

La Clinica

DIRETTORI:**PROF. ANTONIO GASBARRINI**DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
PADÓVA**PROF. RAFFAELE PAOLUCCI**DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA**REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS****REDATTORI PER LA MEDICINA**

G. BASSI e G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI e E. RUGGIERI

**SEGRETARIO DI REDAZIONE
E. BERNABEO****ANNO QUINTO
1939***Mine B
OK
12***Correlazioni funzionali tra tiroide
e pancreas.****(Ricerche sperimentali).****DOTT. SANTE CAMINITI****L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA**

Correlazioni funzionali tra tiroide e pancreas.

(Ricerche sperimentali).

DO^TT. SANTE CAMINITI



Con lo studio correlazionistico, sempre più approfondito, delle varie ghiandole a secrezione interna, la questione della reciprocità dei rapporti funzionali tra tiroide e pancreas, inserita nel quadro del metabolismo carboidratico, non è ancora molto chiara, nonostante sia stata obbiettivo di ricerche e di pubblicazioni da parte di numerosi Autori.

Già nel 1867 DUMONTPALLIER richiamò l'attenzione sulla frequente associazione del gozzo esoftalmico col diabete mellito ed espresse l'opinione che la constatazione non era fortuita, ma che doveva esistere un nesso di reciproca azione tra le due ghiandole. Da allora la frequenza di associazione delle due malattie è stata confermata da parecchi AA. col conforto di varie statistiche; però non sono mancate le divergenze interpretative nella spiegazione dell'intimo significato di tale associazione. Recentemente l'argomento è stato ripreso con maggiore insistenza e studiato, clinicamente e sperimentalmente, dal punto di vista biochimico e da quello istologico.

ANDERSON in 25 casi di gozzo esoftalmico trovò in tutti glicosuria (con dieta normale) e una curva glicemica più alta e più prolungata che in soggetti normali. Anche nell'ipertiroidismo semplice JOHN, JOSLIN e LAHEY e lo stesso ANDERSON trovarono glicosuria e iperglicemia in una percentua-

le abbastanza alta, e notarono inoltre un abbassamento della tolleranza ai carboidrati. Però LEVI, della scuola di ZOIA, studiando le varie curve glicemiche (previa introduzione di insulina-glucosio, insulina sola, glucosio solo) nei diabetici e negli ipertiroidici, giunse alla conclusione che, a differenza di quanto avviene nei diabetici, il metabolismo dei carboidrati non è alterato negli stati di ipertiroidismo.

WILDER, FOSTER e PEMBERTON in un caso di diabete grave senza ipertiroidismo ottennero con la tiroidectomia totale un miglioramento del diabete e un aumento della tolleranza per i carboidrati. Agli stessi risultati arrivarono RUDY, BUMGART e BERLIN in un altro caso di diabete grave. Questi Autori giungono alla conclusione che nei diabetici gravi, che non si lasciano influenzare dall'insulina, è consigliabile la tiroidectomia totale, combattendo poi i disturbi da atiroidismo con somministrazione di tiroide a piccole dosi.

Sperimentalmente venne osservato che in animali diabetizzati mediante l'estirpazione del pancreas si aveva la scomparsa della glicosuria dopo tiroidectomia (LORAND, EPPINGER, FALTA e RUDINGER, MAC CALLUM). Però YRIAT recentemente non confermò questi risultati.

MEYTHALER e MANN in conigli operati di tiroidectomia constatarono una diminuita

tolleranza dell'organismo per i carboidrati, oltre a ciò rilevarono che ad iniezioni di piccole dosi di insulina susseguiva una notevole e prolungata ipoglicemia, che gli AA. attribuiscono alla mancanza dell'azione contro-regolatrice dell'apparato surrenale.

Sembra che l'alterazione del metabolismo carboidratico nell'ipertiroidismo sia dovuta a insufficienza epatica (YOUMANS e WAERFIELD, WELLER, BEUVER e PEMBERTON). Secondo KRAMER e KRAUSE, PARHON, ROMEIS nell'ipertiroidismo, come anche dopo somministrazione di tiroxina, si ha una aumentata scarica di glicogeno dal fegato. Essi infatti dimostrarono che la somministrazione di 0,057 mgr. di tiroxina producono una riduzione notevole del glicogeno epatico e una dose doppia la scomparsa completa di esso. La spiegazione di ciò si ha nel fatto che un maggior quantitativo dell'ormone tiroideo circolante provoca, per effetto del metabolismo aumentato, un aumento di tutte le ossidazioni e quindi anche della saccarificazione del glicogeno: siccome la tiroide e il surrene sono organi in stretta correlazione funzionale in dipendenza del sistema nervoso simpatico, l'iperfunzione della tiroide provoca una mobilitazione aumentata di adrenalina, la quale determina un'abnorme liberazione di glicogeno dal fegato. In altri termini nei basedowiani e negli ipertiroidi vi sarebbe una mancanza o una diminuzione del glicogeno epatico (KRAMER). Secondo MEYTHALER e MANN si spiegherebbe così la suscettibilità degli ipertiroidi all'insulina introdotta, in quanto verrebbe a mancare l'azione contro-regolatrice dell'adrenalina per deficienza di glicogeno nel fegato. Può darsi però che non sia estranea l'azione concomitante del lobo anteriore dell'ipofisi per l'effetto adrenalino sulla glicogenolisi epatica, poichè COPE e MERKS ottennero la medesima ipersensibilità insulinica dopo ipofisectomia.

Osservazioni apparentemente differenti riferirono WOMACK e COLE, i quali notarono la esistenza di ipoglicemia in alcuni basedowiani. Particolarmente interessante è la descrizione da essi fatta di un caso di ipoglicemia marcata con irregolarità della curva glicemica in un soggetto affetto da grave morbo di Basedow, nel quale sospettando una lesione (?) del pancreas praticarono una resezione della coda e di parte del corpo (che istologicamente risultò normale anche dal punto di vista del numero e della grandezza delle isole di L.), ottenendo una normalizzazione definitiva del tasso glicemico e del metabolismo basale e una diminuzione dell'esoftalmo e del volume della tiroide. Per l'interpretazione di tali fatti, in apparenza discordanti con i precedenti, gli AA. sono favorevoli ad attribuire l'ipoglicemia ad insufficienza surrenale, nel qual caso la tiroide può compensare questa deficienza aumentando la sua attività funzionale, per cui la tiroidectomia in tale contingenza sarebbe controindicata.

FALTA nondimeno ritiene che nel m. di Basedow con diabete mellito esista un'alterazione dell'apparato insulare del pancreas. Inoltre secondo ARON la tiroide sarebbe capace di stimolare l'attività endocrina del pancreas.

Non mancano pertanto risultati interessanti di ricerche condotte sullo studio istologico delle ghiandole in questione, in relazione ai loro rapporti funzionali. KONEWSKAJA, KURIYAMA e HARRING dimostrarono dopo tiroidectomia un'evidente iperplasia delle cellule insulari del pancreas, e invece notarono degenerazione e atrofia delle stesse dopo la somministrazione di notevole quantità di tiroide. A risultati identici pervennero GLASER, FLORENTIN e WATRIN dopo somministrazione di tiroxina. Però CAMERON somministrando agli animali tiroide secca ottenne « un'ipertrofia del tessuto insulare del pancreas », mentre KOJIMA nelle stesse condizioni di esperimento non ri-

scoprì alcuna modificazione delle isole di L.

A risultati più chiari di antagonismo morfologico e funzionale dei due organi in questione si è giunti con l'osservazione del comportamento della tiroide in caso di insufficienza endocrina pancreatica. Infatti KRAUS trovò un'ipertrofia della tiroide nei diabetici, e nei preparati istologici del pancreas dei basedowiani egli notò il medesimo aspetto morfologico di quelli del pancreas dei diabetici. Alle stesse conclusioni giunsero LORAND e successivamente LICINI, i quali con l'estirpazione del pancreas negli animali ottennero ipertrofia della tiroide. SIMNITZKY e KOMENDANTOWA più recentemente studiarono il comportamento istologico della tiroide in seguito ad iniezioni di insulina e poterono dimostrare di aver ottenuto modificazioni regressive rapportabili a ipofunzione della ghiandola.

Da quanto abbiamo sommariamente esposto, la questione delle correlazioni funzionali tra tiroide e pancreas non è ancora molto chiara. Perciò abbiamo ritenuto opportuno di riprendere lo studio dell'argomento conducendo ricerche sperimentali comparativamente sulla tiroide e sul pancreas, allo scopo di portare un contributo alla chiarificazione dei rapporti funzionali esistenti tra i due organi a secrezione interna.

RICERCHE SPERIMENTALI

Come animale da esperimento abbiamo adoperato conigli maschi della stessa razza, del peso di kg. 3 circa e approssimativamente della medesima età.

Le ricerche sono state divise in 4 gruppi: In una prima serie di tre conigli è stato somministrato per una durata di tempo varia estratto di pancreas disinsulinizzato; in una seconda serie di 10 conigli è stato condotto il trattamento insulinico a dosi differenti; un terzo gruppo di 4 conigli è stato

sottoposto a intervento sul pancreas, e precisamente in due è stata praticata la semplice legatura dei dotti pancreatici e negli altri due la legatura in massa della ghiandola e l'asportazione della porzione caudale della stessa, e infine un quarto gruppo di tre conigli è stato sottoposto a tiroidectomia. Ad ogni gruppo veniva aggiunto un animale come controllo. Tutti gli animali sono stati tenuti ad un identico regime di vitto, temperatura, ambiente, ecc. Gli animali venivano uccisi per dissanguamento. Le ghiandole sono state fissate in liquido di Zenker ed i preparati sono stati colorati con ematossilina-eosina o con ematossilina ferrica.

PROTOCOLLO DEGLI ESPERIMENTI

I Gruppo: Conigli trattati con estratto di pancreas disinsulinizzato.

ESPERIENZA A. - Coniglio maschio, del peso di kg. 2,900.

Inizio del trattamento 12-12-1937. Viene praticata una iniezione giornaliera di cc. 1,5 di estratto di pancreas disinsulinizzato. Durata del trattamento: giorni 40.

Si sacrifica l'animale il 22-1-38. All'esame autopsico non si nota nulla d'importante. Si preleva la tiroide ed il pancreas per esame istologico.

