

Mia 1373/15

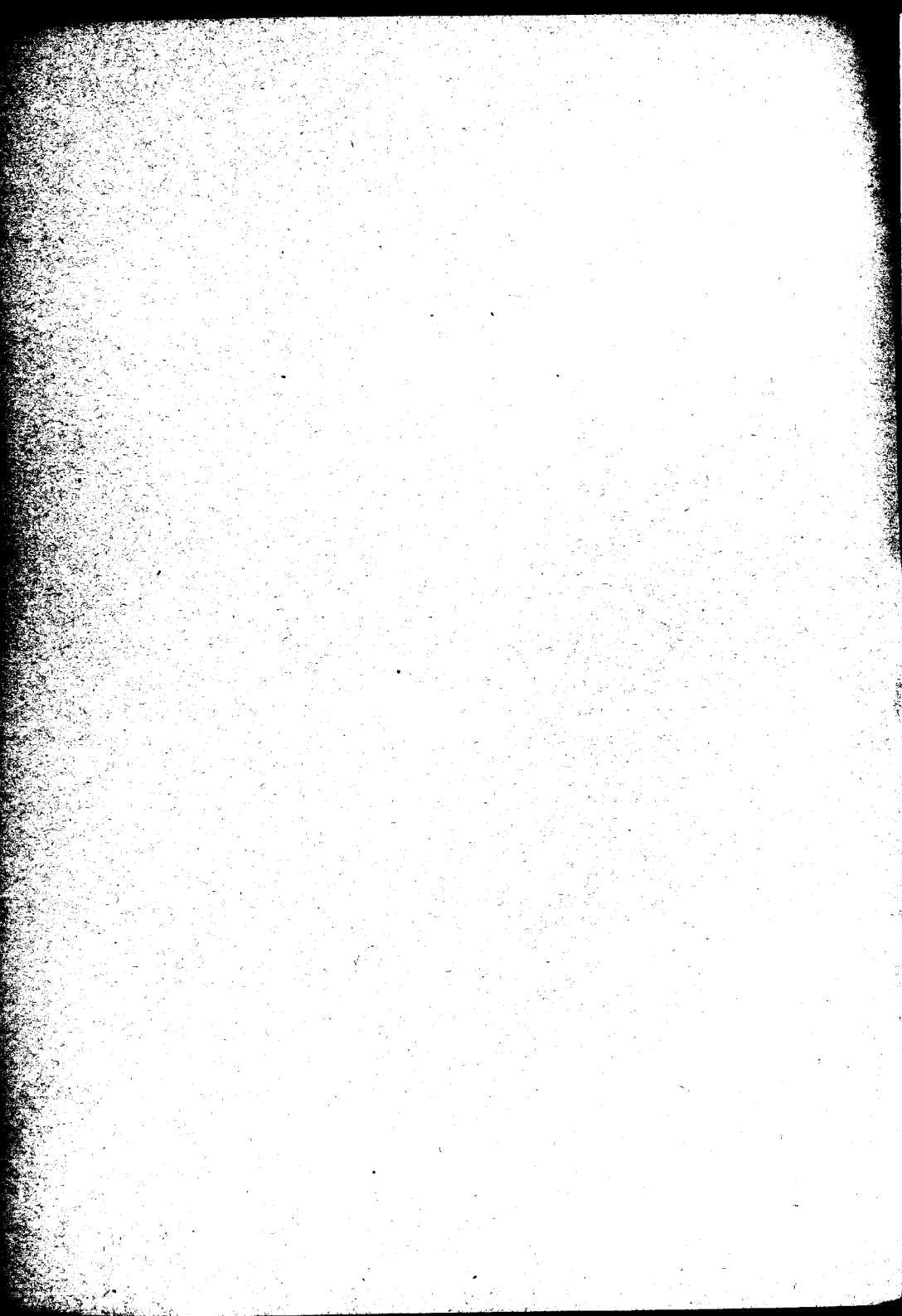
Dott. E. SILVESTRONI - Dott. S. TAMBURELLO

SUGLI EVENTUALI RAPPORTI FRA L'OR-
MONE PREIPOFISARIO DELL'ACCRESCI-
MENTO E QUELLO DIABETOGENO.

