

# Osservazioni e ricerche sull'azione dell'insulina sugli embrioni di ratte gravide con microfotografie

Salvatore Scaglione

## Malformazioni embrionali da insulina

Nel 1945-46-47 Landauer dimostrò che l'insulina aveva una elettiva azione teratogena sugli embrioni di alcuni volatili. L'Autore iniettando nel giallo d'uovo non incubato, l'letina « Lilly » disciolta in 0,05 di liquido, notò che la percentuale d'embrioni con abbozzo caudale assente o deficiente, rispetto agli embrioni viventi al 17° giorno d'incubazione, era molto più elevata negli embrioni di razza Leghorn che in quelli di razza Creeper, mentre negli embrioni di controllo queste malformazioni erano minime.

Siccome l'letina conteneva 1,6% di fenolo glicerinato l'Autore ricercò l'azione di questa sostanza sui medesimi volatili e trovò l' 1,7% di casi di anuria.

L'insulina dava come malformazione tipica l'anuria e come malformazioni secondarie anomalie del becco, differenti tipi di micromelie, anomalie agli occhi, malformazioni delle coste, scoliosi e cifosi sia nel torace che nella regione sacrale e caudale.

L'iniezione fatta prima dell'incubazione nei Leghorn bianchi, in embrioni viventi al 17° giorno, dava il 29,6% di casi di anuria con 2 unità d'insulina ed una proporzione del 31,8% con 4 unità. Le iniezioni fatte alla 72<sup>a</sup> ora ed oltre rimanevano inattive sull'abbozzo caudale mentre le malformazioni secondarie delle membra e del becco erano aumentate.

Dopo iniezione di 2 unità, fatta prima dell'incubazione, le malformazioni erano, del 5,3% del becco e del 0% per le micromelie. Con iniezione alla 72<sup>a</sup> ora d'incubazione con 2 unità, erano rispettivamente di 19,1% e dell' 8,7%; e con la dose di 4 unità erano passate al 37% ed al 33%.

La frequenza delle malformazioni degli occhi era al contrario poco modificata e rimaneva sulle percentuali del 2 e 3%. L'iniezione alla 120<sup>a</sup> ora dava una forte proporzione di malformazioni secondarie ma non aveva effetto sull'abbozzo caudale. Difatti con 2 unità d'insulina le malformazioni del becco erano del 22,6% e del 39,2% con 4 unità, le micromelie con 2 unità d'insulina erano del 42,7% e, con 4,

dell' 87,6%, mentre per le malformazioni degli occhi, con 2 unità d'insulina, erano del 7,7%, e con 4 unità del 9,8%.

In un lavoro ulteriore Landauer e Bliss segnarono che l'effetto massimo dell'insulina sull'abbozzo caudale si raggiungeva quando questa sostanza era iniettata al 30<sup>a</sup> ora d'incubazione, mentre dopo la 72<sup>a</sup> ora l'effetto dell'insulina sull'abbozzo caudale era nullo.

Landauer segnalò inoltre 11 casi di polidattilia ottenuti con l'iniezione di insulina al 17<sup>o</sup> giorno d'incubazione. Questa azione teratogena dell'insulina sui polli venne confermata da Moseley e da Duraiswami che misero queste anomalie in rapporto a perturbazioni del metabolismo degli idrati di carbonio.

Nei mammiferi le prime ricerche sull'azione teratogena dell'insulina furono fatte nel 1932 da Corda il quale notò che nelle coniglie gravide l'insulina determinava aborti e ritardi dello sviluppo. In epoca successiva e precisamente nell'anno 1951 altre ricerche furono eseguite da Linchenstein, da Guest e da Warkany i quali notarono che le ratte trattate con insulina producevano un numero minore di feti, cioè una media di 7 figli contro una media di 9 figli nelle ratte di controllo. Nei feti del gruppo delle ratte trattate con insulina non vennero osservate malformazioni, ma vennero solo trovate anomalie dell'ossificazione delle ossa lunghe e degli arti. In base a tali ricerche questi Autori conclusero che l'insulina ritardava lo sviluppo dei feti direttamente od indirettamente.

È da ricordare altresì che questi Autori iniettando l'insulina in un gruppo di ratte prima dell'accoppiamento non riscontrarono in questa alcuna modificazione della capacità al concepimento, nè riscontrarono alcuna influenza sul decorso della gravidanza.