Esame istologico della tiroide (fig. 1): Il reperto microscopico della ghiandola è normale, in quanto che i follicoli sono di forma sferica od ovalare e di grandezza diversa, con un diametro che varia fra i 40 μ ed i 70 μ ; se ne trovano anche di più piccoli fino al diametro di 25 μ . Le cellule delle pareti follicolari sono ad epitelo monostratificato cubico o cilindrico piuttosto basso con protoplasma omogeneo granuloso e nuclei rotondi a rete cromatinica rada. I follicoli più grandi hanno cellule di rivestimento più basse con nuclei spesso ovalari, nei quali è visibile una rete cromatinica più compatta. Le cavità follicolari sono più o meno ripiene di sostanza colloide. Il colloide è visibile anche nel protoplasma di alcune cellule sotto forma di fini granuli. Esiste poi uno scarso tessuto connettivo interfollicolare, dove si possono vedere i vasi e i nervi.

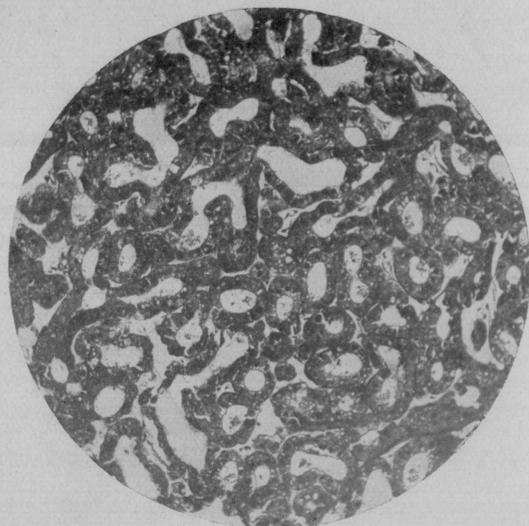


Fig. 1 - Oc. 4, Obb. 4 — Tiroide normale.

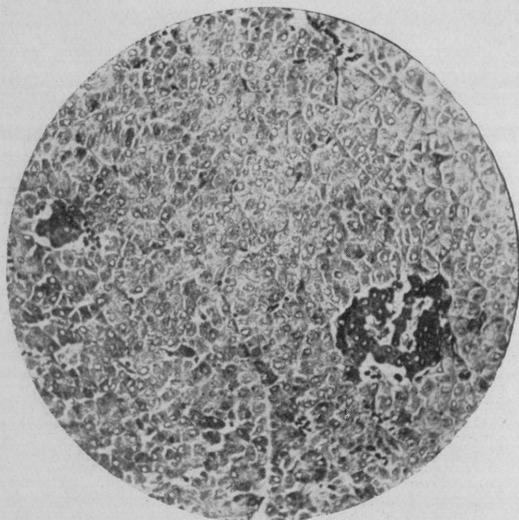


Fig. 2 - Oc. 4, Obb. 4 — Pancreas: Normale distribuzione degli acini. Cellule acinose leggermente ingrandite a nucleo basale ben colorato. Si vedono due isole di L., di cui una abbastanza grande, a normale costituzione istologica.

Esame istologico del pancreas: La distribuzione degli acini è regolare. Gli acini appaiono formati da cellule rigonfie, a protoplasma omogeneo e nucleo basale. Il tessuto connettivo perighiandolare, perilobulare e periacinoso non è aumentato. Le isole di Langerhans sono in discreto numero e di grandezza varia, a costituzione istologica normale.

ESPERIENZA B. - Coniglio maschio, del peso di kg. 3,150.

Inizio del trattamento 12-XII-1937. Si praticano due iniezioni giornaliere di cc. 1,5 cad. di estratto di pancreas disinsulinizzato. Durata del trattamento: giorni 15.

L'animale viene sacrificato il 29-12-37. All'esame autopsico non vi è nulla di rilevante.

Esame istologico della tiroide: Come nell'esperienza precedente, il reperto è identico a quello della tiroide del coniglio normale di controllo.

Esame istologico del pancreas: Le cellule degli acini sono piuttosto grandi con protoplasma uniformemente colorato. I lumi alveolari appaiono rimpiccioliti per lo sviluppo delle cellule limitanti. Il tessuto connettivo è piuttosto scarso. Si vedono numerose isole di L. di forma e grandezza variabili, con cellule di aspetto normale.

ESPERIENZA C. - Coniglio maschio, del peso di kg. 3,050.

Inizio del trattamento il 12-XII-37. Si praticano due iniezioni al giorno di cc. 1,5 cad. di estratto di pancreas disinsulinizzato per 30 giorni consecutivi.

Si sacrifica il coniglio il 12-I-38. *Reperto necroscopico* indifferente.

Esame istologico della tiroide: Come nei due precedenti animali non si notano modificazioni cellulari da far supporre alterazioni palesi di funzione. I follicoli sono di grandezza varia, alcuni ripieni di colloide, altri vuoti, con cellule epiteliali cubiche, di altezza normale, a protoplasma omogeneo e nucleo centrale rotondo, ben colorabile.

Esame istologico del pancreas (fig. 2): Gli acini appaiono formati da cellule ingrandite, a protoplasma omogeneo e nucleo basale ben colorato. Il connettivo periacinoso è scarso. Si osservano numerose isole di L., alcune molto grandi, di normale morfologia cellulare.

I risultati di queste tre esperienze non presentano differenze sostanziali, sia a carico della tiroide che del pancreas. Nel complesso però si ha l'impressione che il trattamento con estratto di pancreas disinsulinizzato, mentre non apporta alcuna modificazione nella ghiandola tiroide, stimoli l'attività funzionale sia del tessuto aci-

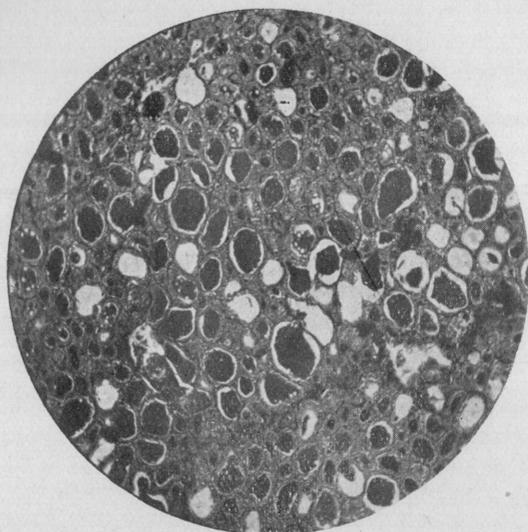


Fig. 3 - Oc. 4, Obb. 4 — Tiroide con follicoli in prevalenza dilatati, ripieni di colloide, con epitelio di rivestimento appiattito.

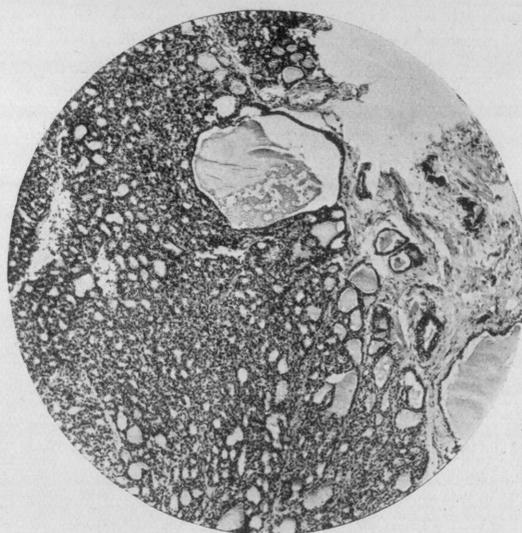


Fig. 4 - Oc. 4, Obb. 2 — Tiroide; Si vedono due follicoli molto dilatati con cellule epiteliali appiattite.

noso che del tessuto insulare del pancreas. Questo carattere di maggiore funzione sembra più evidente nel primo e nel terzo animale, dove abbiamo notato accanto a un maggiore sviluppo dell'apparato insulare, la presenza di cellule acinose rigonfie ben differenziate, con protoplasma omogeneo e nucleo basale, a colorazione uniforme.

II Gruppo: Conigli trattati con insulina.

Il coniglio tollera bene fino a 10 U. C. di insulina introdotta per via parenterale in una sola volta: una dose superiore può determinare la morte dell'animale in breve tempo. Non abbiamo quindi oltrepassata la dose singola di 5 U. C. e quella giornaliera di 12 U. C.

In questo esperimento sono stati adoperati 10 conigli, oltre ai controlli.

Ai primi due animali venivano somministrate 10 U. C. di insulina al giorno in due volte, ad altre due 12 U. C. al giorno in 3 volte. Questi 4 animali sono stati sacrificati dopo 10 giorni di trattamento. Altri 4 conigli sono stati trattati con insulina alla dose di 9-10 U. C. al giorno divisa in tre volte: due di essi sono stati sacrificati dopo 20 giorni e gli altri due dopo 30 giorni di trattamento. Infine due animali, trattati per 22 giorni con insulina alla dose di 10 U. C. *pro die* in due volte, sono stati uccisi dopo 15 giorni dall'ultima iniezione.

ESPERIENZA A. - Nei seguenti due conigli sono state iniettate complessivamente 100 U. C. di insulina.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 2,950.

Inizio del trattamento 2-I-1938. Insulina iniettata: 10 U. C. *pro die* in due volte per 10 giorni.

L'animale viene sacrificato il 13-I-38. Non vi è nulla di speciale all'*esame autoptico*.

Esame istologico della tiroide: Reperto di ghiandola normale. I follicoli sono di grandezza pressochè uguale, ben distinti l'uno dall'altro, tappezzati da cellule cubiche, alcuni ripieni di colloide, altri vuoti.

Esame istologico del pancreas: Si ha un reperto normale, identico a quello dell'animale controllo.

Coniglio N. 2, maschio, del peso di kg. 3,200.

Si inizia il trattamento il 2-I-1938. Introduzione di 10 U. C. di insulina *pro die* in due volte. Durata del trattamento: giorni 10.

Si sacrifica l'animale il giorno 13-I-38. *Reperto necroscopico*: indifferente.

Esame istologico della tiroide (fig. 3): Si nota in prevalenza una modica dilatazione dei follicoli, che sono ripieni di colloide e presentano la corona epiteliale formata di cellule leggermente appiattite con protoplasma normale e nuclei un po' schiacciati.

