1869-1931). Seguint els experiments de Zülzer, va preparar un extracte aquós de pàncrees el 1916, que reduïa la glucèmia quan s'injectava a un gos diabètic. La seva recerca fou interrompuda per l'ocupació militar de Bucarest durant la Primera Guerra Mundial. Acabada la guerra, Paulescu va descriure l'aïllament de l'hormona antidiabètica i va anomenar *pancreïna* a l'hormona que baixava la glucèmia en gossos normals i diabètics⁴². Ho va provar també en pacients diabètics, però presentava molts efectes indesitjables i va concloure que la preparació necessitava ser purificada. Va obtenir una petita quantitat de pols soluble, però abans de poder augmentar la seva producció es van avançar els canadencs⁷. Gairebé al mateix temps, l'any 1914, Israel S. Kleiner (1885-1966), que treballava al Rockefeller Institute de Nova York, va ser el primer en mostrar que l'administració de solucions aquoses de pàncrees causava hipoglucèmia⁴³; fins aleshores només es mesuraven els efectes en les glucosúries.

En resum, entre 1905 i 1920 nombrosos investigadors van provar, amb èxit variable, l'efecte dels extractes pancreàtics en la diabetis experimental, mitjançant la determinació de la reducció de la glucosúria i de la glucèmia. El problema era, però, l'administració als humans, ja que sovint era ineficaç i, a més, causava efectes indesitjables greus, com ara abscessos locals, infeccions, febre, convulsions i sèpsia, entre d'altres¹³. La principal conclusió era que les impureses eren inherents a la secreció antidiabètica, la qual cosa n'impedia l'administració als humans⁵. Aquest havia de ser realment el canvi important que permetria la utilització terapèutica dels extractes pancreàtics.

Contribució del grup de Toronto al descobriment de la insulina

El descobriment de la insulina és un episodi més de les lluites en el reconeixement dels descobriments científics. En aquest cas, els protagonistes, Macleod i Banting, reberen el premi Nobel de Fisiologia o Medicina l'any 1923, després d'una història plena de controvèrsies que no s'aturà amb la concessió del guardó. Dos protagonistes que participaren directament en el descobriment, Collip i Best, no el reberen i la polèmica sobre qui el mereixia realment ha arribat fins als nostres dies. Així, es justificà no haver-li concedit a Collip perquè es considerà que només havia participat en el procés de purificació de l'extracte pancreàtic sense tenir res a veure amb la idea que portà al descobriment. En el cas de Best s'argumentà que només ajudava en els experiments, sense cap contribució intel·lectual⁴⁴. Opinions discutibles, però, si es considera que sense la contribució de Collip, Banting i Macleod no haurien obtingut un preparat adequat per ser administrat a humans, un fet que es considerà cabdal en l'atorgament del premi. Com s'ha exposat en la secció anterior, diversos grups de recerca havien obtingut extractes pancreàtics amb major o menor eficàcia antidiabètica experimental, però cap d'ells, amb l'excepció de Zülzer, l'havien aplicat a humans, amb problemes de toxicitat que el preparat de Toronto no tenia. Això fou degut, en gran part, a la feina de Collip, que seguí les instruccions de Macleod.

La història de la recerca a Toronto començà quan Banting, un cirurgià de 28 anys, va ser contractat l'any 1920 com a professor de pràctiques a temps parcial pel Departament de Cirurgia i Fisiologia de la University of Western Ontario, que també li demanà que impartís alguna classe teòrica ocasional. Cap a finals d'octubre havia de donar-ne una sobre metabolisme glucídic. Banting no en sabia massa del tema i, entre les publicacions que va trobar, va llegir un article de l'anatomopatòleg Moses Barron (1884-1974), on descrivia un pacient en el qual un càlcul biliar obstruïa la sortida del conducte pancreàtic i que aquesta situació havia causat una atròfia del pàncrees que produïa enzims digestius⁴⁵. En canvi, la part corresponent als illots de Langerhans estava intacta i el pacient no tenia diabetis. Aquesta observació no era nova i s'havia fet repetidament quan es lligava el conducte pancreàtic als animals d'experimentació. Va cridar, però, l'atenció de Banting ja que poc abans havia llegit que una substància present al pàncrees podia alleujar la diabetis. Va arribar a la conclusió que les dificultats per aïllar-la eren degudes a la seva destrucció causada pels enzims digestius de la glàndula, una possibilitat ja comentada deu anys abans. Aquella nit Banting anotà en el bloc que tenia a la tauleta de nit: "Diabetes (sic). Ligate pancreatic ducts of a dog. Keep dogs alive till acini degenerates leaving islets. Try to isolate internal secretion of these to relieve glycosurea (sic)"⁴⁶. La llegenda diu, però, que Banting es va despertar en mig de la nit el 31

d'octubre de 1920, quan estava somiant la manera d'aïllar la misteriosa substància que podria curar la diabetis, una situació que va ser present en l'hagiografia que va construir la University of Toronto al voltant de Banting⁴⁶.

La University of Western Ontario no disposava d'instal·lacions per fer la recerca que Banting volia. Aconsellat pel seus col·legues, va anar a parlar amb el professor Macleod per explicar-li aquesta idea el 8 de novembre de 1920. Nascut a Escòcia, Macleod era un reconegut especialista en bioquímica dels glúcids que defenia que el pàncrees produïa una "secreció interna" que podia regular la glucèmia i que no tenien els diabètics⁴⁰.

Macleod no li va fer massa cas. Coneixia els repetits intents de tractar la diabetis amb extractes pancreàtics sense èxit i era molt escèptic sobre la possibilitat que la substància pogués ser aïllada i utilitzada com a tractament⁵. Les habilitats quirúrgiques de Banting li van fer pensar que seria capaç de realitzar els procediments experimentals: les pancreatectomies i la lligadura de conductes pancreàtics. Finalment, va acceptar l'oferta de Banting de treballar en els mesos de l'estiu i li va cedir un espai al laboratori i els animals d'experimentació. Macleod li suggerí la seqüència experimental. Primer, fer pancreatectomies als gossos per induir diabetis; segon, lligar els conductes pancreàtics d'uns altres animals per causar atròfia pancreàtica per destrucció de les cèl·lules que produïen enzims digestius, però que respectava les cèl·lules productores de la suposada hormona antidiabètica; i tercer, realitzar extractes dels pàncrees atrofiats i injectar-los als gossos diabètics. Macleod assignà Charles H. Best, un estudiant de medicina que acabava de graduar-se en fisiologia i bioquímica, per ajudar en la determinació de glucèmies i glucosúries; això permetria establir la presència de diabetis i el suposat efecte beneficiós de l'extracte pancreàtic. Va donar les instruccions finals de com fer-ho tot i se'n va anar de vacances a Escòcia¹¹.