Estratto dal BOLLETTINO E
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXVIII (1942-XX) - Fasc. 1



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1942-XX



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. C. FRUGONI

DOTT. E. SILVESTRONI

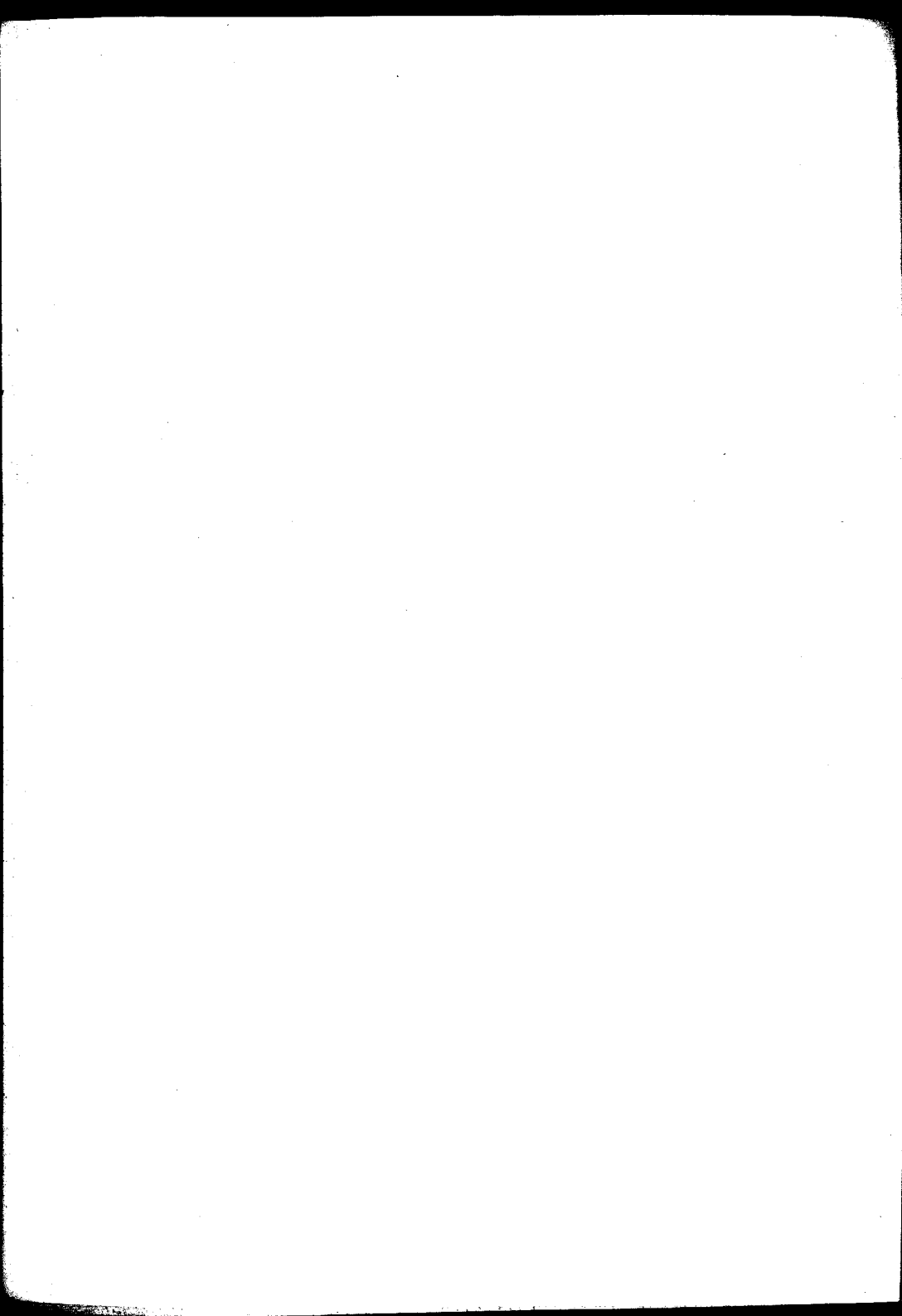
ASSISTENTE IN CLINICA MEDICA
E LIBERO DOCENTE IN PATOLOGIA GENERALE

DOTT. S. TAMBURELLO

MEDICO INTERNO DELLA CLINICA MEDICA

Sugli eventuali rapporti fra l'ormone preipofisario dell'accrescimento e quello diabetogeno.