Successivamente altre ricerche con la stessa sostanza furono eseguite da Smithberg su topine gravide appartenenti ad una razza speciale, iniettando nella cavità peritoneale all' 8<sup>o</sup> giorno di gravidanza mezza unità d'insulina protaminata al mattino e metà alla sera. La dose d'insulina usata provocava shock dal quale le topine si rimettevano spontaneamente. I feti furono esaminati dal 18<sup>o</sup> al 19<sup>o</sup> giorno dal concepimento. Malformazioni comparvero nel 63% degli animali trattati e solo nel 5% negli animali di controllo, ed erano costituite da exencefalie, ernia ombelicale, fusione delle coste e da combinazioni varie di tali difetti, però l'animale che si dimostrò più sensibile all'azione dell'insulina fu il coniglio. Difatti F. Buchner, Rubsaamen e G. Chomette adoperarono 2 lotti di conigli. Il primo, costituito da 6 animali fu sottoposto ad iniezioni con 20, 22 unità d'insulina per via sottocutanea al 6<sup>o</sup>-7<sup>o</sup>-9<sup>o</sup>-11<sup>o</sup> giorno di gravidanza mentre il 2<sup>o</sup> lotto era costituito da 2 coniglie in cui le iniezioni vennero rispettivamente fatte al 6<sup>o</sup> ed al 7<sup>o</sup> giorno ed al 9<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> giorno di gravidanza. In queste coniglie dopo un'ora e mezzo circa si manifestò uno shock, dapprima con uno stato di prostrazione; poi con una ipotonia generalizzata, infine con movimenti clonici intervallati da spasmi tonici con opistotono.

Siccome questa fase presentava un pericolo mortale per l'animale gli Autori iniettavano nella vena marginale dell'orecchio 2 cc. di siero glucosato ipertonico al 20%. Dopo un miglioramento passeggero le convulsioni cessavano per il ricom-

parire alla fine di una mezz'ora circa, per scomparire definitivamente dopo 4-5 ore. Il controllo della glicemia durante lo shock mostrò un tasso inferiore allo 0,45% che scendeva fino allo 0,35%.

Nel primo gruppo nessun feto presentava malformazioni microscopiche, però gli Autori poterono costatare un riassorbimento massivo di 2 feti. Microscopicamente, 4 feti studiati presentavano un peduncolo ottico ancora permeabile.

Nel secondo gruppo invece 5 feti su 18 erano stati riassorbiti, 4 presentavano malformazioni manifeste, mentre in altri feti le anomalie venivano scoperte solo con l'esame istologico. In alcuni feti venne osservato una estrofia cardiaca con fuoriuscita del cuore dal torace. Malformazioni encefaliche gravi furono osservate in un feto la cui madre aveva subito una ipoglicemia precoce: in questo feto esistevano una microcefalia con anomalie del telencefalo e del diencefalo. In un altro feto nelle stesse condizioni esisteva un encefalocele ed una microftalmia con modificazioni della parete ventricolare, un allargamento ed irregolarità di un peduncolo ottico con cupola ottica rudimentaria.

Nella ipoglicemia tardiva gli abbozzi nervosi erano colpiti in maniera più discreta. Un feto oltre all'estrofia cardiaca presentava un'anomalia del midollo lombare con estroffessione laterale del canale ependimale. Un altro feto presentava un peduncolo ottico abnormemente permeabile.

In un'altra serie di esperienze quasi contemporanee, Briusmade, Buchner e Rubsaamen procurarono shock in 19 coniglie, iniettando per via endovenosa da 20 a 22 unità d'insulina. In 12 di queste coniglie si osservò morte dei feti, in 4 furono osservate malformazioni fetali ed in tre non fu osservato alcunchè di anormale. In altre 66 coniglie trattate con insulina senza ottenere shock, in 20 embrioni non fu notata alcuna anomalia, 24 embrioni morirono ed in 24 vennero osservate malformazioni soprattutto a carico del sistema nervoso centrale. Le anomalie osservate, consistevano in microcefalie, atipie del cranio e del tronco, difetti della mandibola, assenza di narici, assenza del vitreo, assenza delle coste, asimmetria ed irregolarità encefaliche e del midollo spinale, diplomielia, spina bifida occulta o apertura nella regione caudale, allargamento del dotto di Wolf, diverticoli esofagei, ano imperforato.

### **Ricerche personali**

Per studiare l'influenza dell'insulina somministrata alla madre sui feti ci siamo serviti di 22 ratte gravide appartenenti ad una razza selezionata da molto tempo, dello stesso peso. Di queste ratte 10 furono usate come controlli mentre altre 12 furono sottoposte ad iniezioni giornaliere d'insulina.