Els experiments van començar el 17 de maig de 1921. A la fi de juliol, Banting i Best havien obtingut pàncrees atrofiats i extractes salins del teixit i el van injectar a gossos diabètics. Van anomenar *isletin* l'extracte. Després de diversos fracassos van poder observar en un gos una millora substancial. Les coses, però, empitjoraren quan van emprar noves preparacions a partir de pàncrees de gats i conills, fins que el gos va morir el 31 d'agost. Quan Macleod va tornar de vacances, va revisar els resultats i va demanar continuar els experiments. Aquests prosseguien amb la finalitat d'obtenir extractes més potents. Van acabar utilitzant pàncrees de vedelles obtinguts de l'escorxador local i també de gossos, ja sense lligadures, ara emprant solucions alcohòliques segons el suggeriment de Macleod de seguir la tècnica de Zülzer i de Scott. Banting demanà ajuda a Macleod per purificar l'extracte. Així s'incorporà a l'equip Collip, un catedràtic de bioquímica de la University of Alberta que es trobava d'any sabàtic al Toronto General Hospital. Collip fou un element fonamental per a l'èxit de la recerca.

El 6 de desembre començaren els experiments en la nova direcció. Ara, el procediment era el següent: els pàncrees es tallaven i homogeneïtzaven amb aigua i alcohol, dos dies després s'evaporava el solvent i el solut restant es dissolia de nou. L'11 de desembre el van administrar a un gos i observaren una reducció de la glucèmia del 60%. La nova aproximació experimental va millorar perquè no calia realitzar les complexes lligadures del conductes pancreàtics i els òrgans frescos es podien obtenir fàcilment de vedelles i porcs dels escorxadors. Després, les extraccions alcohòliques, de fàcil realització, permetien obtenir extractes amb una quantitat important d'insulina. Aquesta rellevant contribució, fruit de l'habilitat de Collip, va ser essencial per a l'èxit del projecte i no sempre ben reconeguda⁵.

El 30 de desembre de 1921 van presentar els resultats en una reunió de l'American Physiological Society, feta a la Yale University, amb el títol *The beneficial influences of certain pancreatic extracts on pancreatic diabetes*⁴⁷. Banting estava molt nerviós i va parlar de forma poc convincent, de manera que Macleod va intervenir per respondre les preguntes de l'audiència, on es trobaven importants experts en diabetis experimentals que demanaren explicacions sobre temes crucials dels experiments. Això no va fer més que augmentar la irritació de Banting en front de Macleod. El molestava profundament que parlés de "nosaltres" quan no havia fet ni un experiment i va sentir que Macleod li volia prendre els seus resultats. Macleod ignorava els sentiments de Banting⁵. Va ser el principi d'una enemistat que es mantingué per sempre. La comunicació va ser publicada el febrer següent⁴⁸ i, més tard, Banting i Best van publicar un article sencer amb la descripció completa de les seves experiències⁴⁹ (Figura 4).

El mes de gener de 1922, Collip havia perfeccionat la tècnica d'extracció de la insulina amb solucions alcohòliques i l'obtenia fent precipitar l'extracte quan la solució alcohòlica superava el 90%. Encara que el preparat no era totalment pur, contenia molt poques impureses, era molt actiu en animals d'experimentació i podia produir hipoglucèmies intenses que portaven a coma i convulsions en els conills que en rebien una dosi alta. Aquesta situació s'anomenà més endavant "xoc insulínic" i era reversible amb l'administració de solucions de glucosa⁵. A més, les autoinjeccions que es feren en els investigadors no causaren reaccions greus. Finalment, l'eficàcia experimental de l'extracte estava fora de dubte i era raonablement segur, motiu pel qual es decidí realitzar la primera administració en humans. Banting es dirigí a Duncan Archibald Graham (1882-1972), cap del Departament de Medicina del Toronto General Hospital, per demanar-li permís per tractar pacients diabètics amb els extractes pancreàtics que havien obtingut. La resposta fou negativa, però Graham canvià d'opinió gràcies a la intercessió de Macleod⁵.

L'11 de gener de 1922, l'extracte fou administrat a Leonard Thompson, un nen de 14 anys que s'estava morint

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.

FIGURA 4. Primera pàgina de l'article on F. G. Banting i C. H. Best, del grup de Toronto, descriuen els efectes de l'extracte pancreàtic en animals d'experimentació l'any 1922

a causa d'una greu diabetis. Walter Ruggles Campbell (1890-1981) va ordenar a Ed Jeffrey, un metge jove del seu servei, l'administració subcutània de l'extracte. S'observà una reducció de la glucèmia de 440 a 320 mg/100 ml, resultat que no es considerà clínicament rellevant i que s'acompanyà d'un abscess asèptic en el lloc d'injecció. El dia 23 es va repetir l'experiència amb un extracte més purificat, a una dosi més elevada i amb dues injeccions diàries. Els resultats foren molt millors: la glucèmia passà de 520 mg a 120 mg/100 ml i la glucosúria i el cossos cetònics van desaparèixer. El pacient va millorar clínicament, va guanyar pes i va viure tretze anys més. El febrer, l'extracte ja s'administrava a molts pacients i el grup va publicar un article preliminar amb els resultats clínics⁴⁹ (Figura 5). El mes d'abril van publicar un nou article explicant tot els resultats experimentals i clínics obtinguts fins llavors⁵⁰. Els resultats de les experiències clíniques foren presentats el 3 de maig de 1922 en una reunió de l'Association of American Physicians⁵¹ i es van publicar de forma detallada poc després⁵². En aquesta reunió, Macleod va anunciar, en

PANCREATIC EXTRACTS IN THE TREATMENT OF DIABETES
MELLITUS

PRELIMINARY REPORT BY F. G. BANTING AND C. H. BEST, *Dept. of Physiology*
J. B. COLLIP, *Dept. of Path. Chemistry*

W. R. CAMPBELL AND A. A. FLETCHER, *Dept. of Medicine, University of Toronto, and*
Toronto General Hospital

SINCE the year 1889, when von Mering and Minkowski (1) produced severe and fatal diabetes by total removal of the pancreas in dogs, many investigators have endeavoured to obtain some beneficial effect in diabetes mellitus, either by feeding pancreas, or by administration of pancreatic extracts.