*Comunicazione alla Seduta del 19 giugno 1942-XX
della Reale Accademia Medica di Roma*



Non sappiamo ancora quali rapporti esistano fra l'ormone preipofisario dell'accrescimento e quello diabetogeno. Secondo BOMSKOV e SLADOVIC (1940) questi due ormoni sarebbero identificabili, poichè nei vari tentativi di estrazione da loro fatti non sono riusciti ad isolarli l'uno dall'altro. Questi Autori hanno inoltre stabilito che la duplice azione di detto ormone si esplica attraverso il timo e che l'ormone timico determina una diminuzione del glicogeno epatico ed anche iperglicemia e glicosuria (diabete timogeno di BOMSKOV e STEIN, 1941). L'ormone timico verrebbe trasportato dai linfociti.

Da ZONDEK (1936), le cui esperienze seguirono a distanza di anni ricerche analoghe di SPENCER, D'AMOUR e GUSTAVSON (1931), di KORENCHESKY e DENNISON (1934), è stato dimostrato che è possibile inibire l'ormone ipofisario dell'accrescimento mediante prolungata somministrazione di opportune dosi di follicolina. Gli animali così trattati (ratti, polli) divengono dei nani.

Ora se è vero che l'ormone dell'accrescimento e l'ormone diabetogeno sono un unico ormone, l'inibizione del primo, ottenuta con la somministrazione di follicolina, dovrebbe dare, oltrechè nanismo, anche aumento di glicogeno nel fegato ed ipoglicemia.

Noi abbiamo voluto vedere se tale presupposto teorico potesse avere una conferma sperimentale.

Abbiamo preso 54 ratti albinici giovani del peso medio inferiore ai 100 gr. Non abbiamo adoperato ratti più giovani, in cui la risposta sarebbe stata molto più manifesta (ZONDEK, 1936), perchè dovendo fare un trattamento intensivo e prolungato temevamo di perdere o di rendere sofferenti gli animali durante le esperienze. I vari ratti (di cui 41 femmine e 13 maschi) sono stati divisi in più lotti, tenendo separati i maschi dalle femmine, e 40 di essi sono stati trattati con follicolina (20 animali con dipropionato di estradiolo e 20 con 4,4-diossi α , β -dietilstilbene, *Estro-*

menin Merck) ¹, mentre i rimanenti (14) hanno servito come controlli. La follicolina è stata somministrata per via sottocutanea, in soluzione oleosa, alla dose di 0,1-0,2 mgr. per animale a seconda che le iniezioni venivano fatte tutti i giorni (0,1 mgr.), o a giorni alterni (0,2 mgr.). Il trattamento è durato 167 giorni. Prima dell'inizio delle esperienze e dopo 2-4-5½ mesi abbiamo pesato i singoli ratti e fatta la glicemia col metodo Hagedorn (RONDONI, *Biochimica*. U.T.E.T., Torino, 1933) in tutti gli animali, tenuti digiuni da 18 ore. Il sangue veniva prelevato dalla coda. In alcuni casi sono state esaminate anche le urine per vedere se contenesero glucosio o altre sostanze patologiche, ma i risultati sono stati negativi. Dei 54 animali solo 20 dei trattati e 11 dei controlli sono sopravvissuti fino alla fine delle esperienze. Chi lavora sui ratti sa come facilmente un certo numero di animali si perda durante le esperienze, quando queste siano un pò lunghe e ciò anche indipendentemente da qualsiasi trattamento e tenendo gli animali nelle migliori condizioni. A questa quota di mortalità si è poi aggiunto, nel nostro caso, il fatto che col trattamento follicolinico si sono verificati, in alcune femmine, degli imponenti piodetri, i quali avendo dato peritonite ecc. sono stati la causa di morte. Difatti in nessuno degli animali sopravvissuti fino al termine delle esperienze abbiamo constatato all'autopsia questa complicanza.