Esame istologico del pancreas: La ghiandola è normale sia riguardo al tessuto acinoso che a quello insulare, come nell'animale precedente.

Riassumendo, in questi due animali non si è notata modificazione alcuna a carico del pancreas. Nel primo coniglio la tiroide era normale, mentre nel secondo si è osservato un lieve rallentamento dell'attività secretiva della ghiandola e un ristagno del secreto colloidale, desumibile dalla modica dilatazione dei follicoli e dall'appiattimento della parete epiteliale.

ESPERIENZA B. - Nei due conigli di questa esperienza sono state iniettate complessivamente 120 U. C. di insulina.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 2,950. Inizio del trattamento 15-I-1938. Insulina iniettata: 12 U. C. *pro die* in due volte per 10 giorni.

Si sacrifica l'animale il 26-I-38. All'*esame autopsico* non vi è nulla di speciale.

Esame istologico della tiroide (fig. 4): Si osserva in prevalenza follicoli ampi (alcuni hanno il diametro fino a 180 μ), ripieni di colloide con epitelio piatto. Le cellule della parete follicolare hanno protoplasma ridotto, scarsamente colorato, ma mantengono una netta differenziazione. I nuclei sono ovalari e intensamente colorati. Il tessuto interfollicolare è ridotto. Qua e là si vedono zone di iperemia.

Esame istologico del pancreas: Si ha nell'insieme un reperto di ghiandola normale, però in alcuni punti si nota rigonfiamento torbido delle cellule e dilatazione marcata dei dotti escretori con cellule centro-acinose grandi e rigonfie. Le isole sono normali come numero, grandezza e costituzione cellulare.

Coniglio N. 2, di sesso maschile, del peso di kg. 3,025.

Inizio del trattamento 15-I-1938. Si inietta 12 U. C. di insulina *pro die* in due volte. Durata del trattamento: giorni 10.

L'animale viene sacrificato il 26-I-38. L'*autopsia* non dimostra fatti salienti.

Esame istologico della tiroide: Il quadro istologico di questa ghiandola può essere riportato a quello della tiroide dell'animale precedente. Si osservano infatti follicoli piuttosto grandi e cellule epiteliali appiattite con nucleo leggermente allungato.

Esame istologico del pancreas: Il reperto è normale, sia a carico del tessuto acinoso che di quello insulare.

Negli animali di questa esperienza non si è notata alterazione del tessuto endocrino del pan-

creas, mentre nella tiroide è da rilevare una dilatazione follicolare con aumento della sostanza colloidale, pur mantenendo le cellule epiteliali la struttura pressochè normale. Ciò starebbe ad indicare, secondo le comuni opinioni interpretative, che l'attività funzionale della ghiandola tiroide è rallentata.

ESPERIENZA C. - Nei due conigli di questa esperienza l'insulina iniettata è stata complessivamente di 200 U. C.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 2,950. Si inizia il trattamento il 10-I-1938, iniettando per 20 giorni consecutivi 10 U. C. di insulina al giorno in tre volte.

Si uccide l'animale il 31-I-38. Nulla di speciale all'*esame autopsico*.

Esame istologico della tiroide: Si vedono prevalentemente follicoli grandi, alcuni molto grandi, e ripieni di sostanza colloide, che in alcuni punti appare retratta. Le cavità, di forma rotondeggiante, sono tappezzate da epitelio cubico appiattito, in alcuni punti desquamato e scarsamente colorato. I nuclei sono piccoli e alcuni schiacciati. I vasi sono ben riempiti di sangue. Il tessuto interstiziale è ridotto, cosicchè i follicoli appaiono come ravvicinati.

Esame istologico del pancreas (fig. 5): Il tessuto acinoso è ben funzionante per l'esistenza di cellule grandi, rigonfie, a protoplasma uniformemente colorato e nucleo basale. Si vedono numerose e grandi isole di L. a struttura normale. I dotti escretori sono dilatati.

Coniglio N. 2, di sesso maschile, del peso di kg. 3,100.

Inizio del trattamento 10-I-1938. Modalità e durata del trattamento come nel precedente coniglio: iniezioni di 10 U. C. di insulina al giorno per 20 giorni.

L'animale viene sacrificato il 31-I-38. L'*autopsia* risulta negativa per fatti degni di rilievo.

Esame istologico della tiroide: Come nella tiroide dell'animale precedente, si vedono follicoli ampi, con cellule epiteliali appiattite e in parte desquamate. Il tessuto interfollicolare è molto ridotto. Il colloide ristagna nelle cavità follicolari.

Esame istologico del pancreas: In questo quadro istologico, al pari di ciò che si è visto nel coniglio precedente, si rilevano note di iperfunzionamento, sia a carico del tessuto acinoso che delle isole, che sono grandi e numerose. I dotti escretori sono ampi, normali, rivestiti dallo strato di cellule epiteliali cilindriche.



Fig. 5 - Oc. 4, Obb. 2 — Pancreas con tessuto acinoso ben funzionante e numerose isole di L. Dilatazione dei dotti.

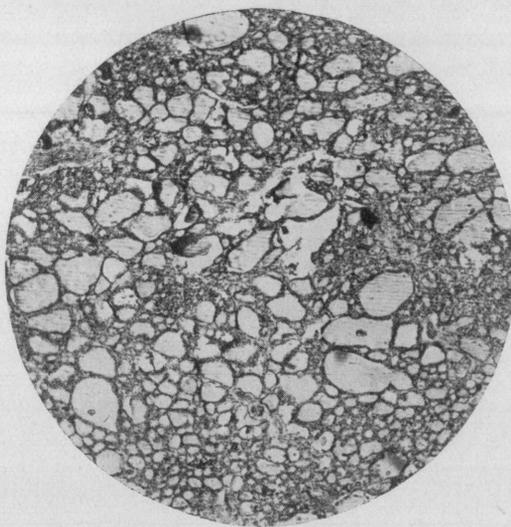


Fig. 6 - Oc. 4, Obb. 2 — Tiroide con notevole irregolarità nella grandezza dei follicoli, che sono in massima parte vuoti di colloide e hanno la corona epiteliale sottile. In alcuni punti si vedono accumuli di cellule disposte senza ordine anatomico.

In questa esperienza (C), oltre a una maggiore attività della ghiandola pancreatica in toto, è da notare nei confronti della tiroide una dilatazione dei follicoli con appiattimento dell'epitelio e ristagno di colloide, in un grado più marcato che nell'esperienza precedente (B).

ESPERIENZA D. - Nei due conigli di questa esperienza l'insulina iniettata è stata complessivamente di 300 U. C.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 3,050.

Inizio del trattamento 28-I-1938. Insulina introdotta: 10 U. C. al giorno in tre volte. Durata del trattamento: giorni 30.

Si sacrifica l'animale il 28-2-38. All'autopsia si nota la presenza di scarse aderenze lasse tra il pancreas e la parete posteriore dello stomaco.

Esame istologico della tiroide (fig. 6): Si nota irregolarità marcata nella grandezza dei follicoli, dei quali alcuni sono molto dilatati con scarso colloide, altri vuoti. Le cellule di rivestimento sono in alcuni punti appiattite, in altri punti appaiono poco o nulla secernenti, data l'assenza di colloide nei follicoli. In qualche punto i follicoli stessi hanno perduto la loro normale fisionomia e ogni segno di demarcazione tra di essi, in modo da apparire quasi come gruppi irregolari di cellule. Il protoplasma di queste è irregolarmente colorato ed in parte desquamato. In alcune zone la ghiandola appare normale.

Esame istologico del pancreas: Il tessuto acinoso e periacinoso è normale. Si notano isolotti di L. piuttosto ristretti e rari con costituzione cellulare normale.

Coniglio N. 2, maschio, del peso di kg. 3.

Inizio del trattamento 28-I-1938. Si inietta 10 U. C. di insulina al giorno in tre volte per 30 giorni consecutivi.

Si sacrifica l'animale il 28-2-38. *Reperto autotipico* indifferente.

Esame istologico della tiroide (figg. 7 e 8): Si osserva notevole aumento del connettivo perifollicolare, che in alcuni punti è fortemente ispessito. I follicoli appaiono in alcune zone a cellule normali, cubiche, a nucleo ben colorato, in altre si osserva dilatazione dei follicoli con notevole secrezione di colloide e cellule appiattite; in altri punti ancora si assiste a una specie di strozzamento dei follicoli da parte del connettivo e si osserva la degenerazione vacuolare del protoplasma dell'epitelio, che in alcuni punti giunge fino alla distruzione delle cellule.

Esame istologico del pancreas: Si vedono scarse isole di grandezza varia per lo più piccole, di regolare costituzione citologica. Il tessuto acinoso è normale.

In questa esperienza si è osservato una diminuzione in numero e in grandezza delle isole di Langerhans. Nella tiroide si sono notati segni

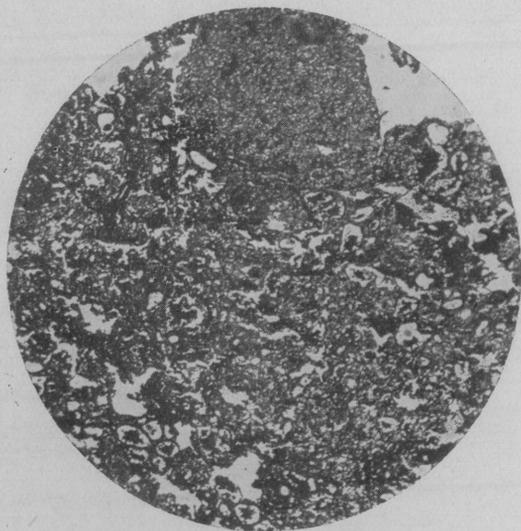


Fig. 7 - Oc. 4, Obb. 2 — Tiroide con aumento del connettivo perifollicolare, che in alcuni punti strozza i follicoli.