Minkowski, Sandmeyer (2), Pfleger (3) and others found that feeding pancreas was followed by negative or even harmful results. More recently, Murlin (4), Kleiner (5) and Paulescu (6) have tried the effects of aqueous extracts of the pancreas intravenously, on depancreatized animals and have found transitory reduction in the percentage of blood sugar and in the sugar excreted in the urine.

In 1907, Rennie and Fraser (7), recognizing the possibility that pancreatic enzymes might have harmful effects on the internal secretions, secured islet tissue from teleostean fishes, where it exists separately from the rest of the pancreas, and fed it to human diabetics. Their studies demonstrated no beneficial influence on the condition of the patient. E. L. Scott (8) in 1912 sought to eliminate the influence of proteolytic enzymes by using alcoholic extracts of the pancreas. He did not find, however, that such extracts caused as marked a reduction in the urinary sugar or in the G-N. ratio as when extracts were made with acidulated water. The whole question has been reviewed recently by Allen (9), by him, and, indeed, by the majority of recent writers, it is usually stated that pancreatic extracts have no clinical value whatsoever. During the past ten months, two of us (F. G. B. and C. H. B.), working in the Department of Physiology of the University of Toronto, have reinvestigated the problem. Certain of the results obtained have already been published, (10) others are now in press. These may be briefly reviewed here.

Believing that extracts of the pancreas, as usually prepared, did not satisfactorily demonstrate the presence of an internal secretion acting on carbohydrate metabolism, because the active principle was destroyed by the digestive enzymes also present in such extracts, attempts were made to eliminate these enzymes. In the first experiments, this was done by taking advantage of the fact that the acinous tissue (from which the digestive enzymes are derived) but not the insular tissue of the pancreas degenerates in seven to ten weeks after ligation of the pancreatic ducts. Extracts were therefore made with ice-cold Ringer's solution, of degenerated pancreatic tissue removed ten weeks after the ligation of the ducts. The extract obtained by this procedure, when injected intravenously or subcutaneously into diabetic dogs, invariably caused a marked reduction in blood sugar and in the amount of sugar excreted in the urine. It also enabled a diabetic dog to retain a much higher percentage of injected sugar than it otherwise would. Extracts of liver or spleen, prepared in the same manner as the extracts of degenerated pancreas, were found to have neither of these effects. The active principle of the extract of degenerated pancreas was destroyed by boiling in neutral or acid solution or by incubating for two hours at body temperature with pancreatic juice.

In later experiments, it was found that the pancreas of foetal calves of under five months development did not contain proteolytic enzymes, thus confirming the observations of Ibrahim (11). By extracting such foetal pancreatic tissue, a highly potent and readily procurable preparation was obtained. Besides affording a much more practicable method for securing larger quantities of extracts, this result demonstrated that the active principle is essentially the same from whatever animal it is prepared. A method

FIGURA 5. Primera pàgina de l'article on el grup de Toronto (F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell i A. A. Fletcher) descriu els efectes de l'extracte pancreàtic en pacients diabètics per primera vegada

nom del grup de Toronto, que havien descobert la insulina i va aconseguir el reconeixement internacional¹¹.

El 12 d'abril de 1922, Macleod i Banting havien obtingut una patent de la insulina que fou assignada a la University of Toronto. Els problemes per escalar la producció es van resoldre quan els Connaught Medical Research Laboratories, creats per la University of Toronto, van assegurar-ne la disponibilitat. El maig de 1922, amb Best al capdavant, ja en fabricaven una quantitat suficient. Es van cedir els drets de fabricació i venda d'insulina a Eli Lilly i això va permetre, per exemple, que tots els diabètics dels Estats Units poguessin rebre la insulina que necessitaven.

Quina va ser realment la contribució del grup de Toronto al descobriment de la insulina? Macleod estimava que s'havien realitzat almenys 400 intents d'emprar un extracte de pàncrees en el tractament de la diabetis sense èxit i, per això, la seva reticència a acceptar la proposta inicial de Banting. Algunes d'aquestes proves havien estat importants, com les de Zülzer a Berlín, Scott a Chicago, Kleiner

a Nova York, Kramer a Rochester o Paulescu a Bucarest. El problema era que els extractes estaven plens de substàncies tòxiques que limitaven el seu ús en humans. La limitació per convertir aquesta observació experimental en una aproximació clínica possible era l'obtenció d'un preparat lliure d'aquestes substàncies que es pogués administrar amb seguretat als pacients diabètics.

En aquest sentit, s'ha reivindicat la important contribució de Collip per a fer-ho possible^{17,53}. Entre els seus mèrits destaquen el desenvolupament d'un mètode de purificació de l'extracte, la demostració que reduïa els cossos cetònics urinaris, la capacitat que afavorís la conversió de la glucosa en glucogen i la identificació de les crisis hipoglucèmiques que podien ser corregides amb l'administració de glucosa^{1,54}. La gran diferència en la resposta terapèutica entre la primera administració de l'11 de gener i la segona i següents, a partir del dia 23, foren conseqüència del treball de Collip per obtenir un extracte més potent. Fou, a més, la primera demostració indubtable que l'extracte pancreàtic era realment una alternativa útil en la diabetis.

Encara que la llegenda parla del descobriment de Banting i Best, no hi ha dubtes de la contribució de Collip, ja comentada, i de la de Macleod, menystingut durant molt de temps però essencial perquè va fer possible tota la feina a Toronto, com ha reivindicat Bliss⁵⁵. Aquesta història primerenca de la insulina finalitza l'any 1926, quan John Jacob Abel (1857-1938) aconseguí aïllar-la en forma pura i cristal·litzada⁵⁶.

Els primers estudis sobre la insulina a Barcelona

Bliss assenyalà que el primer en administrar insulina a Europa fou Rossend Carrasco i Formiguera (1892-1990):⁵ "If we exclude Zuelzer and his acomatol, the first European to use insulin was Dr. R. Carrasco-Formiguera, a young Spaniard who was spending the 1921-22 year studying at Harvard. He happened to be present when Banting gave the first presentation at New Haven. In June Carrasco-Formiguera wrote Macleod asking for details so he could try on a desperate ill patient in Barcelona whom he had keeping alive in the bare hope of something like this being discovered. In September Carrasco-Formiguera and an associate, Dr. Pere González, managed to make up a brown fluid containing insulin. It was very impure. Carrasco-Formiguera had to test the batch on himself: 'sometimes marked and persistent pain made me decide not to use a particular batch.' On October 3, 1922, he gave ten cc. of his extract to Francesc Pons in Barcelona. The results were promising, but the patient later died when doctors temporarily ran out of insulin. Carrasco-Formiguera was soon treating other patients, though, and later undertook to supervise the manufacture and distribution of insulin in Spain. Nobody else in the continent appears to have used insulin clinically until 1923."