Premetterò che tanto le ratte di controllo quanto quelle trattate con insulina al momento in cui si iniziarono le esperienze erano gravide da 8 giorni. Delle ratte trattate con insulina 6 ricevettero 2 iniezioni al giorno di mezza unità d'insulina, dall'ottavo al quattordicesimo giorno, per essere sacrificate al 15° giorno; mentre altre sei ratte parimenti gravide all'ottavo giorno ricevettero la medesima quantità

d'insulina colle stesse modalità dall'ottavo al 19° giorno, per essere sacrificate al ventesimo giorno.

Bisogna anche ricordare che in tutte le ratte sia in quelle di controllo sia in quelle trattate, tenute per 15 ore a digiuno, venne determinata la glicemia, che nelle ratte di controllo, all'8° giorno aveva un valore di 1,15%, al 14° un valore di 1,20%, ed al 19° giorno un valore di 1,30%. Invece nelle ratte trattate con insulina dopo 15 ore di digiuno e dopo 17 ore di trattamento all'8° giorno il tasso glicemico era di 1,17%, al 14° giorno di 70% ed al 19° giorno di 1,78%.

In tutte le ratte trattate, la glicemia venne determinata più volte, 3 ore dopo il trattamento, ma non si abbassò mai al di sotto di 0,70%. Debbo altresì ricordare che in nessuna delle ratte trattate si manifestò uno shock insulinico.

Dopo aver sacrificato le ratte si procedette all'apertura della cavità uterina; mentre nelle ratte di controllo venne trovata una media di 8 feti, nelle ratte trattate con insulina e sacrificate al 14° giorno venne trovata una media di 10 feti ed in quelle sacrificate al 20° giorno solo una media di 4 feti.

Dati questi reperti dobbiamo dedurre che il trattamento con insulina continuato fino al 19° giorno, determinava la morte ed il riassorbimento della maggior parte dei feti.

L'esame macroscopico dei feti dalle ratte di controllo e dei feti delle ratte trattate con insulina non mise in evidenza alcuna malformazione; invece l'esame microscopico dei feti delle ratte trattate con insulina e sacrificate al 15° giorno mise in evidenza malformazioni a carico del cervello e del midollo spinale. Infatti nel cervello dei feti provenienti da madri trattate con insulina fino al 14° giorno di gravidanza e sacrificate al 15° giorno venne osservato al livello del 4° ventricolo una dilatazione della cavità ventricolare che talvolta era ricoperta soltanto dall'epidermide, mentre in condizioni normali è ricoperta da un abbondante strato di tessuto connettivale. Lo sviluppo del tessuto gliale e di quello ependimale era talvolta però più florido che nei controlli. Nel midollo spinale dei medesimi feti al livello della porzione toracica venne pure riscontrato una dilatazione del canale midollare con una mancata o difettosa chiusura posteriore del canale midollare stesso. Questa lesione viene indicata da alcuni Autori come diplomielia.

Nessuna modificazione venne osservata nel cervello e nel midollo spinale proveniente da ratte trattate con insulina fino al 19° giorno e sacrificate al 20° giorno. Parimente negativi furono i reperti del cervello e del midollo spinale dei feti provenienti dalle ratte di controllo.

Da queste esperienze si può quindi dedurre che la insulina iniettata nelle ratte gravide a partire dall'8° giorno di gravidanza, fino al 14° giorno, sacrificando gli animali al 15° giorno, determina nei feti gravi alterazioni encefalomidollari mentre il trattamento con insulina protratto fino al 19° giorno, sacrificando gli animali al 20° giorno, determina la morte della maggior parte dei feti, ma in quelli che sopravvivono non si mette in evidenza alcuna alterazione nè del midollo spinale nè del cervello.

### Commento

Passate così in rassegna le nostre esperienze e quelle degli Autori che si occuparono dello stesso argomento senza intrattenerci sulle malformazioni osservate nei polli di razza Laghorn in seguito ad iniezioni di Iletina nel giallo d'uovo di questi volatili, ci fermeremo a riassumere le malformazioni constatate negli embrioni di alcuni mammiferi. Negli embrioni di topine gravide trattate con insulina le malformazioni consistevano in ernie ombelicali, fusione delle coste ed exencefalie o in combinazioni di vari di questi difetti.

Nelle esperienze di Buchner, Rubsaamen e Chomette nei feti di coniglie, sottoposte ad ipoglicemia precoce, oltre ad estrofie cardiache furono riscontrate gravi lesioni a carico del cervello. Nei feti invece di coniglie in cui si era determinata una ipoglicemia tardiva oltre alla solita estrofia cardiaca si osservarono malformazioni a carico del midollo lombare.