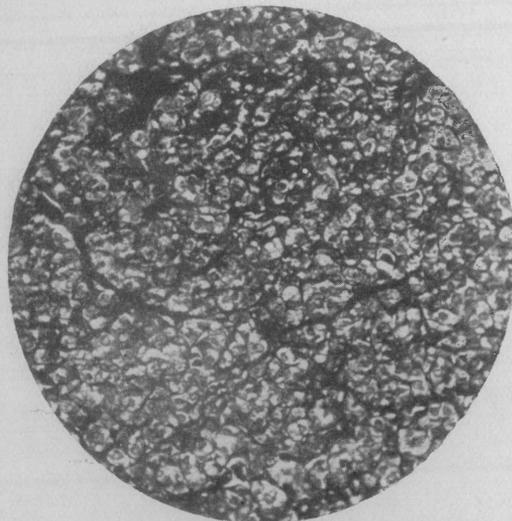


Fig. 8 - Oc. 4, Obb. 6 — Una zona della precedente figura a più forte ingrandimento, dove si vede oltre all'aumento del connettivo la degenerazione vacuolare del protoplasma cellulare.

di diminuzione funzionale e alterazioni degenerative delle cellule. Infatti nel primo animale la ghiandola appariva formata da follicoli di diversa grandezza, ma contenenti poco o niente sostanza colloidale e alterati nella loro forma e fisionomia, con cellule epiteliali più basse della norma a distribuzione disordinata e protoplasma desquamato. Anche nella tiroide del secondo animale si avevano chiari segni di ipofunzione ghiandolare, caratterizzati specialmente da irregolarità dei follicoli, dall'alterazione degenerativa delle cellule dell'epitelio, da un aumento del tessuto connettivo interfollicolare, che in alcuni punti sembrava quasi strozzasse i follicoli, e dalla scarsità del colloide.

ESPERIENZA E. - Nei due conigli di questa esperienza l'insulina iniettata è stata in totale di 220 U. C. Gli animali sono stati sacrificati dopo 15 giorni dall'ultima iniezione.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 2,850.

Inizio del trattamento 2-II-1938. Si inietta 10 U. C. di insulina al giorno in due volte per 22 giorni.

L'animale è sacrificato il giorno 11-III-38. L'*autopsia* non mette in rilievo alcunchè di interessante.

Esame istologico della tiroide: I follicoli sono in alcuni punti ampi, di forma irregolare, con scarsa o assente sostanza colloidale e cellule di

rivestimento irregolari, piuttosto piatte, qualcuna anucleata, mentre in altre zone più estese si presentano ristretti, a epitelio alto, rigonfio, cilindrico o cubico, con rarefazione di colloide. I nuclei delle cellule di questi follicoli in fase di attività funzionante sono grandi e rotondi. Tra i follicoli si vedono cellule epiteliali di nuova formazione.

Esame istologico del pancreas: I tessuti, acirresiduando in alcuni punti dei follicoli grandi con cellule ipofunzionanti e in parte desquamato e insulare, appaiono di forma e aspetto normali. Le cellule acinose sono regolarmente distribuite, a protoplasma omogeneo. Qua e là si vedono grosse cellule centro-acinose, ipercolorate. Le isole sono in buon numero, alcune grandi, a struttura istologica normale.

Coniglio N. 2, di sesso maschile, del peso di kg. 3,100.

Inizio del trattamento 2-II-1938. Iniezione giornaliera di 10 U. C. di insulina per 22 giorni.

L'animale viene sacrificato il giorno 11-III-38. *Reperto autoptico*: negativo.

Esame istologico della tiroide: Il quadro istologico può essere riportato a quello della tiroide dell'animale precedente. Anche qui accanto a follicoli alterati nella forma, nella grandezza e nella costituzione delle cellule in evidente fase regressiva, si vedono in maggioranza follicoli ristretti, contenenti scarso o niente colloide; con cellule epiteliali cilindriche, alte, a protoplasma

granuloso e nuclei rotondi, intensamente colorati.

Esame istologico del pancreas: Reperto di normale costituzione cellulare sia del tessuto acinoso, sia di quello insulare. Le isole sono in numero normali, di grandezza varia, formate da cellule di aspetto normale.

In effetti l'aspetto istologico delle tiroidi di questa esperienza dava l'impressione di una ripresa di attività degli elementi follicolari, pure. Il pancreas di questi animali era normale.

DEDUZIONI DAI PRIMI DUE GRUPPI DI ESPERIMENTI

È opportuno specificare quale significato si possa dare ai reperti istologici degli animali dei primi due gruppi e su quale criterio interpretativo sia da basare il nostro giudizio.

È stato stabilito dai vari AA. (LANGENDORF, BIONDI, ANDERSON, SCHMID, GALEOTTI, SIMNITZKY e KOMENDANTOWA) che nella tiroide esiste una relazione tra l'altezza delle cellule di rivestimento interno dei follicoli e la loro attività funzionale: l'esistenza di cellule cilindriche o cubiche alte, ben differenziate, con protoplasma omogeneo, contenente alle volte qualche gocciolina di colloide, e nuclei grandi e rotondi, situati verso la base delle cellule, è espressione di intensa attività secretoria, mentre il rilievo di epitelio basso, appiattito, con protoplasma irregolare, in parte desquamato, con nuclei piccoli e ovalari e alle volte con l'assenza di netta demarcazione tra cellula e cellula, sta ad indicare che esiste una diminuzione o un'assenza della capacità secretiva di tali elementi epiteliali della ghiandola. Inoltre secondo WEGELIN anche la presenza del colloide ha la sua importanza nell'interpretazione dei fenomeni funzionali, però parallelamente alla fisiologia dell'insieme follicolare: è in relazione cioè all'attività delle cellule formatrici e alla richiesta di esso da parte del-

l'organismo, vale a dire alla velocità di eliminazione. Così in un follicolo ben funzionante trovasi prevalentemente scarsa o assente sostanza colloide accanto alla presenza di cellule epiteliali alte omogenee e ben differenziate, mentre all'opposto in caso di ipofunzione si può notare un aumento del colloide, che ristagna nei follicoli e li dilata, provocando l'appiattimento della corona di cellule epiteliali che circondano e limitano il follicolo. SIMNITZKY e KOMENDANTOWA osservarono nelle loro esperienze che nella diminuita attività secretoria si ha da principio un certo aumento del colloide nei follicoli, che diventano più ampi, e conseguente appiattimento dell'epitelio ghiandolare; in un secondo tempo i follicoli possono vuotarsi del contenuto colloide, pur conservando la loro ampiezza e le caratteristiche cellulari suddette; e infine si può avere un rimpicciolimento dei follicoli, pur mantenendosi le modificazioni regressive degli elementi cellulari.

In base a tali concetti interpretativi, ribaditi per altro da esperienze variamente condotte, cercheremo di dare un significato biologico alle modificazioni rilevate nei preparati istologici delle nostre esperienze.

Dall'insieme di esse possiamo dedurre che il trattamento, anche prolungato, con estratto di pancreas disinsulinizzato non apporta modificazioni apprezzabili alla ghiandola tiroide, mentre nel pancreas la presenza di un aumento del tessuto insulare e di una discreta e costante ipertrofia delle cellule acinose ci fa pensare che l'attività secretoria degli elementi cellulari a funzione esterna ed interna sia aumentata.

Molto interessanti appaiono i risultati ottenuti col trattamento insulinico. Nella tiroide in seguito a somministrazione prolungata di insulina notiamo infatti in un primo tempo (esperienza A) una funzione secretoria dell'organo che può considerarsi normale per i rilievi istologici che non differiscono sostanzialmente da quelli della

ghiandola di animali normali, pur rilevando nel complesso un aumento del colloide nei follicoli, che tendono a dilatarsi, dando così l'impressione di un ritardo di eliminazione dello stesso. Questo quadro di dilatazione follicolare diventa più evidente nei reperti della esperienza B, in cui in relazione alla maggiore dilatazione dei follicoli si osserva un appiattimento della corona di cellule epiteliali della parete follicolare, una diminuzione del tessuto interfollicolare e inoltre un discreto grado di iperemia. La somministrazione più prolungata di insulina (esperienza C) apporta già, oltre a una accentuazione dei caratteri precedenti, una feltratura e una scolorazione del protoplasma di alcune cellule (interpretabili come segno di desquamazione cellulare) con rimpicciolimento dei nuclei, che appaiono come compressi nel senso radiale del follicolo. Nella esperienza D è evidente una diminuzione della funzione secretoria delle cellule tiroidee, in quanto notiamo follicoli di varia grandezza, con scarsa o mancante sostanza colloidale, e cellule epiteliali basse, desquamate, irregolarmente colorate, e ancora un aumento del connettivo interfollicolare, che ha tendenza a strozzare i follicoli.

Sospendendo la somministrazione di insulina, dopo 15 giorni dall'ultima iniezione (esperienza E), assistiamo a una ripresa dell'attività funzionale dei vari elementi tiroidei, caratterizzata dalla prevalenza di follicoli di grandezza normale, o piuttosto piccoli, a cellule epiteliali, ben differenziate, con protoplasma uniformemente colorato, pur non mancando anche follicoli grandi, privi di colloide con cellule piatte e in parte anucleate, in evidente stato afunzionale ed ancora incapaci di una ripresa secretoria.

Riassumendo si può stabilire che col trattamento insulinico si assiste a una progressiva modificazione del quadro istologico della tiroide, che denota in un primo

tempo una diminuzione di eliminazione del secreto e poscia come un arresto di secrezione della maggior parte dell'organo, vale a dire una progressiva insufficienza funzionale. Però se si sospende il trattamento, si assiste a una graduale ripresa del lavoro degli elementi follicolari che anzi in alcune zone appaiono iperfunzionanti.

Cercando di spiegare l'azione inibente esercitata dall'insulina sulla tiroide, bisogna riportarsi all'influenza che esercitano le ghiandole tiroidee e pancreas in funzione antagonista sul metabolismo organico. È noto infatti che la tiroide inibisce, mentre il pancreas favorisce, la scissione ossidativa degli zuccheri e la formazione di glicogeno. Inoltre KUDYANZEWA e altri AA. successivamente osservarono dopo iniezioni di insulina un rallentamento del ricambio azotico e una diminuita eliminazione delle sostanze azotate e della creatinina con l'orina. Se si considera quindi che l'insulina favorisce l'assimilazione degli zuccheri e rallenta la trasformazione dei composti azotati, presumibilmente (anche secondo SIMMITZKY e KOMENDANTOWA) in tali condizioni di iperinsulinismo verrebbe a difettare la richiesta di ormone tiroideo da parte dell'organismo e di conseguenza si avrebbe una diminuzione dell'attività tiroidea. Per questo meccanismo umorale, e non per stimolo diretto o indiretto attraverso l'anteipofisi (RUZICKA), avverrebbe quindi la inibizione funzionale della tiroide in seguito a somministrazione di insulina.