Apunts biogràfics de Rossend Carrasco i Formiguera i Pere González i Juan

No és inusual que en els grans descobriments alguns dels seus protagonistes restin en un lloc secundari de la història de la medicina. En el present article, s'ha mostrat el cas de Collip, que va fer possible la preparació purificada d'insulina, però també es podria recordar Norman Heatley (1911-2004), que va dissenyar un mètode per enriquir l'obtenció de penicil·lina, o Edward Abraham (1913-1999), que va establir la forma de purificar-la, cosa que va permetre finalment administrar-la clínicament. Són investigadors desconeguts comparats amb Fleming, Florey i Chain. En el cas de la insulina aïllada a Catalunya, es coneix a bastament la figura de Carrasco i Formiguera i menys la de González i Juan. Aquesta secció recull un breu apunt biogràfic d'ambdós investigadors, que tingueren un paper important en l'obtenció de la primera insulina emprada a l'Europa continental.

Rossend Carrasco i Formiguera (Figura 2) va néixer a Barcelona el 25 de juliol de 1892. Va estudiar medicina a la Universitat de Barcelona, on es va llicenciar el 20 de maig de 1914. L'any següent es va doctorar amb la tesi *El esquema neutrófilo de Arneith y sus alteraciones en el hipertiroidismo*, un tema que ja li havia interessat d'estudiant i del que ja havia publicat un article⁵⁷. La seva vocació per la investigació biomèdica el portà a ingressar com alumne intern a l'Institut de Fisiologia de Barcelona mentre encara era estudiant i a quedar-se com a metge agregat en llicenciar-se, on treballà amb Leandre Cervera i Astor (1891-1964) i Jesús Maria Bellido i Golferichs (1880-1952). Carrasco hi restà vinculat fins a la desaparició de l'Institut l'any 1939.

Carrasco començà aviat el seu periple per centres estrangers. L'any 1919 viatjà a Buenos Aires i Montevideo acompanyant August Pi i Sunyer, que havia estat convidat per la Institución Cultural Española. Es quedà a l'Argentina, treballà amb Ashre i publicà un article sobre la dosificació de la glucosa en els pacients diabètics⁵⁸. El 1920 publicà *Introducción al estudio de la Fisiología*, amb pròleg de Bellido⁵⁹. El juny de 1921 es traslladà a Boston i s'hi va quedar fins el mes d'agost de l'any següent, treballant al departament de Walter Bradford Cannon (1871-1945) a la Harvard University, on fou nomenat *teaching fellow*. També va treballar al New England Deaconess Hospital durant algunes setmanes, amb el conegut diabetòleg Elliott Proctor Joslin (1869-1962). El 30 de desembre de 1921 assistí a la reunió anual de l'American Physiological Society a New Haven, on el grup de Toronto va comunicar els seus resultats de l'aplicació d'extractes pancreàtics a gossos diabètics. Carrasco va quedar impressionat i aquest fet va marcar una part important de la seva vida professional posterior.

Quan tornà a Barcelona, compatibilitzà la recerca bàsica a l'Institut de Fisiologia amb una important activitat

en recerca diabetològica, que s'explica més endavant. L'any 1924, Carrasco publicà *Insulina. Estudio fisiológico y clínico*, extensió de la ponència presentada al *Segundo Congreso Nacional de Medicina* de Sevilla.⁶⁰ Fou el fundador i director del Sanatori per a Diabètics, el primer centre per al tractament de la diabetis a Catalunya, creat pel propi Carrasco l'any 1924⁶¹. El 15 de novembre de 1927 s'incorporà al cos facultatiu de l'Institut Policlínic Sant Gervasi, després Institut Policlínic Plató, on va ser nomenat cap del Departament de Diabetis i Metabolisme⁶¹. Aquell mateix any va publicar *La diabetis. Estudi fisiològic i clínic*, dins de les Monografies Mèdiques⁶² i, dos anys després, dins de la mateixa col·lecció, *La diabetis. Tractament*⁶³.

Amb la creació de la Universitat Autònoma de Barcelona, l'any 1933 fou nomenat professor agregat a la Càtedra de Malalties de la Nutrició, adscrita a la Càtedra de Fisiologia⁶⁴. Durant la Guerra Civil es mantingué a Barcelona i el mes de juny de 1938 s'incorporà al cos de Sanitat Militar de l'Exèrcit Republicà, a les ordres de Josep Puche i Álvarez, amb qui havia treballat a l'Institut de Fisiologia⁶⁵. El 3 de febrer de l'any següent s'exilià a Tolosa de Llenguadoc, el 24 de maig s'embarcà a Sète i el 13 de juny arribà al port mexicà de Veracruz⁶⁵. En aquest país treballà com a professor a l'Instituto Politécnico de Ciudad de México (1940-1941) i la Universidad de Puebla (1941-1944), així com a l'Escuela Nacional de Ciencias Biológicas de la Ciudad de México (1945-1947)⁶⁶ i a la Universidad Autónoma de México (1946-1947). També va investigar per a diversos laboratoris com Productos Gedeon Richter América i Hormona⁶⁵. L'any 1948 marxà a Veneçuela, on treballà com a professor de Fisiologia a la Universidad de los Andes a Mèrida (1948-1950), a la Universidad de Maracay i a la Universidad Central de Venezuela a Caracas (1963-1972). Fou president del Centre Català de Caracas (1953-1954). En jubilar-se, tornà a Catalunya l'any 1975 i va ser nomenat acadèmic de la Reial Acadèmica de Medicina de Barcelona i professor honorari de la Universitat de Barcelona. Finà a Barcelona el 1990.

Pere González i Juan (Figura 3) va néixer el 27 de març de 1886 a Andratx (Mallorca). Va començar els estudis de Farmàcia a la Universitat de Barcelona el 1906 i es va llicenciar el 17 de juny de 1909⁶⁷. La seva curiositat el portà al Laboratori Microbiològic Municipal cap a la fi de 1905. L'ambient del centre el captivà i despertà la seva vocació científica. Va ser nomenat ajudant de la secció 3a de Bacteriologia el 27 de desembre de 1906 i entrà en contacte amb Ramon Turró i Darder (1854-1926), que esdevindria el seu mestre⁶⁸. L'any 1910 va col·laborar en el llibre de Josep Crous i Illa (1868-1954) *Compendio práctico de microbiología clínica y seroterapia*⁶⁹. Ja des de l'inici va realitzar les anàlisis bacteriològiques de les aigües. González va publicar nombrosos treballs dedicats al poder hemolític del iode, els estudis d'anafilaxi inversa i diverses anàlisis de metodologia bacteriològica. Dos de les seves contribucions més importants foren la realitzada amb Francesc Du-

ran i Reynals (1899-1958) sobre anafilaxi i embaràs i l'obtenció d'insulina amb Rossend Carrasco i Formiguera⁷⁰.