Per maggiore esattezza terremo dunque conto principalmente dei reperti ottenuti negli animali sopravvissuti (un totale di 31, di cui 20 trattati e 11 controlli) e mantenutisi in buone condizioni fino al termine delle esperienze. I risultati conseguiti nei ratti morti durante il trattamento serviranno come dati di conferma. Nei ratti sacrificati al termine delle esperienze abbiamo studiato, oltrechè le variazioni ponderali e il tasso glicemico, anche il comportamento del glicogeno epatico e le modificazioni morfologiche del timo e del pancreas. Per lo studio del glicogeno abbiamo utilizzato il metodo istologico di Best (SCHMORL, *Indagine istopatologica*, U.T.E.T., Torino, 1930) e per le ricerche sul timo e sul pancreas abbiamo fatto gli ordinari preparati istologici.

Va ricordato che il trattamento follicolinico intensivo e prolungato inibisce l'accrescimento corporeo mediante un influenzamento dell'ipofisi anteriore la quale si ipertrofizza enormemente e secondo ZONDEK (1936) cessa di mettere in circolo, pur producendolo, l'ormone dell'accrescimento.

¹ Ringraziamo la Casa produttrice per averci generosamente fornito il materiale ormonale.

Nelle nostre esperienze anche noi abbiamo dunque ottenuta col trattamento follicolinico una progressiva ipertrofia della preipofisi, la quale ha raggiunto i valori di 20-90 e persino 208 mgr. in confronto agli

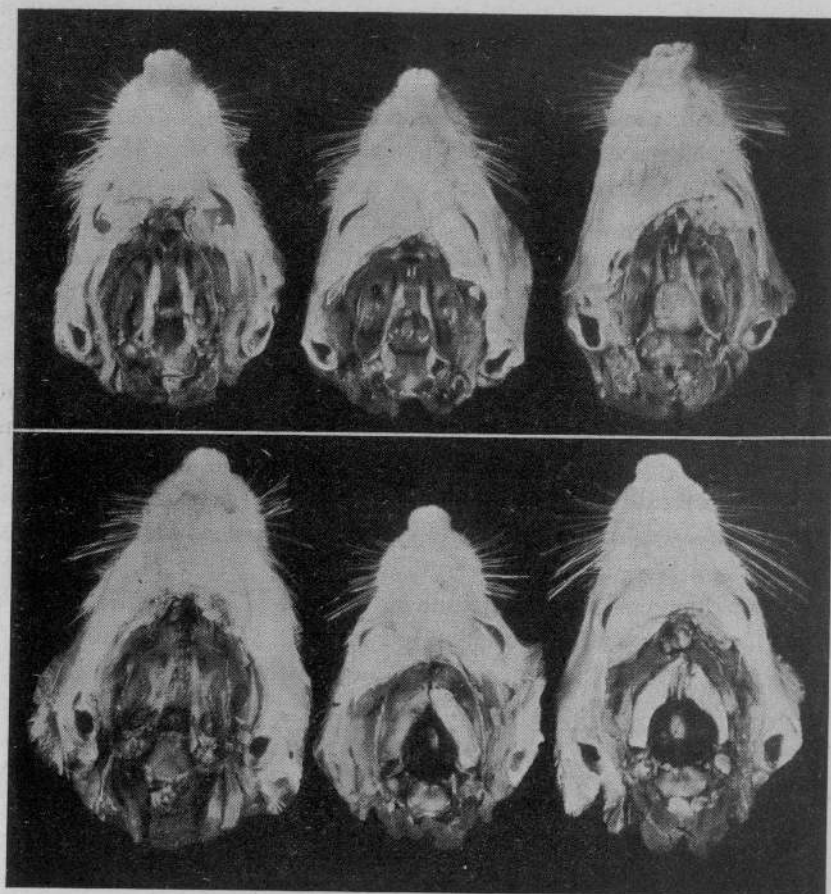


FIG. 1.

Iperplasia dell'ipofisi in ratti trattati con follicolina. Le due ipofisi di sinistra appartengono ai controlli normali, le due centrali e quelle di destra sono di ratti trattati con follicolina.