Nei preparati di pancreas degli animali trattati con insulina abbiamo osservato di massima una diminuzione in numero e in grandezza delle isole di Langerhans, che però presentavano una costituzione istologica normale. La scarsità del tessuto insulare però non era costante in tutti gli animali insulinizzati, anzi nei primi animali, sacrificati dopo un tempo limitato di trattamento, le isole apparivano in numero su-



Fig. 9 - Oc. 4, Obb. 6 — Lobulo pancreatico con degenerazione vacuolare delle cellule acinose.

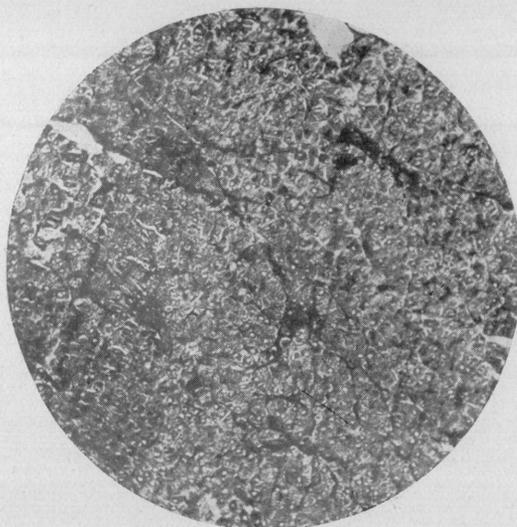


Fig. 10 - Oc. 4, Obb. 4 — Pancreas: Aumento del connettivo intraghiandolare.

periore al normale. L'esperienza E poi mostra che l'apparato endocrino era tornato normale, come numero e grandezza delle isole, dopo la sospensione dell'insulina. In effetti abbiamo ricevuto l'impressione che la somministrazione protratta di insulina inibisce temporaneamente l'apparato insulare del pancreas, il quale però tornerebbe alla sua normale attività dopo la sospensione del farmaco. È opportuno qui precisare che questa opinione da noi prospettata non ha pretesa di rigido assunto, ma è solo un'impressione ricevuta dalla lettura dei numerosi preparati microscopici, pur riconoscendo però che il numero e la grandezza delle isole in condizioni normali possono variare molto da animale ad animale ed anche nelle varie parti dello stesso pancreas.

III Gruppo: Interventi sul pancreas.

Gli animali di questo gruppo sono stati tenuti a dieta povera di idrati di carbonio per tutta la durata dell'esperimento.

ESPERIENZA A. - Legatura dei dotti pancreatici.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 3,500.

Operazione (4-III-1938): Anestesia generale eterea. Laparotomia mediana alta. Sollevato lo stomaco e messo in evidenza il pancreas, si repartano i due sbocchi pancreatici e si legano assieme in seta in vicinanza del duodeno. Nella legatura si comprende inevitabilmente una piccola porzione del parenchima ghiandolare. Sutura a strati della parete.

Nei giorni successivi all'intervento è stata eseguita la ricerca della glicemia, secondo il metodo colorimetrico Krecelius, e della diastasi emourinaria con la prova di Wolgemuth, seguendo le norme esposte da Carpi e Bettoni. I prelievi di sangue venivano sempre fatti con l'animale a digiuno da oltre 8 ore. L'urina adoperata per la ricerca diastatica era quella emessa in vicinanza del prelievo di sangue. È bene ricordare che il metodo Krecelius dà dei valori leggermente più elevati del micrometodo titolometrico di Bang-Cruto: l'aumento si aggira intorno a 10-20 mgr. per litro; siccome si tratta di ricerche comparative, la differenza non costituisce motivo di inesattezza valutativa.

7-3-38: Glicemia: mgr. 120 ‰; Diastasi sanguigna: 13 U.D.; Diastasi urinaria: 50 U.D.

10-3-38: Glicemia: mgr. 130 ‰; Diastasi sanguigna: 20 U. D.; Diastasi urinaria: 100 U. D.

Si sacrifica l'animale il g. 12-3-38 (dopo 8 giorni dall'intervento). All'esame autopsico il pancreas è rigonfio: è visibile il laccio di seta



Fig. 11 - Oc. 4, Obb. 2 — Pancreas: Stroma connettivale denso con aggruppamenti di acini e tubuli irregolari.

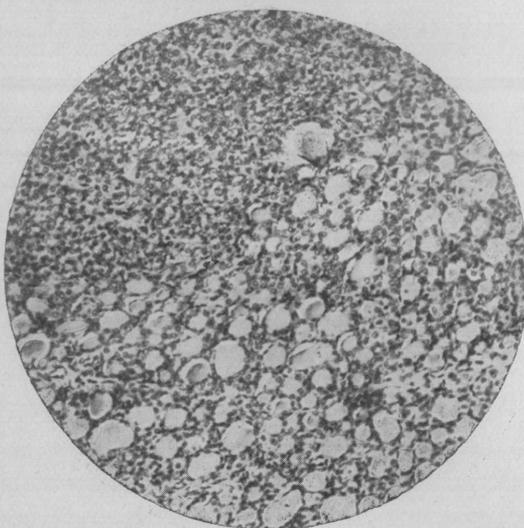


Fig. 12 - Oc. 4, Obb. 2 — Tiroide nella quale una zona è trasformata in ammasso di cellule epiteliali disposte senza ordine.

della legatura. Prelievo del pancreas e della tiroide per esame istologico.

Esame istologico del pancreas (fig. 9 e 10): Si notano di massima discrete alterazioni a carico degli acini, caratterizzate prevalentemente da dilatazione del lume centrale degli acini con più o meno marcato appiattimento delle cellule cubiche limitanti. Il protoplasma di queste si mostra in parte vacuolizzato e irregolarmente colorato, mentre si vedono dei nuclei disgregati e frammentati. Qualche cellula appare senza nucleo. In qualche punto si rileva un rigonfiamento torbido totale massiccio di tutte le cellule acinose, che sono addossate le une contro le altre in modo da far perdere la struttura lobulare. I tubuli collettori sono dilatati con cellule rigonfie. Il tessuto insulare ha normale distribuzione e presenta ottimo stato di conservazione. Si nota inoltre un aumento del connettivo perilobulare e periacinoso. I vasi sono iperemeci con epitelio di rivestimento ben conservato.

L'esame istologico della tiroide presenta un reperto normale: Follicoli più o meno ampi ad epitelio cubico, ripieni in maggioranza di coloidi, e tessuto interfollicolare normale.

Coniglio N. 2, maschio, del peso di kg. 3,200.

4-3-38 - *Operazione*: In anestesia eterea, con taglio laparotomico mediano, si estrinseca il pancreas e si pratica la legatura dei dotti pancreatici in vicinanza del loro sbocco duodenale. Sutura a strati della parete.

Prove emo-urinarie praticate nei giorni seguenti:

7-3-38: Glicemia: mgr. 120 ‰; Diastasi sanguigna: 10 U. D.; Diastasi urinaria: 100 U. D.

10-3-38: Glicemia: mgr. 110 ‰; Diastasi sanguigna: 20 U. D.; Diastasi urinaria: 100 U. D.

12-3-38: Glicemia: mgr. 130 ‰.

14-3-38: Si sacrifica l'animale. *Reperto necroscopico*: Non vi è versamento libero nel cavo peritoneale. Il pancreas appare aumentato di volume ed edematoso. Si distingue il laccio della legatura.

Esame istologico del pancreas: A carico del tessuto acinoso si rilevano le alterazioni rinvenute nel caso precedente. Il tessuto insulare non sembra modificato.

Esame istologico della tiroide: Anche in questo caso non vi sono modificazioni della struttura della ghiandola, che depongano per una funzione alterata.

ESPERIENZA B. - Legatura in massa del pancreas e asportazione della porzione caudale.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 3,400.

15-3-38 - *Operazione*: Narcosi eterea. Laparotomia mediana alta e messa allo scoperto del pancreas. Si pratica una legatura massiva della ghiandola e la resezione della porzione caudale di essa. Sutura della parete a strati.

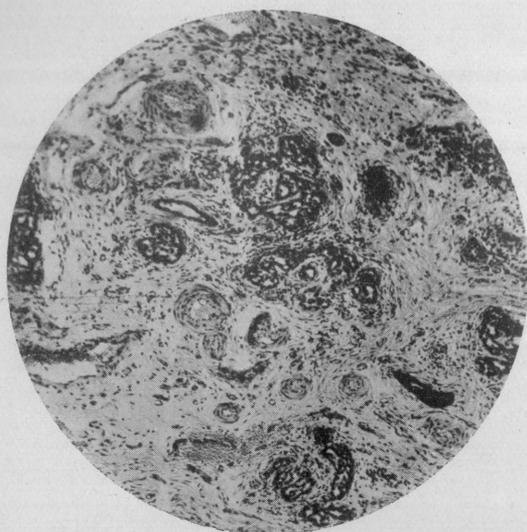
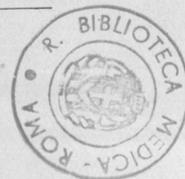


Fig. 13 - Oc. 4, Obb. 4 — Pancreas: Notasi marcata iperplasia dello stroma con accumuli rotondeggianti di elementi cellulari, che ricordano la configurazione acinosa.



Fig. 14 - Oc. 4, Obb. 4 — Un altro punto del preparato della figura precedente, in cui, oltre alle alterazioni descritte, si nota la dilatazione dei dotti pancreatici.

17-3-38: Glicemia: mgr. 150 ‰; Diastasi sanguigna: 13 U.D.; Diastasi urinaria: 50 U.D.

18-3-38: Glicemia: mgr. 180 ‰.

22-3-38: Glicemia: mgr. 210 ‰; Diastasi sanguigna: 20 U. D.; Diastasi urinaria: 100 U. D.

3-4-38: Si sacrifica l'animale. All'esame autopsico si nota la presenza di aderenze lasse tra la parte posteriore dello stomaco e il pancreas residuo, in cui qua e là si nota qualche piccola zona emorragica.