Nelle ricerche, invece, di Briusmade, Buchner e Rubsaamen, le malformazioni in embrioni di coniglie trattate con iniezioni endovenose d'insulina, erano più estese e più gravi e consistevano in irregolarità del cranio e del torace, in un allargamento del dotto di Wolff, in diverticoli esofagei ed imperforazione dell'ano, in assenza del vitreo, mancanza della mandibola e delle narici, asimmetria del cervello e del midollo spinale, in una spiccata diplomielia ed in una spina bifida occulta o palese; finalmente nelle nostre ricerche le malformazioni si osservano solo nell'encefalo a carico del 4° ventricolo e nel midollo spinale in corrispondenza del tratto toracico.

C'è da domandarsi come possono spiegarsi le malformazioni riscontrate negli embrioni di animali trattati con insulina durante la gravidanza, specie quelle a carico del sistema nervoso.

Si potrebbe pensare, secondo Buchner e coll. ad un'azione diretta dell'insulina sul metabolismo embrionario; il che si collegherebbe con l'ipotesi piuttosto discussa del passaggio dell'insulina attraverso la placenta, ma le ricerche di Schlossmann, tanto nelle cagne quanto nelle ratte nelle medesime condizioni, hanno chiarito tale possibilità: non si può quindi negare che l'insulina, passando direttamente nell'organismo fetale attraverso la placenta, possa determinare una scomparsa rapida del glucosio per una sintesi glicogenica e per catabolismo glicidico (Buchner, e Rubsaamen e Chomette).

Però, secondo questi stessi autori, la parte preponderante nelle malformazioni embrionarie, spetterebbe alla ipoglicemia materna che provocherebbe una grave mancanza del substrato glicidico nell'embrione. Una tale mancanza, come dice Needham, influenza gravemente il metabolismo embrionario perchè sopprime il materiale necessario alle ossidazioni cellulari, e poichè il sistema nervoso ha scambi metabolici molto attivi, esso è l'organo che in modo particolare viene colpito durante lo sviluppo embrionale nell'ipoglicemia da insulina.

Siccome però nelle esperienze di Buchner, Rubsaamen e Chomette i conigli gravidi presentavano anche uno shock insulinico, questi Autori ritengono che lo shock non sia un fattore da trascurare come causa di malformazione, benchè durante lo

shock l'apporto di ossigeno e l'eliminazione dei prodotti del catabolismo cellulare embrionario che turbano la biologia cellulare e la differenziazione morfologica dell'embrione sono ostacolati dai disturbi circolatori dell'utero.

Le ricerche di Holmes, di Wortis, di Hinwich, di Fazekas hanno del resto dimostrato che tanto l'ipoglicemia quanto l'anossia producono nell'animale adulto lesioni identiche e che quando la loro azione si somma si hanno necrosi diffuse neurali. Quindi le gravi lesioni osservate nel cervello degli embrioni di topini le cui madri erano state trattate con iniezioni endoperitoneale d'insulina da Smithberg, debbono mettersi in rapporto sia con l'ipoglicemia sia con l'anossia, perchè entrambi questi due gruppi di animali presentarono durante le esperienze un grave e prolungato shock insulinico.

C'è però da notare che Briusmade, Buchner, e Rubsaamen pur senza aver provocato uno shock insulinico osservano in un altro gruppo di coniglie gravide gravi malformazioni nel cervello nel midollo spinale ed in altri organi, mentre nelle nostre esperienze ottenemmo solo delle malformazioni a carico del cervello e del midollo spinale. Certamente questi differenti risultati si possono spiegare con la quantità di insulina somministrata da Briusmade e coll. (da 20 a 22 unità d'insulina dal 6° giorno al 13° giorno di gravidanza), mentre noi adoperammo solo 1 unità d'insulina al giorno (dall'8° giorno al 14° giorno somministrandone metà dose al mattino e metà dose alla sera).

Da queste ricerche, si può quindi concludere che non solo l'ipoglicemia associata allo shock insulinico è in grado di provocare negli embrioni delle malformazioni, ma anche la sola ipoglicemia può avere le stesse conseguenze, specialmente a carico del sistema nervoso.

Si potrebbe obiettare che queste ricerche sperimentali non possono estendersi al campo umano: Wickes, osservò però in una donna schizofrenica gravida, sottoposta a parecchi shock insulinici a partire dalla sesta settimana di gravidanza, la nascita con parto normale di un feto a termine che al momento della nascita, presentava solo una ampia separazione delle orbite; lo stesso bambino a tre anni, visitato dallo stesso autore, presentava cecità ad un occhio, incapacità di nutrirsi e di camminare, incontinenza urinaria, asimmetria del cranio, strabismo divergente ed atrofia ottica. Ciò fece pensare al Wickes che tutte queste anomalie potrebbero mettersi in rapporto con gli shocks ipoglicemici ai quali la donna era stata sottoposta durante la gravidanza; tanto più che la stessa paziente in epoche anteriori, senza subire trattamento insulinico aveva partorito sette figli perfettamente normali.