8-10 mgr. delle ipofisi dei controlli normali (fig. 1). In pari tempo l'accrescimento corporeo degli animali trattati si è andato progressivamente rallentando tanto che alla fine delle esperienze, mentre i controlli avevano in qualche caso triplicato il peso iniziale (da gr. 60-65 a gr. 180-205), gli

animali trattati viceversa erano o rimasti stazionari oppure cresciuti di poco (2-10 gr.) o al massimo di alcune diecine di gr. (da 80-85 a 130-140 gr. nei casi in cui si ebbe il massimo accrescimento). Facendo le medie ponderali dei 20 animali trattati e degli 11 controlli vissuti fino al termine delle esperienze, abbiamo trovato che mentre i ratti trattati sono cresciuti, in 5½ mesi, da 98 a 122 gr., gli animali controllo viceversa sono saliti da 83 a 150 gr. E' stato obiettato da KORENCHESKY e DENNISON (1934) che l'arresto dell'accrescimento possa esser dovuto ad una minore assunzione di cibo in conseguenza del trattamento. A questo però ha già risposto ZONDEK (1936) dicendo che gli animali mangiano di meno, perchè hanno cessato di crescere e richiedono perciò meno cibo e che la loro utilizzazione dell'alimento è differente da quella dei controlli, tanto è vero che l'arresto dell'accrescimento può essere abolito colla somministrazione dell'ormone ipofisario dell'accrescimento. Altra obiezione che potrebbe esser fatta alle nostre esperienze è che noi abbiamo utilizzato ratti in fase di sviluppo un pò troppo avanzata e che quindi l'ormone dell'accrescimento poteva ormai venir secreto in quantità non molto abbondante e che di conseguenza le modificazioni del tasso glicemico e del glicogeno epatico potevano risultare meno evidenti. Se però si guarda la curva di accrescimento (fig. 2) costruita con i valori medi dei 20 ratti trattati e degli 11 controlli vissuti fino al termine delle esperienze ci si accorge subito che anche questa supposizione dev'essere scartata. Infatti vediamo che mentre la curva di accrescimento degli animali trattati tende ad appiattarsi già dopo 2 mesi di trattamento, quella dei controlli viceversa sale costantemente fino al termine delle esperienze. *In animali dunque in cui era stata certamente inibita l'azione dell'ormone dell'accrescimento abbiamo ricercato quale fosse il comportamento della glicemia e del glicogeno epatico.*

Per quanto riguarda la *glicemia* abbiamo trovato, negli animali trattati, dei valori pressochè costanti dall'inizio alla fine del trattamento. Le medie di questi valori sono state mgr. 0,94 prima dell'inizio delle esperienze, mgr. 0,94 dopo 2 e 4 mesi di trattamento e mgr. 0,93 dopo 5½ mesi di trattamento. Nei controlli si sono avuti dei valori un pò più irregolari e cioè, rispettivamente mgr. 0,91 - 0,98 - 0,95 - 0,95. La discesa della glicemia da mgr. 0,94 a mgr. 0,93 nell'ultimo periodo di trattamento non ci pare possa essere di un qualche significato trattandosi di una variazione troppo piccola.

Il *glicogeno epatico* è risultato, in tutti gli animali trattati, decisamente inferiore a quello dei controlli, anzi in alcuni casi esso è apparso del tutto mancante. Se si volesse segnare con dei + e con 0 la quantità di glicogeno riscontrata nei vari casi, dovremmo dire che mentre nei

controlli, tranne un caso ove vi sono ++, in tutti gli altri animali oscilla da +++ a +++++; negli animali trattati viceversa in 5 casi si ha 0, in 2 casi quasi 0 e nei rimanenti animali si hanno oscillazioni da + a +++ un pò abbondanti.