Esame istologico del pancreas (fig. 11): Si rilevano cenni di degenerazione vacuolare a zone e aumento del connettivo di sostegno. In alcune zone si nota in mezzo al tessuto connettivo più o meno denso aggruppamenti di cellule epiteliali, che hanno la tendenza di formare degli acini e dei tubuli irregolari. Esse però hanno il protoplasma poco distinto e i nuclei un po' deformi e a colorazione irregolare. In alcune zone si notano anche residui dei tubuli collettori, molto dilatati con cellule rigonfie, in alcuni punti quasi formanti dei sincizi oppure disposti a palizzata con nucleo basale. I capillari sanguigni sono dilatati e ripieni di sangue. Qua e là vi è qualche emorragia interstiziale. I fatti regressivi, notati a carico del tessuto ghiandolare a secrezione esterna, non si estendono al tessuto insulare, poichè in mezzo alle alterazioni descritte si osservano isolotti di L. in ottimo stato

di conservazione, sebbene essi siano in numero scarso e di dimensioni piuttosto modeste.

Esame istologico della tiroide (fig. 12): Si osservano in prevalenza follicoli ristretti, con cellule epiteliali alte, a protoplasma rigonfio omogeneo ben colorato e a nuclei rotondi centrali, e con rarefazione della sostanza colloidea. In alcune zone limitate e ben circoscritte si rileva che il tessuto tiroideo perde completamente il suo normale aspetto follicolare, e le cellule tiroidee, pur mantenendo normale la singola morfologia e la colorabilità, sono addossate le une contro le altre fino ad abbozzare in alcuni punti un ricordo della struttura normale della ghiandola e in altri punti a cancellarla del tutto. In queste zone non si nota alcuna traccia di sostanza colloide. Tutta la ghiandola si mostra in evidente stato di iperfunzionamento.

Coniglio N. 2, di sesso maschile, del peso di kg. 3.450.

15-3-38 - *Operazione*: Laparatomia. Legatura in massa del pancreas e asportazione della coda di esso. Chiusura totale della parete.

17-3-38: Glicemia: mgr. 180 ‰; Diastasi sanguigna: 10 U.D.; Diastasi urinaria: 50 U.D.

18-3-38: Glicemia: mgr. 210 ‰.

22-3-38: Glicemia: mgr. 200 ‰; Diastasi sanguigna: 13,3 U. D.; Diastasi urinaria: 100 U. D.

Si sacrifica l'animale il 14-4-38.

Reperto necroscopico: Il pancreas è ridotto a un nodo biancastro e duro, che contrae aderenze con lo stomaco e con l'omento. Nulla a carico del peritoneo.

Esame istologico del pancreas (fig. 13 e 14): In alcuni punti si notano aree di tessuto connettivo sclerotico, in mezzo a cui vi sono degli accumuli di elementi cellulari a figura rotondeggiante con protoplasma e nuclei intensamente colorati. In seno a questi ammassi di connettivo denso vi sono focolai di infiltrazione parvicellulare e vasi iperemici. In alcune zone il tessuto acinoso è trasformato in un blocco di tessuto connettivo lasso che ingloba isolotti di L., in parte cistici, e i tubuli escretori, dei quali alcuni sono enormemente dilatati e tappezzati da epitelio normale. Nelle zone, in cui il tessuto acinoso è ben riconoscibile, le cellule sono piuttosto appiattite, scarsamente colorate, qualcuna anucleata. Qua e là si osservano anche isole di grandezza varia con costituzione istologica normale.

Esame istologico della tiroide: Vi sono alcune zone in cui i follicoli sono molto dilatati, tappezzati da cellule cubiche a nucleo basale e ripieni di colloide. Vicino a questi follicoli ve ne sono altri molto più numerosi, che sono piccoli, con poco o niente colloide, rivestiti da epitelio normale. In altri punti vi sono infine zone, nelle quali i follicoli hanno perduto la loro struttura e le cellule sono addossate le une contro le altre con scomparsa delle cavità follicolari.

Riassumendo, da questo gruppo di esperienze si può dedurre che dopo la semplice legatura dei dotti pancreatici si ha nel pancreas un rigonfiamento del tessuto acinoso con dilatazione e ristagno di secreto nei tubuli collettori e nei lumi degli acini e con modiche alterazioni regressive dei componenti cellulari, mentre la tiroide non mostra modificazioni istologiche degne di nota. Anche le isole di L. non sembrano morfologicamente modificate, quantunque alcune siano circondate da fasci di tessuto connettivo, dal quale però non sembrano strozzate.

In seguito alla legatura in massa del pancreas e all'asportazione della coda di esso si osservano nel pancreas residuo alterazioni gravi a tipo distrofico-sclerotico a

carico del tessuto acinoso, che vanno sempre aumentando di intensità ed estensione, mentre nulla di speciale vi è a carico del tessuto insulare, il quale, pur sembrando ridotto nel numero e nella grandezza delle isole, presenta una struttura istologica pressochè normale. Nella tiroide in un primo tempo si rilevano chiari segni di iperfunzione caratterizzati da ristrettezza dei follicoli, da maggior sviluppo e dalla costituzione delle cellule epiteliali, che appaiono ben differenziate, alte, a protoplasma omogeneo e nucleo rotondo ben colorato, e dalla scarsità del colloide endofollicolare, mentre in un secondo tempo la ghiandola appare ritornare alla sua funzione normale.

I nostri risultati concordano di massima con quelli ottenuti con altri intendimenti da CALZOLARI, limitatamente al tessuto acinoso del pancreas. Sia con la legatura dei dotti pancreatici, sia con la legatura in massa della ghiandola e l'asportazione della sua porzione caudale, si ottiene un'alterazione a tipo sclerotico più o meno grave del parenchima acinoso e scarsa o nessuna modificazione del tessuto insulare.

I pareri dei vari AA. sulle modificazioni pancreatiche consecutive alla legatura e all'asportazione parziale della ghiandola, se sono concordi nell'ammettere una regressione del tessuto acinoso, che in parte viene sostituito da connettivo e rimane alterato nella costituzione degli elementi cellulari, sono discordanti riguardo al comportamento del tessuto insulare. Infatti VASSALE, LOMBROSO, SCHULTZE, BANTING e BEST ritengono che le isole di L. non risentano dell'azione distruttiva portata sull'organo, mentre PENDE, TIBERTI e FRANCHETTI, LIVRAGA, CALZOLARI, avrebbero notato la degenerazione delle cellule insulare e la progressiva atrofia delle isole stesse, specialmente nelle zone che vanno soggette a sclerosi. È ancora da ricordare che LAGNESSE e GONTIER DE LA ROCHE osservarono in un primo tempo la regressione

delle isole con vacuolizzazione del protoplasma e perdita di nuclei, e successivamente la rigenerazione delle stesse e la comparsa di nuove isole con evidenti segni di iperplasia e di iperfunzionamento. Noi abbiamo osservato isole di varia grandezza, ma a struttura istologica quasi sempre normale: alcune sembravano strozzate dal tessuto sclerotico circostante, ma generalmente, anche dove il tessuto connettivo neofornato circondava le isole, queste apparivano grandi con distribuzione morfologica e colorabilità cellulare normali. Il reperto è però in relazione all'epoca di osservazione, giacchè è possibile che in una fase ulteriore anche le isole, che abbiamo visto non modificate, avrebbero potuto risentire dell'azione strozzante e modificatrice degli scambi cito-umoral del tessuto sclerotico periferico.

In riferimento alle modificazioni umorali degli animali operati sul pancreas abbiamo osservato in tutte e due le esperienze un aumento della diastasi emo-urinarica, dovuto probabilmente alla stasi del fermento amilolitico nell'organo e al suo conseguente passaggio nel sangue per l'impervietà dei dotti. Dopo la semplice allacciatura dei dotti pancreatici non abbiamo notato apprezzabile aumento del tasso glicemico, invece dopo la legatura in massa della ghiandola e l'asportazione di parti di essa si è avuto un modico aumento della glicemia. A tale riguardo ricordiamo che MANSFELD nello stesso esperimento ottenne una maggiore tolleranza per il glucosio, ma la diversità del risultato è dovuta forse al fatto che egli praticò solo la legatura in massa della ghiandola, mentre noi abbiamo asportato anche la parte di essa maggiormente ricca di isole di L.

Pertanto per il nostro studio correlazionistico ha maggiore interesse il reperto riscontrato nella tiroide dopo gli interventi operativi sul pancreas. Già LICINI sin dal 1909 aveva ottenuto sperimentalmente un

aumento dell'attività tiroidea dopo pancreatectomia. I nostri risultati, oltre a confermare tale constatazione, specificano che l'ipertiroidismo si ha per un periodo di tempo transitorio (fino a un mese circa dopo l'intervento), oltre il quale la funzione tiroidea ritorna normale. Con tutta probabilità la spiegazione di tale fatto è legata al quantitativo di insulina prodotto dal tessuto endocrino del pancreas. In un primo tempo si verifica una diminuzione dell'insulina per l'asportazione della coda del pancreas, ricca di isole, a cui reagisce la tiroide in base all'antagonismo funzionale tra le due ghiandole; secondariamente la funzione tiroidea ritorna normale o per la ripresa funzionale del tessuto insulare del pancreas residuo o perchè l'organismo si adatta con altri compensi al deficit pancreatico. Pertanto dalle nostre esperienze resta dimostrato l'antagonismo funzionale, in parte reversibile, tra pancreas e tiroide.

IV Gruppo: Tiroidectomia.

Coniglio N. 1, maschio, del peso di kg. 2,950.

31-3-38: Glicemia a digiuno: mgr. 125 ‰.

Si pratica iniezione endovenosa di 2 U. C. di insulina. Dosaggi successivi della glicemia:

Dopo	30'	60'	90'	120'	150'	3h	4h
Mgr. ‰ ₁₀₀	55	63	63	78	120	120	120

1-4-38 - *Operazione*: In anestesia eterea si procede alla tiroidectomia subtotale.

3-4-38: Glicemia a digiuno: mgr. 85 ‰.

Si pratica iniezione endovenosa di 2 U. C. di insulina. Dosaggi successivi della glicemia:

Dopo	30'	60'	90'	120'	150'	3h	4h	6h
Mgr. ‰ ₁₀₀	35	35	40	50	50	55	64	65

9-4-38: L'animale viene sacrificato per dissanguamento.

Reperto necroscopico: indifferente. Si preleva il pancreas per esame istologico.