Esaminando la letteratura lo stesso Wickes, riscontrò altri casi di madri gravide affette da schizofrenia, trattate con shock insulinico. Da questi casi risultò che quando lo shock insulinico nelle donne gravide veniva praticato prima della decima settimana di gravidanza, o si aveva l'aborto spontaneo o si aveva la morte intrauterina (Graink-Niktenzale) dei feti con macerazione dei feti stessi, mentre quando lo shock veniva determinato dopo la decima settimana, i feti nascevano vivi ed in condizioni di normalità.

Qualcuno potrebbe obiettare che, sia la morte dei feti sia l'interruzione della

---

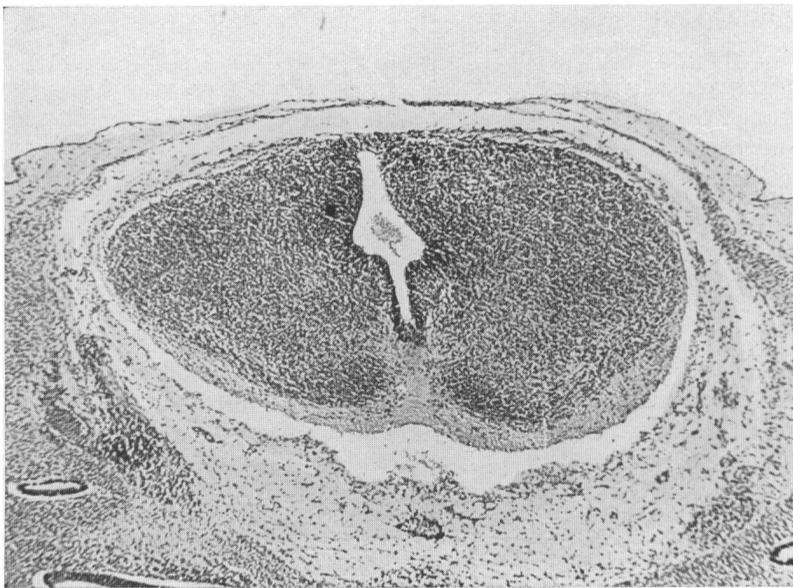


Fig. 1

Nella prima microfotografia si osserva una sezione del midollo spinale di un feto di un ratto, a livello della zona toracica ed al quindicesimo giorno di sviluppo. La madre non ha subito alcun trattamento.

Nella seconda microfotografia si osserva una sezione del midollo spinale di un feto di ratto, nato da un animale trattato con insulina, pure al quindicesimo giorno di sviluppo.

La sezione è stata prelevata pure dal midollo spinale alla stessa altezza del caso precedente. Nel preparato si nota una dilatazione notevole del canale midollare con difettosa chiusura del canale stesso che ricorda quella forma che va sotto il nome di diplomielia.



Fig. 2

Nella terza microfotografia si osserva una sezione del cervello dello stesso ratto della prima microfotografia a livello del quarto ventricolo.

Nella quarta microfotografia si osserva una sezione del cervello del medesimo fetto della seconda microfotografia a livello del quarto ventricolo.

Si nota una notevole dilatazione della cavità ventricolare che è ricoperta soltanto da epidermide, mentre in condizioni normali è ricoperta da un abbondante strato connettivale, però lo sviluppo del tessuto gliale e di quello ependimale in questo caso è più florido che nei preparati eseguiti negli animali di controllo.