Va ingressar a la Reial Acadèmia de Medicina el 10 de desembre de 1922 amb el discurs *Mecanismos nutritivos de la inmunidad*⁷¹, que va contestar Ramon Turró. Fou president de la Societat Catalana de Biologia (1925-1929). L'any 1923 va ser nomenat director de la Secció de Vacunació i de Bacteriologia del Laboratori, i director del Laboratori quan Turró va morir l'any 1926. González es va mantenir en la direcció fins el 1939, quan s'exilià⁷⁰.

Al tornar de l'exili no va poder tornar al seu càrrec. Se'l va sancionar amb sis mesos de suspensió de sou i feina, fou destituït i va ser nomenat *Jefe encargado de Bacteriología del Laboratorio Municipal de Barcelona* el 2 de gener de 1940. Cinc anys després, el 15 de maig de 1944, va recuperar el seu càrrec quan es va considerar que les inhabilitacions en matèria de depuració prescrivien als cinc anys. Va continuar així fins a la seva jubilació el 25 de juny de 1952. Abans de ser restituit en el seu càrrec havia començat a treballar amb antics col·laboradors seus a LETI, una empresa que aconseguiria obtenir penicil·lina en els anys immediats de la postguerra⁷⁰.

LETI, acrònim de Laboratori Experimental de Terapèutica Immunògena, havia estat fundat per Pere Domingo i Sanjuan (1896-1979) i Antoni de Paula Pouplana i Carot (1903-1984), probablement l'any 1929, en un local al carrer del Rector Triadó. A ells es van unir aviat com accionistes Jaume Sunyer i Pi (1903-1990) i Josep Vidal i Munné (1896-1958). Si bé inicialment es van dedicar a la producció de vacunes, el seu interès va canviar després del descobriment de la penicil·lina l'any 1941. González col·laborà amb ells i va contribuir a l'obtenció de penicil·lina l'any 1943, la primera que s'obtingué a l'Europa continental⁷². L'equip estava format per Jaume Sunyer i Pi, Josep Vidal i Munné, Antoni de Paula Pouplana i Carot, Pere González i Juan i Pau Cartaña i Castellà (1899-1974), un epidemiòleg amb bones relacions amb els investigadors anglesos després de diverses estades a instituts britànics de recerca⁷⁰.

La seva col·laboració amb Carrasco i Formiguera el portà a crear el Laboratorio González y Suárez, on millorà de forma important la preparació d'insulina. Aquesta va ser la que Carrasco va utilitzar durant un temps⁴; però l'any 1923, l'arribada de preparats d'insulina de Gran Bretanya, Dinamarca i els Estats Units, produïts a gran escala, va acabar amb la producció del laboratori de González. Va traspassar a Barcelona el 1955.

L'arribada de la insulina a Barcelona

La història de la primera utilització d'insulina a Catalunya va ser explicada amb detall pel seu principal protagonista, Carrasco i Formiguera, en diverses ocasions^{4,73}. Aquestes fonts són les principals per explicar com es va arribar a

emprar la insulina a Catalunya i, de retruc, a l'Europa continental.

Com s'ha comentat prèviament, la història començà a New Haven el 30 de desembre de 1921 amb la conferència en què Banting i Macleod van presentar els primers resultats obtinguts amb la injecció d'extractes pancreàtics en gossos. Carrasco va quedar impressionat i no va acabar de comprendre l'escepticisme que alguns dels presents, especialistes de l'àmbit, mostraren davant de les dades presentades que, per a ell, eren transcendents⁷³.

A finals de maig de 1922, Collip visità Harvard. Es trobà amb Carrasco i li explicà els èxits que havien assolit a Toronto des del mes de gener amb un preparat purificat d'insulina que permetia l'administració eficaç i segura en pacients diabètics. Collip també li comentà que havien canviat el nom de la substància present als extractes, d'*isletin* a *insulin*. Carrasco havia conegut Macleod l'any 1920 en un congrés internacional de fisiologia i es decidí a escriure-li el 19 de maig de 1922 demanant-li detalls de la preparació de la insulina i comentant-li el seu interès per poder administrar-la a un pacient diabètic greu a Barcelona. Macleod li va respondre el dia 26, anunciant-li que aviat publicaria el procediment i li enviaria una còpia de l'article a Barcelona. Carrasco ho interpretà com el desig de fer-ho quan estiguessin en vigor les mesures de protecció legal, que en aquell moment estaven tramitant els investigadors de Toronto⁴.

A principis de setembre de 1922, ja a Barcelona, Carrasco dedicà la seva atenció a la possibilitat del tractament de la diabetis amb insulina. Per fer-ho possible començà a rumiar com obtenir l'extracte pancreàtic dels investigadors de Toronto, atès que Macleod encara no li havia enviat l'article promès. Es posà en contacte amb González i Juan, que treballava al Laboratori Microbiològic Municipal de Barcelona. Pensaren en l'aplicació del mètode de Manel Dalmau i Matas (1890-1918) per obtenir secretina en pols⁷⁴, ja que González havia treballat amb ell⁷⁵. De matinada anaven a l'escorxador a obtenir pàncrees bovins acabats d'extreure i després preparaven els extractes emprant acetona com a dissolvent. Així obtingueren un preparat que reduïa la glucèmia en gossos normals en dejú, troballa que van comunicar a la Societat de Biologia de Barcelona⁷⁶ (Figura 6) i que suposava la primera utilització d'un extracte amb insulina a Espanya⁶¹.

Al final del text escrivien: "Així, doncs, abans de conèixer la tècnica de Toronto i per un camí ben diferent, encara que orientats pels treballs dels fisiòlegs canadencs, hem obtingut un extret pancreàtic que conté insulina. Aquest extret conté masses impureses perquè pugui pensar-se en utilitzar-lo en substitució del producte obtingut per la tècnica de Toronto. És possible que més endavant tractem de trobar un mètode per purificar el nostre extret pancreàtic pel mètode que podríem dir-ne de l'acetona⁷⁶."