Reperto istologico del pancreas: Normale distribuzione degli acini e normale costituzione delle cellule acinose. Il connettivo perilobulare e periacinoso è piuttosto scarso. Non si rilevano modificazioni a carico del tessuto insulare, sia per il numero e la grandezza delle isole, sia per i componenti cellulari di queste.



Fig. 15 - Oc. 4, Obb. 2 — Pancreas con costituzione istologica normale dei due tessuti. Si vedono numerose grandi isole di L.

Coniglio N. 2, maschio, del peso di kg. 3,100.

31-3-38 - Glicemia a digiuno: mgr. 100 ‰.

Si inietta per endovena 2 U. C. di insulina.

Dosaggi successivi della glicemia:

Dopo	30'	60'	90'	120'	150'	3h	4h
Mgr. ‰	54	55	60	64	68	98	120

1-4-38 - *Operazione*: Tiroidectomia.

16-4-38 - Glicemia a digiuno: mgr. 90 ‰.

Iniezione endovenosa di 2 U. C. di insulina.

Dosaggi successivi della glicemia:

Dopo	30'	60'	90'	120'	150'	3h	4h	6h
Mgr. ‰	40	50	40	40	55	60	64	70

21-4-38: Si sacrifica l'animale. Nulla di speciale all'*esame autopsico*.

Esame istologico del pancreas (fig. 15): Tessuto acinoso e peracinoso normale. Si nota una particolare ricchezza delle isole di L., che appaiono di dimensioni notevoli, alcune molto grandi, con corpi cellulari grandi a citoplasma fortemente granuloso e nuclei grossi, rotondi e ricchi di cromatina, come si suole rilevare nelle insule bene funzionanti.

Coniglio N. 3, maschio, del peso di kg. 3,200.

2-4-38 - Glicemia a digiuno: mgr. 105 ‰.

Si pratica iniezione endovenosa di 2 U. C. di insulina. Dosaggi successivi della glicemia:

Dopo	30'	60'	90'	120'	150'	3h	4h
Mgr. ‰	50	40	60	80	90	96	100

3-4-38 - *Operazione*: Tiroidectomia.

3-5-38 - Glicemia a digiuno: mgr. 110 ‰.
Iniezione endovenosa di 2 U. C. di insulina.
Dosaggi successivi della glicemia:

Dopo	30'	60'	90'	120'	150'	3h	4h	6h
Mgr. ‰	78	44	50	56	72	98	120	120

3-5-38: Si sacrifica l'animale. Nulla all'*autopsia*: prelievo del pancreas per esame microscopico.

Esame istologico del pancreas: Reperto microscopico identico al caso precedente.

Confrontando le tavole riportate allato, si osserva che nei primi due animali di questa esperienza lo studio della curva glicemica, previa somministrazione per via endovenosa di 2 U. C. di insulina, eseguita prima e dopo la tiroidectomia, ha messo in evidenza negli animali tireoprivi una ipoglicemia più pronunziata, che non in condizioni normali nel coniglio controllo, e un ritardo notevole alla normalizzazione del tasso glicemico.

Invece nel terzo caso la curva glicemica, praticata dopo 30 giorni dall'operazione di tiroidectomia, era pressochè uguale a quella eseguita prima dell'intervento. Ciò starebbe ad indicare che dopo tale lasso di tempo si era ripristinato l'equilibrio normale del metabolismo carboidratico.

L'esame istologico del pancreas in tutti e tre i casi, mentre non ha rilevato modificazioni apprezzabili a carico del tessuto acinoso e periacinoso, ha dimostrato costantemente un evidente sviluppo e una maggiore ricchezza dell'apparato insulare.

Il risultato di questa esperienza, da noi eseguita a complemento delle ricerche intraprese, dimostrerebbe che la tiroidectomia provoca una iperplasia cellulare del tessuto insulare del pancreas, e ciò a conferma delle affermazioni di FALTA e BARTELLI, di PIRERA, di LORAND, di KANEWSKAJA e di vari altri.

Sul significato da dare alla maggiore sensibilità verso l'insulina dopo tiroidectomia bisogna riportarsi al concetto che la secre-

I° Coniglio -

Tavola I^a

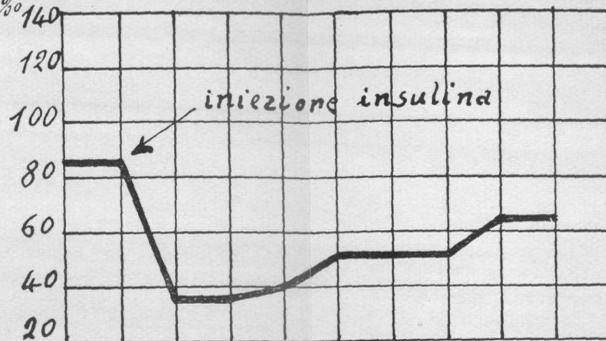
Glucosio
mgr. %



dopo → 30' 60' 90' 120' 150' 3h 4h 6h
Prima della tiroidectomia -

Tavola II^a

Glucosio
mgr. %

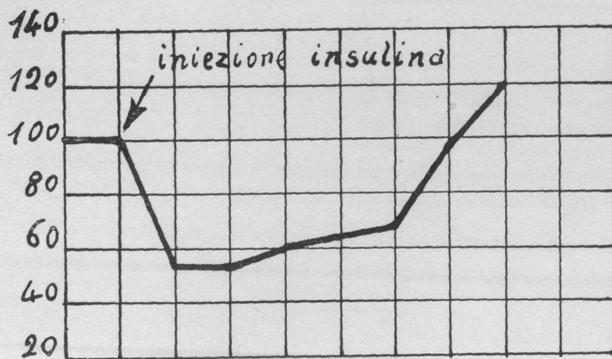


30' 60' 90' 120' 150' 3h 4h 6h
Dopo due giorni dalla tiroidectomia.

II° Coniglio -

Tavola III^a

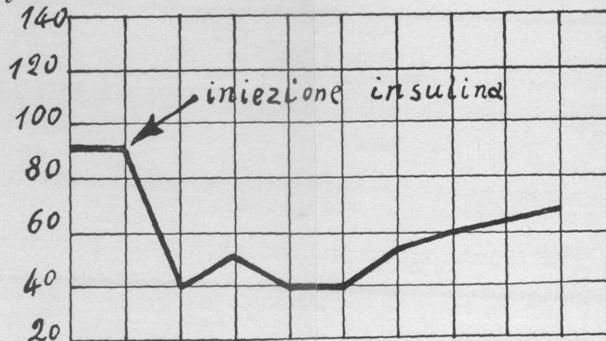
Glucosio
mgr. %



dopo → 30' 60' 90' 120' 150' 3h 4h 6h
Prima della tiroidectomia.

Tavola IV^a

Glucosio
mgr. %

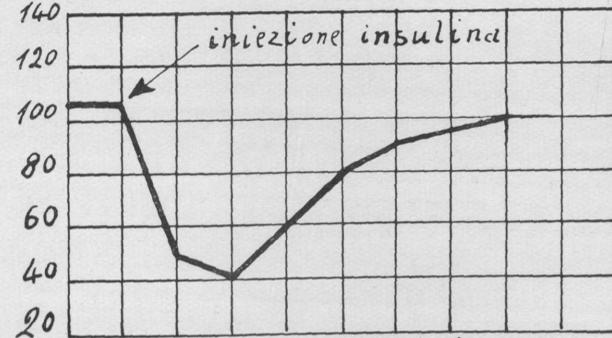


dopo → 30' 60' 90' 120' 150' 3h 4h 6h
Dopo 15 giorni dalla tiroidectomia.

III° Coniglio -

Tavola V^a

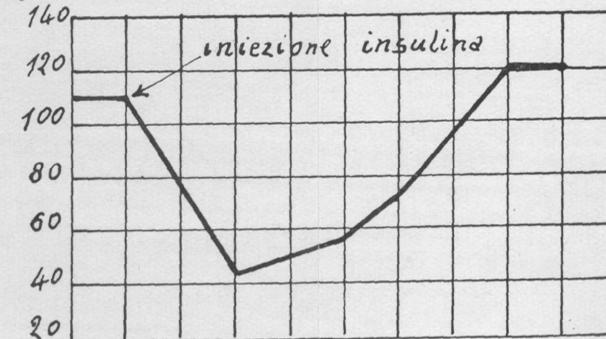
Glucosio
mgr. %



dopo → 30' 60' 90' 120' 150' 3h 4h 6h
Prima della tiroidectomia.

Tavola VI^a

Glucosio
mgr. %



dopo → 30' 60' 90' 120' 150' 3h 4h 6h
Dopo 30 giorni dalla tiroidectomia.

F
is

C
C
C

Do

I
I

:
:
:
:
:

Do

I
I

cia

sut
pa:
pa:
gra
for
ric
ins

:
:
ins

:
:
:

re

zione tiroidea sia capace di elevare il tasso glicemico per mobilitazione del glicogeno epatico con meccanismo di stimolazione associato al sistema simpatico-adrenalinico (MEYTHALER e MANN). In condizioni normali in seguito ad iniezione di insulina si determina una stimolazione di questi tre sistemi sul fegato per aversi una rapida glicogenolisi atta a neutralizzare l'ipoglicemia provocata dall'insulina introdotta. Negli animali tiroprivi questo effetto controregolatore è rallentato o manca, e quindi viene anche a mancare la mobilitazione glicogenica normalizzante, per cui l'effetto ipoglicemico è prolungato.

La medesima ipersensibilità insulinica si avrebbe in clinica, oltre che nei mixedematosi, nei basedowiani (KRAMER) per un meccanismo diverso, e cioè per deficienza di glicogeno epatico, sebbene sia normale lo stimolo controregolatore alla ipoglicemia da iperinsulinemia: infatti in caso di ipertiroidismo per l'aumento di tutte le ossidazioni, a causa del metabolismo aumentato, vi è una richiesta continua del glicogeno epatico, cosicchè il fegato ha perduto la sua capacità di accumularlo. In sostanza quindi sia l'eccesso, sia il difetto di secrezione tiroidea porta, dopo somministrazione di insulina, a effetti ipoglicemizzanti notevoli e prolungati.

CONCLUSIONI

Le ricerche relative all'attività funzionale reciproca, eseguite contemporaneamente sul pancreas e sulla tiroide, hanno condotto ai seguenti risultati:

1°) La somministrazione di estratto di pancreas disinsulinizzato non ha apportato nella tiroide modificazioni rilevabili istologicamente, mentre sembra abbia attivato la funzione esterna ed interna del pancreas.