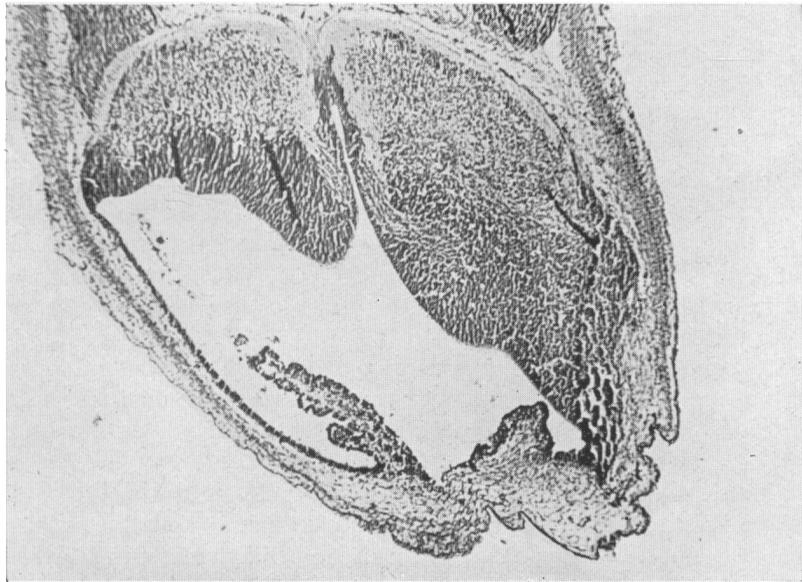


Fig. 3

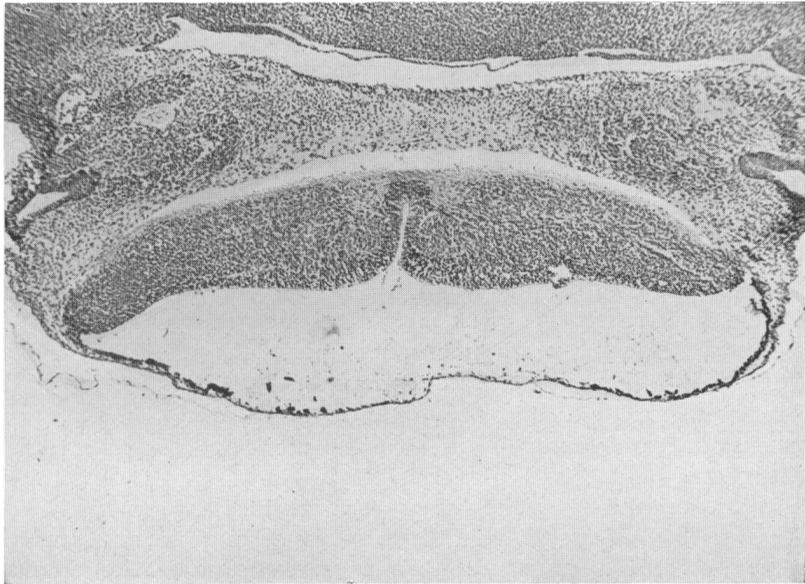


Fig. 4

gravidanza, sia la malformazione e le anomalie di sviluppo riscontrate da Wickes, siano da attribuire alla schizofrenia della quale le madri erano affette, ma dall'ampia casistica raccolta da Takala e da altri Autori, si è potuto rilevare che la schizofrenia non esercita alcuna influenza nè sulla gravidanza nè sul prodotto di concepimento. Dobbiamo quindi pensare che tanto le malformazioni e anomalie di sviluppo osservate da Wickes quanto l'aborto e la morte intrauterina dei feti constatate da altri Autori, siano da attribuire allo shock insulinico. Si potrebbe anche, da parte di qualche Autore, negare l'importanza di questi fattori nel determinarsi delle alterazioni citate, perchè quando lo shock insulinico si iniziava dopo la decima settimana, i feti nascevano perfettamente normali e non presentavano anomalie di sviluppo. Ma i reperti costatati dopo lo shock insulinico, si accordano con quanto è stato più volte dimostrato in clinica e sperimentalmente: la maggior parte delle malformazioni e dei disturbi di sviluppo nel feto, si manifestano infatti quando un dato agente agisce nelle prime epoche dello sviluppo, mentre quando tale periodo è stato superato, l'agente in questione non è più in grado di esercitare alcuna influenza sul prodotto del concepimento.

È da tenere presente che nelle loro esperienze, Briusmade e coll., osservano gravi malformazioni nei feti di conigli trattati con insulina, senza che essi avessero presentato uno shock e nelle nostre ricerche costatammo gravi malformazioni a carico del sistema nervoso centrale per mezzo del trattamento insulinico provocando una viploglicemia senza shock.

Queste esperienze potrebbero riacciarsi con alcuni fenomeni che si osservano nel diabete in gravidanza. In questa malattia, come è noto, si hanno feti ipertrofici, il cui peso può arrivare a 7-8 Kg; ma si costata anche una mortalità elevata ed un 10% di malformazioni; ma mentre con cure adeguate si è riuscito a ridurre i casi di ipertrofia fetale, solo in parte si è riusciti a diminuire la mortalità fetale. Difatti, detta mortalità nel diabete, attenendosi al metodo preconizzato dalla signora White, si è ridotta solo dal 23 al 12%, cosa che costituisce una grave lacuna per i nostri attuali metodi terapeutici.