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

FIGURA 6. Primera pàgina de l'article de Rosend Carrasco i Formiguera i Pere González i Juan on descriuen els efectes dels extractes pancreàtics en animals d'experimentació per primera vegada a Catalunya (Treballs de la Societat de Biologia, 1922)

Pocs dies després de realitzar els primer estudis, Carrasco va rebre notícies de Macleod que li explicava com preparar extractes rics en insulina segons la tècnica de dissolució alcohòlica; abandonaren llavors el mètode de Dalmau i empraren el de Toronto. Aquestes instruccions els permeteren obtenir preparats més potents i segurs. Segons el propi Carrasco, a la fi de setembre ja disposaven d'un extracte a partir de pàncrees bovins amb una utilitat de tres "unitats clíniques" d'insulina, mesurada en conills⁴.

Finalment, obtingueren extractes que ja pogueren administrar a humans. El 4 d'octubre, Carrasco injectà insulina amb èxit a Francesc Pons, un pacient diabètic de 20 anys amb un estat extremadament greu: fou la primera vegada que es feia a tota Europa continental^{61,77-81}. Per comunicar que s'administraria insulina a humans, Carrasco va publicar un article al diari *La Publicitat* el 16 de setembre de 1922⁸², on assenyalava que "avui serà feta la primera aplicació a un malalt", i una "nota prèvia" a *Analys de Ciències Mèdiques*⁸³. El fet que hi hagués aquesta diferència de dates de 18 dies entre el 16 de setembre i el 4 d'octubre fa pensar que mentrestant potser va rebre la carta de Macleod que els portà a obtenir els nous extractes més potents i més segurs que

els d'acetona que ja tenien preparats. En els dies següents a la primera administració van tractar més pacients amb l'extracte, però la seva disponibilitat minvà fins que es va interrompre la possibilitat d'emprar-lo. En la *nota prèvia* escrivia:⁸³ "Complint la promesa que va fer-me després de la reunió de Washington, el Dr. Macleod ha tingut la gentilesa d'enviar a l'Institut de Fisiologia, de la Mancomunitat, instruccions detallades per a l'obtenció d'insulina. Hi hem estat treballant, amb la col·laboració del Dr. González, del Laboratori Municipal, i les proves preliminars en animals, han donat resultats satisfactoris. En temps i lloc oportuns, donarem compte dels resultats experimentals i clínics que obtinguem, així com de les noves que rebem de Toronto."

El lloc oportú per Carrasco fou una carta al director al *British Medical Journal* el 9 de desembre de 1922⁸⁴, on responia a una altra d'un mes anterior de Percy John Cambridge (1872-1965), un important diabetòleg britànic, que opinava que la insulina només seria útil en un petita proporció de diabètics (Figura 7). Carrasco defenia el valor de la insulina en molts pacients i explicava la seva experiència:⁸⁴ "Following the principles described by Collip to the

DEC. 9, 1922]

CORRESPONDENCE.

[THE BRITISH MEDICAL JOURNAL 1143

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.

INSULIN AND DIABETES.

SIR,—In his letter (November 18th, p. 997) Dr. Cambridge 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. Cambridge 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."

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

Barcelona, Catalonia, Nov. 27th.

FIGURA 7. Alguns paràgrafs de la carta de Rosend Carrasco i Formiguera publicada al *British Medical Journal* on descriu el primer pacient tractat amb insulina el 1922

extent allowed by the degree of correctness of my interpretation of them [...] 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”.

La descripció acurada del primer pacient no fou feta fins el 23 d'abril de 1924 en la sessió de l'Acadèmia i el Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya i es va publicar aquell mateix any:⁷⁷ “El dia 4 d'octubre de 1922 vaig donar, a un diabètic greu, amb insulina obtinguda a Barcelona, la primera injecció d'aquest medicament, preparat segons la tècnica d'en Collip, que s'ha donat a Europa continental. L'efecte d'aquest primer assaig fou extraordinàriament encoratjador, però desgraciadament, tal com havia succeït amb alguns dels primers casos tractats a Toronto, aquest malalt va morir abans de que pogués disposar d'insulina en quantitat suficient per a tractar-lo de manera regular. Des de llavors fins el moment actual porto tractats 67 diabètics amb el nou medicament.”

Cap altre europeu pogué emprar la insulina fins l'any 1923^{8,81}. Cap a la fi de 1923, Carrasco ja havia tractat 80 pacients² i, anys més tard, mantenia aquesta prioritat:⁴ “Esta circunstancia [la publicació de l'article al *BMJ*] me permite recabar para la escuela barcelonesa de Pi Sunyer el honor de haber sido probablemente Barcelona el primer lugar de Europa continental donde se preparó y se utilizó terapéuticamente insulina. Sostengo esta prioridad por el hecho de que en su ‘The Story of Insulin’, Wrenshall y colaboradores, de la Universidad de Toronto, mencionan como los primeros países que realizaron tales preparación y empleo en el continente europeo a Dinamarca, Francia y Alemania, labor realizada unos meses después a principios de 1923.”

No obstant això, Carrasco tenia present que Zülzer, el 1908, i Forsbach, l'any següent, havien administrat extractes pancreàtics a pacients diabètics amb resultats positius que feien pensar que hi havia suficient insulina. Els preparats causaren efectes indesitjables greus que aconsellaren la seva interrupció, per la qual cosa no es pot treure el mèrit a Carrasco i González de ser els primers que van injectar amb èxit, i repetidament, l'extracte de pàncrees seguint les instruccions del grup de Toronto, almenys a l'Europa continental. Núria Pi-Sunyer, vídua de Carrasco i Formiguera, escriptoria, l'any 1999, que la insulina havia estat administrada tres setmanes abans a Gran Bretanya⁸⁵.

Carrasco va realitzar estudis amb la insulina amb els membres de l'Institut de Fisiologia de Barcelona en els anys següents, especialment amb Bellido i Puche, que descrigué amb detall a la publicació commemorativa dels cinquanta anys del descobriment de la insulina⁷³. En els anys següents, específicament en el període 1922-1925, publicà prop de 25 publicacions, entre articles i conferències⁸⁰. A conseqüència d'aquesta experiència, Carrasco demanà, i els investigadors canadencs acceptaren, la delegació del

control de totes les insulines que es venien a Espanya a l'Institut de Fisiologia de Barcelona⁶¹. Això permeté, per exemple, que s'impedís la comercialització d'un preparat amb el nom d'insulina que pretenia ser un antidiabètic eficaç per via oral⁴.