2°) Con la somministrazione di insulina, a varie dosi e modalità, si è avuta una pro-

gressiva modificazione del quadro istologico della tiroide, deponente per una diminuzione dell'attività secretoria dell'organo, la quale però ritorna normale con la cessazione dello stimolo insulinico. Inoltre con la iperinsulinemia provocata si è osservato una diminuzione della grandezza e del numero delle isole di L., le quali peraltro conservano una struttura istologica normale.

3°) Dopo la legatura dei dotti pancreatici si è notato rigonfiamento e modiche alterazioni regressive delle cellule acinose con dilatazione e ristagno di secreto nei tubuli e nel lume degli acini, mentre il tessuto insulare e la tiroide non erano modificati.

4°) Con la legatura in massa del pancreas e l'asportazione della sua porzione caudale si sono avute alterazioni distrofiche gravi a carico del tessuto acinoso e di sostegno, mentre le isole, pur apparendo piccole e rare, presentavano una costituzione istologica normale. Nella tiroide dopo tale intervento si riscontravano caratteri istologici di iperfunzionamento, che era transitorio, poichè esaminando la ghiandola dopo 40 giorni dall'intervento, la struttura di essa deponeva per un ritorno alla funzione normale.

5°) In seguito all'asportazione della tiroide si è notato iperplasia delle cellule insulari del pancreas, le quali sembravano più numerose e più grandi che in condizioni normali. Con la tiroidectomia si è anche rilevato una deficienza del meccanismo di glicogenolisi reattiva, per cui introducendo insulina si osservava ipoglicemia notevole e molto più prolungata di quella che si ha in condizioni normali.

I risultati suddetti sono dimostrativi per l'affermazione di antagonismo funzionale fra la tiroide e il pancreas. È però difficile di poter affermare se lo stimolo antagonista agisca direttamente o attraverso l'attività neuro-ormonale di altre ghiandole a

secrezione interna. Dalle cognizioni che si hanno sulla biochimica ormo-umorale sembra opportuno di inserire i suddetti rapporti nel quadro delle complesse funzioni neuro-ormoniche, condizionate dal metabolismo dei carboidrati e delle sostanze azotate.

A parte l'interesse scientifico delle nostre ricerche i risultati ottenuti hanno importanza pratica per l'orientamento curativo in clinica e confortano le osservazioni sull'influenza benefica dell'insulina, opportunamente somministrata, nell'ipertiroidismo.

RIASSUNTO

L'A. ha condotto uno studio comparativo sulle correlazioni funzionali fra la tiroide e il pancreas.

Con l'asportazione totale o parziale di una delle due ghiandole ha ottenuto modificazioni istologiche nell'altra ghiandola da interpretarsi come indice di ipersecrezione. Il disfunzionamento è maggiormente evidente nella tiroide dopo trattamento insulino: infatti dopo iniezioni continuative di insulina si osserva una progressiva diminuzione del lavoro secretivo della tiroide, la quale però conserverebbe la sua capacità di ripresa funzionale, in quanto i caratteri istologici di ipofunzionalità non sono più evidenti allorché si osserva la tiroide degli animali-insulinizzati vario tempo dopo la cessazione del trattamento insulino. Inoltre la somministrazione di insulina inibisce temporaneamente l'attività funzionale del tessuto insulare del pancreas.

L'A. ha rilevato inoltre che la legatura in massa del pancreas e l'asportazione della porzione caudale di esso apportano nell'organo alterazioni regressive delle cellule degli acini e neoformazione di tessuto connettivo sclerotico, mentre non si hanno in tali casi modificazioni evidenti nella grandezza e nella costituzione istologica delle isole di Langerhans.

Richiama infine l'attenzione sull'importanza dei risultati in relazione anche alle applicazioni curative nei casi di ipertiroidismo.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON W. T. - *Arch. f. Anat.*, 1894.
 — — *Acta med. Scandinav.*, 78, 229, 1932.
 BANTING e BEST - The internal secretion of the pancreas. *J. lab. Clin.*, VII, 1932.
 BEAVER D. C. e PEMBERTON J. - *Ann. int. med.* 7, 987, 1933.
 BIONDI - *Berl. klin. Schr.*, n. 47, 1898.
 — — Contributo clinico-sperimentale alla chirurgia del pancreas. Milano, Edit. Vallardi, 1896.
 BRANCATI - Innesti sperimentali di pancreas. *Atti Soc. It. di Chir.*, 1928.
 CALZOLARI T. - Contributo alla chirurgia del pancreas. *Il Policlinico, Sez. Chir.*, 8, 1935.
 CAMERON - *Zit. nach. Endocrinology*, 10, 1926.
 — — Regeneration of the pancreas. *Journ. of Pathol. a Bacteriol.*, Bd. 30, 1927.
 COPE O. e MARKS H. P. - *J. Physiol.*, 83, 157, 1934.
 CRAMER e KRAUS - *Proc. roy. Soc. Med.*, 86, 550, 1913.
 DUMONT-PALLIER - *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 19, 116, 1867.
 EPPINGER, FALTA e RUDINGER - *Wien. Klin. Wschr.*, n. 25, 1908.
 — — *Z. Klin. Med.*, 66, I, 1908; 67, 380, 1909.
 FALTA - *Wien. Klin. Wschr.*, I, 269, 1910.
 GALEOTTI - *Arch. mikr. Anat.*, 48, 1897.
 GLASER - *Zit. nach. Kliwanskaja. Krol. Zur morphologie des experimentellen Hypertyreoidismuss. Monogr. Kazan (russ.)*, 1927.
 GLASER, FLORENTIN e MATRIN - *Soc. Biol. Paris*, 100, III, 1929.
 — — *Idem*, 107, 372, 1931.
 HERRING - *Quart. J. exper. Physiol.*, II, 231, 1917.
 JHON H. J. - *Endocrinology*, II, 497, 1927.
 JOSLIN e LAHEY - *Am. J. M. Sc.*, 176, I, 1928.

- KONEWSKAJA - Ueber den Einfluss der Thyreidektomie und Kastration auf den Bau der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. *Verandl. d. Pathol. Ges. st. Petersburg*, 1929.
- KOJIMA - *Quart. J. exper. Physiol.*, II, 1927.
- KRAUS - Pankreas und Hypophyse. *Beit. z. pathol. Anat. u. Pathol.*, Bd. 68, 1921.
— — *Virchows Arch.*, 247, 1923.
- KUDRYAWZEWA - *Z. exper. Med.*, 64, H. 3-4, 1925.
- KURIYAMA - *Amer. J. Physiol.*, 43, 481, 1917.
- LAGUESSE e GONTIER DE LAROCHE - Les ilots de Langerhans dans le pancreas du Cobaye après ligature. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1902.
- LANGENDORF - *Arch. f. Physiol.*, suppl: 1883.
- LEVI P. - Ricerche sulle modificazioni della glicemia in seguito ad iniezioni di insulina e contemporanea introduzione di glucosio. *Il Policlinico, Sez. Med.*, n. 12, 1936.
- LICINI - Des Einfluss der Extirpation des Pankreas auf di Schild-drüse. *Deut. Zeitsch. f. Chir.*, Bd. 101, 1909.
- LJVRAGA - Effetti della legatura massiva di una parte del pancreas. *Arch. Ist. Bioch. Ital.*, fasc. IV, 1931.
- LOMBROSO e SACERDOTE - Sulle modificazioni istologiche del pancreas di conigli dopo la legatura del dotto di Wirung. *C. R. R. Accad. dei Lincei*, pag. 246, Roma, 1908.
- LORAND A. - *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 56, 488, 1904.
- MAC CALLUN W. G. - *Bull. Johns Hopkins Hopsp.*, 20, 265, 1909.
- MANSFELD - Citato da SELVAGGI.
- MEYTHALER e MANN - Ueber den einfluss der Schildrüse auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Klin. Wochensch.*, pag. 983 e 1009, 1937.
- PARHON J. - *Physiol. et Path. gén.*, 16, 76, 1913.
- PENDR N. - *Boll. Soc. Biol. sper.*, 3, 192, 1928.
- — *Endokrinol.*, I, 161, 1928.
- ROMEIS - *Biochem. Z.*, 135, 85, 1923.
- RUDY A., BUMGORT H. L. e BERLIN D. - *Am. J. M. Sc.*, 190, n. 1, 51, 1935.
- SATWORBITZKAJA e SIMNITZKY - *Virchows Arch.*, 266, H. 2, 1927.
- SCHID - *Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 47, 1896.
- SCHMIEDEN - Chirurgia del pancreas. *Soc. Med. di Chir.*, Berlino, 1927.
- SCHULTZE - Die Bedeutung del Lagerhansschen Insel im Pankreas. *Arch. f. Mikr.*, an. 1900.
- SELVAGGI - Etero innesti di pancreas normale e modificato. *Il Policlinico, Sez. Chir.*, n. 4, 1936.
- SIMNITZKYE e KOMENDANTOWA - Der Einfluss einer chronischen Bereicherung der Organismus mit. Insulin auf die Secretionstätigkeit der schilddrüse. *Virchow's Archiv.*, vol. 293, 1934.
- TIBERTI - Sulle minute alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del condotto Wirung. *Lo Sperimentale*, fasc. III, 1902; fasc. I, 1908; fasc. IV, 1908.
- TIBERTI e FRANCHETTI - Sugli effetti della estirpazione parziale e totale del pancreas del cane. *Lo Sperimentale*, fasc. 1-2, 1908.
- WEGELIN - Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, Berlin, Julius Spinger, 1926.
- WELLER C. V. - *Ann. Int. Med.*, 7, 543, 1933.
- WILDER R. M. - *Arch. Int. Med.*, 38, 736, 1926.
— —, FOSTER R. F. A. e PEMBERTON I. - *Proc. Staff. Med. Mayo Klin.*, 8, 720, 1933.
- WOMACH N. e COLE W. - The Thyroid Gland in Hypoglycemia. *Annals of Surgery*, V, 105, 370, 1937.
- YOMANS J. B. e WARFIELD S. M. - *Arch. Int. Med.*, 37, I, 1926.
- YRIAT M. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 105, 128, 1930.



60678