Lo stesso rilievo si può fare per le malformazioni fetali, che possono raggiungere percentuali dal 3 fino al 12% e che non sono influenzate dal trattamento insulinico. Queste malformazioni possono andare dall'abnorme persistenza di una ematopoiesi epato-splenica, alla infiltrazione glicogenica del cuore, dalla sindattilia ai piedi e alle mani torte, al labbro leporino, dalle cisti dell'ovaio alla malattia cistica del fegato e dei reni.

Le prime malformazioni, secondo Dekaban, corrisponderebbero a turbe dello sviluppo tra la quarta e la nona settimana della gravidanza; mentre per le malformazioni cardiache, il periodo teratogenistico potrebbe essere compreso tra la quarta e la decima settimana.

Circa la patogenesi delle malformazioni fetali del diabete, dobbiamo ricordare che Guilhelm e Dernaud, attribuiscono un'azione teratogena ai glicocorticoidi, che a causa delle modificazioni strutturali della placenta nel diabete, passano con altri ormoni dalla madre al feto attraverso la placenta, minacciando lo sviluppo nor-

male del feto, mentre Tisserand Perrier, mette in rapporto le malformazioni fetali con un eccesso di ormoni gonadotropi.

Senza escludere l'influenza dei glicocorticoidi o quella degli ormoni gonadotropi basandoci sulle ricerche sperimentali sovra esposte noi formuliamo l'ipotesi che le malformazioni nei feti nati da donne diabetiche possono molto spesso mettersi in rapporto col trattamento insulinico che talora non tiene conto del particolare andamento del diabete in gravidanza.

Nel primo trimestre di gravidanza, l'andamento del diabete è del tutto instabile e si possono facilmente produrre rotture dell'equilibrio, giacchè una dose di insulina che aveva assicurato un controllo corretto, potrebbe diventare ad un dato momento eccessiva, facendo comparire una ipoglicemia con tutte le sue conseguenze, sia per la madre sia per il feto.

Nel secondo trimestre della gravidanza, il diabete è più stabile ma, a partire dal quinto mese, si ha una caduta progressiva della tolleranza per i glicidi, mentre al terzo trimestre si ha un aggravamento progressivo del diabete, per cui cresce il fabbisogno di insulina.

A questi fatti che abbiamo passato in rassegna, bisogna aggiungere che il diabete in gravidanza, è soggetto spesso ad aggravamenti repentini assai pericolosi in cui l'acidochetosi raggiunge una estrema gravità, e questo fattore può essere provocato anche da un incidente di importanza minima come una corizza, un'angina, una costipazione, una variazione del regime alimentare (Guilhelm e Darnaud).

Sarebbe certamente importante conoscere le cause delle oscillazioni che subisce il diabete in gravidanza nei differenti trimestri e la tendenza all'acidochetosi, ma le nostre acquisizioni in questo campo sono poco sicure. Difatti, come osservano gli autori ora citati, noi non possiamo ancora spiegare nella gravidanza nè la trasformazione dell'equilibrio endocrino in tutti i suoi dettagli, nè le fluttuazioni dei depositi epatici e periferici del glucosio, nè le variazioni subite dalle combustioni tissurali nè le variazioni nella eliminazione urinaria del glucosio; ma conosciamo solo il modo non completamente esatto, alcuni fatti che ci possono aiutare a comprendere il modo di comportarsi del diabete in gravidanza.

Tra questi fatti occorre tener presente che la soglia della eliminazione urinaria del glucosio è molto bassa, per cui viene facilitata l'eliminazione del glucosio per mezzo delle urine. Questo fenomeno, non solo provoca nell'organismo della donna incinta una carenza di glicidi, ma siccome il feto ha bisogno di una media di 50 gr di glucosio al giorno, ciò accresce la carenza materna in glicidi; poichè (secondo le osservazioni di White) i depositi di glicogeno del fegato e le riserve di queste sostanze sono diminuite, l'appetito della donna incinta è capriccioso e l'alimentazione è spesso irregolare, l'insulina iniettata blocca nei depositi periferici i glicidi alimentari e la gravida diabetica utilizza una quantità elevata di grassi che finiscono col far comparire un acidochetosi, la quale è spesso aggravata dal fatto che il rene spesso alterato da una tossiemia, non riesce ad eliminare le scorie acide (Guilhelm e Darnaud).