Un darrer aspecte de la dedicació de Carrasco en l'obtenció de la insulina prové de la carta tramesa a Walter Cannon, defensor de la causa de l'Espanya republicana, quan li demanà insulina durant la Guerra Civil espanyola^{64,79}. Cannon envià 1.000 ampolles de 500 cc de 40 unitats per cc i 1.000 ampolles de 20 unitats per cc, que arribaren al port de Barcelona el 16 de març de 1938⁸⁵. Aquest fet va ser una mostra de l'amistat que existia entre els fisiòlegs catalans i el fisiòleg nord-americà, amistat compartida també per Juan Negrín (1892-1956), catedràtic de Fisiologia a la Universitat de Madrid i darrer President del Consell de Ministres del govern de la II República.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Collip JB. The history of the discovery of insulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1923;56(2):513.
2. Carrasco i Formiguera R. From the preinsulin age to the Banting and Best era. Reminiscences of a witness and a participant”. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1972;8:484-7.
3. Carrasco i Formiguera R. Anecdori del descobriment de la diabetes pancreopriva i del descobriment de la insulina, fins als primers mesos de la insulinoteràpia. A: Cinquantè aniversari del descobriment de la insulina. Col·loqui VIII. Barcelona: Societat Catalana de Biologia; 1973. p. 7-27.
4. Carrasco i Formiguera R. Diabetes e insulinoteràpia. Reflexiones sobre su descubrimiento y las aportaciones de la escuela de A. Pi Sunyer. *Ciencia, Revista Hispano-Americana de Ciencias Puras y Aplicadas*. 1975;29:193-204.
5. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: The University of Chicago Press; 1982.
6. Von Engelhart D, ed. Diabetes. Its medical and cultural history. Berlín: Springer-Verlag; 1989.
7. Sneider W. Drug prototypes and their exploitation. Chichester: John Wiley & Sons; 1996. p. 362-6.
8. De Leiva Hidalgo A, Brugués Brugués E, de Leiva Pérez A. From pancreatic extracts to artificial pancreas: History, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. VII: Early clinical use of pancreatic extracts (1921-1923). *Avances en Diabetología*. 2011;27:15-26.
9. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Practice*. 2011;93:S2-8.
10. De Leiva Hidalgo A, Brugués Brugués E, de Leiva Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinología y Nutrición*. 2011;58:449-56.
11. Sherman IW. Drugs that changed the world. How therapeutic agents shaped our lives. Boca Raton: Taylor and Francis; 2017. p. 65-72.
12. Wright JR Jr. Essential contributions of pathologists and laboratory physicians leading to the discovery of insulin. *Archives in Pathology and Laboratory Medicine*. 2020;144:894-904.
13. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020;8:971-7.
14. De Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Experiences of first insulin-treated patients (1922-1923). *American Journal of Therapeutics*. 2020;27:e13-23.

15. Buse JB, Davies MJ, Frier BM, Philis-Tsimikas A. 100 years on: the impact of the discovery of insulin on clinical outcomes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2021;9(1):e002373.
16. Lee SH, Yoon KH. A century of progress in diabetes care with insulin: A history of innovations and foundation for the future. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021;45:629-40.
17. Li A. Rethinking the “discovery” of insulin. *CMAJ*. 2021;193:E1636-7.
18. Fralick M, Zinman B. The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 year journey of research and clinical achievement. *Diabetologia*. 2021;64(5):947-53.
19. Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *The Journal of Clinical Investigation*. 2021;131:e142239.
20. Falchetta P, Aragona M, Bertolotto A, Bianchi C, Campi F, Garofolo M et al. Insulin discovery: A pivotal point in medical history. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2022;127:154941.
21. Casas J, Guardiola E, Baños JE. Los escotomas como metáforas en la obra de Oliver Sacks. *Revista de Neurología*. 2018;67:187-91.
22. Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Centralblatt für Klinische Medizin*. 1889;10:393-4.
23. Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1890;26:371-87.
24. McGarry JD. What if Minkowski have been ageusic. An alternative angle on diabetes. *Science*. 1992;258:766-70.
25. Hédon E. Greffe sous-cutanée du pancréas. *Archives de Physiologie Normal et Pathologique*. 1892;5:617-28.
26. Laguesse GE. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*. 1894;46:819-20.
27. Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse: Inaugural-Dissertation, zur Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie vorgelegt der Medicinischen Facultat der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. Berlin: Buchdruckerei von Gustav Lange; 1869.
28. Lancereaux E. Notes et reflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. *Bulletin de l'Académie de Médecine*. 1877;6:1215-40.
29. Szobolev LW. Über die Struktur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen. *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*. 1900;11:202-3.
30. Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *Journal of Experimental Medicine*. 1901;5(4):397-428.
31. De Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Archivio di Fisiologia*. 1909;7:96-9.
32. Sharpey-Schäfer EA. An introduction to the study of the endocrine glands and internal secretions: Lane Medical Lectures, 1913. Palo Alto: Stanford University; 1914. p. 84, 86.
33. Rennie J, Fraser T. The islets of Langerhans in relation to diabetes. *Biochemical Journal*. 1907;2:7-19.
34. Gley E. Action des extraits de pancréas sclerosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas). *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*. 1905;2:1322.
35. Zülzer GL. Experimentelle Untersuchungen über den Diabetes. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1907;44:474-5.
36. Zülzer GL. Ueber Versuche einer specifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie*. 1909;5:307-18.
37. Forschbach J. Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Prankreashormon. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1909;35:2035-55.
38. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *American Journal of Physiology*. 1912;29(3):306-10.
39. Murlin JR, Kramer B. The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of the depancreatized dogs. *Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine*. 1913;10:101-39.
40. Macleod JJR. *Diabetes: Its pathological physiology*. Nova York: Longmans Green & Co.; 1913.
41. Allen FM. *Studies concerning glycosuria and diabetes*. Cambridge: Cambridge University Press; 1913. p. 813-6.
42. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal normal. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*. 1921;85:555-9.
43. Kleiner IS. The action of intravenous injection of pancreas emulsions in experimental diabetes. *Journal of Biological Chemistry*. 1919;40:153-70.
44. Rydén L, Lindsten J. The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;175:1-6.
45. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 1920;31:437-48.
46. Lorinc J. Manufacturing hope. *Canada's History*. 2021; Febrer-Març. Consultable a: <https://www.canadahistory.ca/explore/science-technology/manufacturing-hope>. Accés el 19 de febrer de 2024.
47. Banting FG, Best CH, Macleod, JJR. The internal secretion of the pancreas. *American Journal of Physiology (Proceedings)*. 1922;59:479.
48. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1922;7:251-66.
49. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary report. *Canadian Medical Association Journal*. 1922;12(3):141-6.
50. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Macleod JJR et al. The effect produced on diabetes by extracts of the pancreas. *Transactions of Association of American Physicians*. 1922;37:337-47.
51. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Macleod JJR et al. The effect produced on diabetes by extracts of the pancreas. *Transactions of Association of American Physicians*. 1922;Supl:1-11.
52. Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA. Insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Journal of Metabolism Research*. 1992;2:547-604.
53. Li A. J. B. Collip and the development of medical research in Canada. Montreal: McGill-Queens University Press; 2003.
54. Collip JB. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. *Journal of Biochemistry*. 1923;55:40-1.
55. Bliss M. The eclipse and rehabilitation of JJR Macleod, Scotland's insulin laureate. *Journal of the Royal College of Physicians (Edinburgh)*. 2013;43:366-73.
56. Abel JJ. Crystalline insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1926;12(2):132.
57. Carrasco i Formiguera R. Les variacions leucocitàries en la malaltia de Basedow estudiades pel mètode d'Arneth. *Treballs de la Societat de Biologia*. 1913;1:183-215.
58. Carrasco i Formiguera R. Dosificació de la glucosa de la sang en la diabetes. *Revista Espanola de Medicina y Cirugia de Barcelona*. 1920;3:125-32.
59. Carrasco i Formiguera R. Introducció al estudi de la Fisiologia. Barcelona: Oliva de Vilanova, Impresor; 1920.
60. Carrasco i Formiguera R. Insulina. Estudi fisiològic i clínic. Ampliació de la ponència presentada al Congrés de Medicina de Sevilla, en octubre de 1924. Barcelona: Instituto Bioquímico Hermes; 1924.
61. De Fuentes i Sagaz M. La primera insulina fabricada a Espanya. *Gimbernat*. 2012;57:133-40.
62. Carrasco i Formiguera R. La diabetis. Estudi fisiològic i clínic. *Monografies Mèdiques n° 9*. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques; 1927.