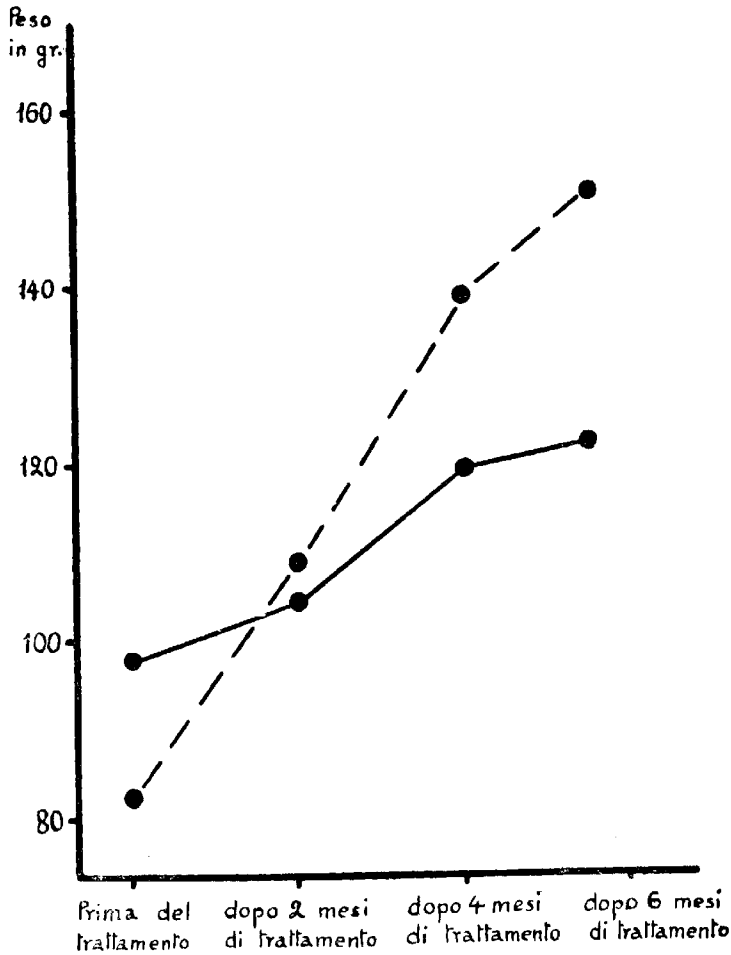


FIG. 2.

Curva di accrescimento corporeo dei ratti controllo (linea tratteggiata) e dei ratti trattati con folliculina (linea continua).

Mentre dunque, secondo le vedute di Bomskov, inibendo l'ormone dell'accrescimento si sarebbe dovuto ottenere anche diminuzione della glicemia ed aumento del glicogeno epatico, i risultati sperimentali da noi conseguiti sono stati al contrario completamente opposti, poichè la glicemia è rimasta assolutamente indifferente ed il contenuto di glicogeno nel fegato è risultato diminuito. Certo anzichè esaminare semplicemente la glicemia degli animali sarebbe stato opportuno condurre le indagini con lo studio delle curve glicemiche da carico, ma l'esiguità del numero degli animali rimasti e il timore di perderli sottoponendoli a queste prove ci hanno vietato di eseguirle. Ora è vero che è oltremodo difficile modificare in meno il tasso glicemico, e quindi ai valori delle glicemie considerati da soli può anche non essere dato un grande significato, ma vi è d'altra parte il comportamento del glicogeno epatico che è senza dubbio un dato di grande importanza. A tale proposito anzi vanno ricordate le esperienze di ANSELMINO e LOTZ (1941), i quali hanno potuto dimostrare, proprio in base alle modificazioni del glicogeno epatico, una diversità di azione dell'ormone diabetogeno preipofisario e dei vari estratti di timo sperimentati.

Oltre al comportamento del tasso glicemico e del glicogeno epatico, abbiamo studiato istologicamente anche il timo ed il pancreas endocrino.