Da quanto siamo venuti esponendo si possono quindi formulare le ipotesi che la

---

persistenza delle malformazioni fetali nei casi di diabete in gravidanza malgrado le cure insuliniche nei primi mesi possa dipendere dal fatto che, dato l'andamento instabile del diabete in gravidanza la dose di insulina che prima assicurava un controllo esatto dello stato diabetico possa determinare una ipoglicemia marcata che di per se stessa potrebbe essere causa di malformazioni fetali.

Negli ultimi tre mesi di gravidanza, in cui si nota un notevole aggravamento del diabete, la morte intrauterina del feto può essere determinata o dall'acido-chetosi materna che, per le speciali condizioni sopradescritte, può comparire con una certa frequenza durante la gravidanza, o dalla ipertrofia del sistema insulare del pancreas del feto che, causando una grave ipoglicemia fetale, può provocare la sua morte nell'utero. Alla ipoglicemia, del resto, sono da attribuire anche le morti fetali che avvengono al momento della nascita o nei primi giorni di vita, perchè, cessato dopo la nascita l'apporto di glucosio proveniente dal sangue materno, la presenza di un tasso elevato d'insulina proveniente dal pancreas, determina nel neonato una notevole ipoglicemia.

Certamente vi sono altre cause che possono provocare la morte del feto della donna diabetica al momento della nascita, come la ipertrofia fetale che rende spesso il parto distocico, le malformazioni fetali del feto di donna diabetica, la frequenza della atelettasia polmonare; ma i fatti che abbiamo passato in rassegna, secondo il nostro parere, assumono una grande importanza, sia per spiegare le malformazioni fetali, sia per spiegare alcuni casi di morte intrauterine del feto, nonchè le morti che avvengono dopo la nascita e nei primi giorni di vita extrauterina.

Ringrazio il Prof. Tarantino per l'ospitalità datami nei Laboratori dell'Istituto Opoterapico di Pisa e per avermi messo a disposizione il ricco materiale dell'Istituto stesso.

### Bibliografia

- BRUSMADE A., BUCHNER F. e RUBSAAMEN H. (1956): *Naturwissenschaften*, 43, 259.  
BUCHNER F., RUBSAAMEN H., CHOMETTE E. (1957): *Semaine des Hopitaux*, n. 3.  
CORDA G. M. (1932): *Ann e Gin*, 54.  
DEBAKAN A. S. (1959): *Journ of Pediatrics*, T. 5.  
GUILHEM P., DARNAUD G.: *Etat Diabetique et grossesse Enciclop. med. (Grossesse)* pag. 50, 42 c. 10.  
GRANICK: citato da Wikes, loco citato.  
LANDAUER W.: citato da Ancel: *La Chemioteratogenesi Doin Editeur*, pag. 78.  
LICHENSTEIN H., GUEST G., WARKANY J. (1951): *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 78.  
HINWICH H., FAZEKAS (1937): *Endocrinology*, 21.  
HOLMES, citato da Buchner, Rubsaamen e Chomette.  
MOSELEY H. (1947): *Exp. Zool.*, pag. 5.  
NEEDHAM J. (1931-1942): *Bioch. and Morphogenesis*, Cambridge University, Press.  
SCLOSSMAN, citato da Buchner, Rubsaamen e Chomette.  
SMITHBERG (1956): *Anat. Record*.  
VIREAU, citato da Guilhelm e Darnaud.  
WHITE P., GELLESPIE L., SEXSTON L. (1956): *Amer. J obst and gyn.*
-

## RIASSUNTO

Esaminata la letteratura sull'argomento, l'A. espone le ricerche da lui effettuate, dalle quali risulta che il trattamento di insulina effettuato su ratte gravide, nei primi mesi di gestazione, ha dato luogo, nei feti, ad alterazioni del quar-

to ventricolo e del midollo spinale. Da ciò si prende lo spunto per formulare l'ipotesi che le malformazioni di feti di donne diabetiche possano avere un qualche rapporto con trattamenti insulinici non troppo razionali.

## RÉSUMÉ

Après avoir examiné la littérature sur le sujet, l'Auteur expose ses recherches, d'après lesquelles il résulte que le traitement d'insuline chez des rattes gravides pendant la première période de la grossesse a donné lieu chez les fétus à des altérations du quatrième ventricule et de la moelle épinière. Par conséquence, il est possible que les malformations chez les fétus de femmes diabétiques aient quelques rapports avec des traitements irrationnels d'insuline.

## SUMMARY

After having examined the literature on the subject, the Author explains his research study, according to which insulin treatment in pregnant rats, during the first months of pregnancy, has given rise to fetal alterations in the fourth ventricle and the spinal cord. Accordingly, it could be possible that fetal malformations in diabetic women are somehow related to irrational treatments of insulin.