63. Carrasco i Formiguera R. La diabetis. Tractament. Monografies Mèdiques nº 32. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques; 1929.
64. Bruguera M. Rossend Carrasco i Formiguera, el primer a Europa en administrar insulina a un malalt diabètic. A: Blog de Miguel Bruguera sobre curiositats de la història de la medicina [en línia]. 5 de març de 2021. Consultable a: <https://curiositatshistoriamedicina.wordpress.com/2021/03/05/rossend-carrasco-i-formiguera/>. Accés el 15 de febrer de 2024.
65. Vall i Segura J. Rossend Carrasco i Formiguera” [en línia]. <https://memoriaesquerra.cat/biografics/Carrasco-formiguera-rossend>. Accés el 25 de febrer 2022.
66. Cervera i Astor L, Pi Suñer S. Rossend Carrasco i Formiguera. Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Consultable a: <http://ramc.cat/aw-team-member/carrasco-i-formiguera-rossend/> Accés el 15 de febrer de 2024.
67. Rovira i Xatart MA. Pere González i la seva obra. Tesi doctoral. Barcelona: Facultat de Farmàcia; 1990.
68. González P. Ramon Turró. *Annals de Ciències Mèdiques*. 1927;21:365-70.
69. Crous i Illa J. *Compendio práctico de microbiología clínica y seroterapia*. Barcelona: Juan Gili Editores; 1910.
70. Almirall Pujol J, Granero Xiberta X. Aportació de Catalunya a la història de la penicil·lina. Barcelona: Col·legi Oficial de Metges de Barcelona; 2018. p. 87-126.
71. González P. Mecanismos nutritivos de la inmunidad. Discurso de recepción en la Real Academia de Medicina de Barcelona leído por el Académico electo el día 10 de diciembre de 1922. Barcelona: Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona; 1922.
72. González Juan P, Suñer i Pi J, González Fusté F. Obtención de la penicilina y otras experiencias. *Medicina Clínica*. 1944;2:478-82.
73. Carrasco i Formiguera R. 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. Cinquantè aniversari del descobriment de la insulina. Col·loqui VIII. Barcelona: Societat Catalana de Biologia; 1973, p. 57-69.
74. Dalmau M. Mètode per a obtenir còmodament secretina en pols. *Treballs de la Societat de Biologia* (Barcelona); 1917;5:19-20.
75. González P, Dalmau M. Obtenció d'aglutinines en pols. *Treballs de la Societat de Biologia* (Barcelona). 1917;5:325-6.
76. Carrasco i Formiguera R, González P. Sobre l'obtenció d'extrets pancreàtics contenint una substància (insulina) que pot fer baixar la concentració del sucre de la sang. *Treballs de la Societat de Biologia* (Barcelona). 1922;9:223-5.
77. Carrasco i Formiguera R. Dos casos d'insulinoteràpia en diabetes greu; el més antic i el més reeixit de la meua sèrie. *Anals de Ciències Mèdiques*. 1924;18:433-44.
78. Goberna Ortiz R. La insulina. De la biologia a la patologia molecular. Sevilla: Universidad de Sevilla; 1995.
79. Wolfe EL, Barger AC, Benison S, Walter B. Cannon, science and society. Cambridge: Harvard University Press; 2000.
80. Hervás i Puyal C. Historia de la reanimación: Rossend Carrasco i Formiguera y el tratamiento del paciente quirúrgico diabético. *Gimbernat*. 1995;24:177-84.
81. Wrenshall GA, Hetenyi G, Feasby WR. The story of insulin: forty years of success against diabetes. Londres: The Bodley Head; 1962. p. 62-71.
82. Carrasco i Formiguera R. Descubrimient sobre la diabetis. *La Publicidad* (Barcelona), 16 de setembre de 1922.
83. Carrasco i Formiguera R. Un descubrimient transcendental sobre la diabetes (Nota prèvia). *Anals de Ciències Mèdiques*. 1922;16:125-7.
84. Carrasco i Formiguera R. Insulin and diabetes. *British Medical Journal*. 1922;2:1143-4.
85. Pi-Sunyer N. Prólogo. A: Carrasco i Formiguera R, ed. *Insulina. Estudio fisiológico y clínico*. Madrid: Lilly; 1999 (Reimpresió de la segona edició de la versió original publicada per Instituto Bioquímico Hermes; Barcelona, 1924. s d).