A carico del timo abbiamo trovato che nei ratti trattati esso risultava macroscopicamente più piccolo di quello dei controlli normali ed all'esame istologico esso appariva (nei ratti trattati in confronto ai controlli normali) assai povero di strutture follicolari, con timolinfociti ridotti, con stroma assai ricco e con corpuscoli di Hassal un pò più numerosi. Oltre a ciò, in circa metà dei casi, si sono notate delle piccole emorragie. Si è avuto, in altre parole, un quadro assolutamente ravvicinabile a quello dell'atrofia sclerotica precoce. Anche questo fatto, messo in rapporto con la diminuzione del glicogeno epatico da noi riscontrata negli animali trattati, è in netto contrasto con l'ipotesi di Bomskov. Infatti secondo le vedute di quest'Autore l'ormone diabetogeno ipofisario sarebbe un ormone timotropo ed il timo a sua volta produrrebbe un ormone capace di dare diminuzione del glicogeno epatico, iperglicemia, glicosuria. Ora se così fosse l'atrofia del timo, e quindi la diminuzione o la scomparsa del suo ormone, dovrebbe indurre un aumento del glicogeno epatico e non una diminuzione come noi abbiamo osservato. Contro le stesse vedute di Bomskov parlano anche le osservazioni di ANSELMINO e LOTZ (1941), i quali hanno ottenuto con la somministrazione di estratto acetoneico di timo, anzichè una diminuzione, un aumento del glicogeno epatico proporzionale alle dosi di estratto somministrate.

Nel *pancreas* abbiamo trovato un aumento in grandezza ed in numero delle isole di Langerhans. Questo fatto è veramente singolare e non può essere facilmente spiegato; si possono solo fare delle congetture, ad esempio quella che tale ipertrofia esprima una reazione susseguente ad una disturbata funzione di ormoni antagonisti glicoregolatori, oppure che essa sia espressione di un sinergismo funzionale (ammesso da MESSINI, 1932) fra timo e *pancreas* endocrino.

Ma lasciando da parte le ipotesi e restando ai soli fatti osservati una conclusione si impone: *quando con la follicolina si determina un'iperplasia dell'ipofisi viene paralizzata la secrezione dell'ormone dell'accrescimento e contemporaneamente compaiono turbe della glicoregolazione sia funzionali (diminuzione del glicogeno epatico) che anatomiche (iperplasia delle isole di Langerhans e processi regressivi del timo, considerato un organo glicoregolatore).* Sembra dunque che la paralisi della secrezione dell'ormone della crescita si accompagni ad un disturbo della funzione glicoregolatrice ipofisaria. *Qualunque sia la natura di questo disturbo della glicoregolazione si può tuttavia escludere che esso dipenda dall'identità dell'ormone diabetogeno con quello della crescita.* Le nostre esperienze non consentono tale ammissione, perchè pur avendo fatto scomparire l'ormone della crescita non si sono avute le conseguenze della scomparsa dell'ormone diabetogeno, ma anzi l'opposto. *Bisogna quindi pensare che nell'ipofisi l'ormone della crescita e quello glicoregolatore siano tra loro strettamente connessi pur essendo due ormoni differenti.*

RIASSUNTO. — Contrariamente a quanto si poteva presumere in base all'ipotesi di BOMSKOV sull'identità dell'ormone ipofisario dell'accrescimento e di quello diabetogeno, gli AA. hanno dimostrato che l'inibizione dell'ormone della crescita non si accompagna ad inibizione dell'ormone diabetogeno, mentre si ha viceversa un disturbo della funzione glicoregolatrice ipofisaria. Questo fatto induce gli AA. a pensare che nell'ipofisi l'ormone della crescita e quello glicoregolatore siano tra loro strettamente connessi pur essendo due ormoni differenti.

BIBLIOGRAFIA

ANSELMINO e LOTZ, « Klin. Wschr. », 20, 1185, 1941.

BOMSKOV e SLADOVIC, « Dtsch. z. Chir. », 253, 563, 1940.

— « D. Med. Wschr. », 22, 589, 1940.

BOMSKOV e STEIN, « Z. Klin. Med. », 139, 96, 1941.

KORENCHEVSKY e DENNISON, « Biochem. Sour. », 28, 1426, 1934.

MESSINI, « Boll. R. Acc. Med. di Roma », 58, 319, 1932.

SPENCER, D'AMOUR e GUSTAVSON, « Am. Sour., Anat. », 1, 129, 1932.

— « Proc. Soc. Exp. Biol. », 28, 500, 1931.

ZONDEK, « Lancet », 2, 842, 1936.

348776

