

---

## DIABETES E HIPOFISIS

---

F. G. YOUNG,  
University of Cambridge, England.

Es con gran placer que he aceptado la invitación a hablar aquí sobre la diabetes en relación con la secreción hipofisaria.

En la discusión de este problema me referiré sobre todo a mis propias investigaciones y las de mis colaboradores, pues en el corto tiempo de una conferencia no es posible hacer un resumen completo de las numerosas investigaciones realizadas en este interesante campo. Consideraré ante todo las investigaciones experimentales, aunque incidentalmente me referiré a ciertas observaciones clínicas.

El descubrimiento de la diabetes pancreática por von Mehring y Minkowski en mil ochocientos ochenta y nueve (1889) sugirió una teoría muy simple de la etiología de la diabetes, esto es, que ella es siempre el resultado de la insuficiencia pancreática. La notable eficacia de la insulina, descubierta por Banting y Best en mil novecientos veinte y dos (1922), en el tratamiento de la diabetes, apoyaba esta teoría, pero hoy sabemos que una proporción pequeña de pacientes diabéticos requiere para su tratamiento mayor cantidad de insulina que la que sería necesaria si la condición diabética fuera simplemente el resultado de una secreción deficiente de insulina por parte del páncreas. Recientemente Waugh y colaboradores, en la Clínica Mayo, han recapitulado los resultados concernientes al requerimiento de insulina en pacientes pancreatectomizados con fines terapéuticos, y concluyen que tales pacientes requieren veinte a cuarenta unidades diarias. No es posible concluir de estos resultados, que el paciente cuya diabetes es debida a insuficiencia secretora de las células beta ( $\beta$ ) de los islotes de Langerhans, requiera tan sólo un máximo de veinte a cuarenta unidades diarias. La absorción de alimentos en el intestino puede ser anormal después de la pancreatectomía, operación que no solamente extirpa las células beta sino también las células alfa y el tejido acinar. En los últimos años se han hecho observaciones que muestran que las células alfa de los islotes pancreáticos contienen una substancia que facilita la transformación del glucógeno hepático en glucosa y actúa de esta manera como antagonista de la insulina.

De acuerdo con estos resultados, se observa que el requerimiento de insulina del perro, cuya diabetes permanente es debida a la administración de extractos hipofisarios o de aloxán, es ligeramente superior a la del perro pancreatectomizado aun cuando se adopten precauciones para asegurar que la cantidad de alimentos absorbida por el intestino, sea la misma en los animales sin páncreas y en los animales diabéticos no pancreatectomizados. Aunque es posible esperar que los requerimientos de insulina del paciente diabético sean significativamente mayores que las veinte a cuarenta unidades diarias del paciente pancreatectomizado, no se podría prever la necesidad de varios miles de unidades de insulina diarias, que ocasionalmente se encuentra en los casos de diabetes insulinoresistente. La intervención posible de la hipófisis en tales casos fue indicada por las investigaciones de B. A. Houssay y sus colaboradores, quienes demostraron que la extirpación de la hipófisis mejora una diabetes experimental preexistente, y también, que la inyección de extractos hipofisarios a animales normales apropiados produce un cuadro diabético.

Algunos años después de este importante descubrimiento, H. M. Evans inyectó dos veces diarias a cachorros, un extracto ánterohipofisario durante varios meses para lograr la producción de gigantismo experimental. Después de seis a ocho meses de tratamiento, algunos de los animales así tratados enfermaron de diabetes. Esto fue en mil novecientos treinta y dos (1932), y algo más tarde Houssay y colaboradores lograron producir un estado diabético en animales previamente normales y en animales con pancreatectomía parcial, en pocos días, por la inyección diaria de extracto ánterohipofisario. Más tarde, en varios laboratorios, se halló dificultad en reproducir estos resultados de Houssay, pero sin duda las diferencias entre las distintas especies animales en respuesta al tratamiento, unida a la facilidad con que el principio activo se destruye en los preparados impuros de ánterohipófisis, son la explicación de estas dificultades.

Desde mil novecientos treinta y seis (1936) hemos podido reproducir satisfactoriamente la acción diabetógena de los extractos hipofisarios en el perro y en el gato normales y hemos utilizado ambas especies para la determinación de la substancia diabetógena. Por otra parte, Houssay y colaboradores y también investigadores de los Estados Unidos, Dohan y Lukens sobre todo, han obtenido resultados irregulares en los animales normales y en

consecuencia han preferido utilizar perros o gatos a los cuales habían extirpado hasta el ochenta y siete por ciento del páncreas en una operación previa. Los animales así operados muestran fácilmente glucosuria después de la inyección de extracto hipofisario, pero algunos de estos perros también tienen glucosuria después de un tratamiento de control, tal como la inyección de un extracto de músculo. Por nuestra parte no hemos tenido dificultad alguna en obtener resultados regulares usando el perro o el gato normales como animales de ensayo y no nos es fácil entrever las dificultades de otros a este respecto. Aunque el perro o el gato adulto normales se hacen fácilmente diabéticos cuando se les inyecta diariamente extracto de ánterohipófisis durante algunos días, muchas otras especies no se comportan de esta manera. Las únicas especies que hemos hallado responder de manera regular al tratamiento con ánterohipófisis con aparición de diabetes son carnívoras: el perro y el gato.

Las cepas de conejo que hemos utilizado responden, pero no regularmente, en tanto que los pequeños animales de laboratorio: rata, laucha y cavia no presentan diabetes cuando son inyectados con un extracto que es fuertemente diabetógeno para el perro o el gato adultos. En nuestra experiencia la rata normal adulta responde siempre a tal tratamiento, no con diabetes, sino con aumento del crecimiento, en tanto que la rata cuya diabetes es debida a pancreatectomía parcial o a aloxán suele mostrar una reducción de la glucosuria en lugar de una acentuación del estado diabético cuando recibe inyecciones de un extracto sumamente diabetógeno para el perro o gato.

Usando el gato normal como animal de experimentación, hemos visto el año pasado (Cotes, Reid y Young, mil novecientos cuarenta y nueve (1949) que la hormona de crecimiento purificada es sumamente diabetógena, aunque no pudimos excluir por completo la posibilidad de que las preparaciones más puras de hormona de crecimiento de que disponíamos estuvieran contaminadas con una substancia o substancias esenciales o accesorias para la actividad diabetógena de la hormona de crecimiento. La Fig. Núm. 1 muestra algunos resultados típicos. La línea vertical punteada indica la primera de una serie de inyecciones diarias de hormona de crecimiento. La dosis diaria en miligramos aparece arriba de cada sección de la figura. La línea continua indica la cantidad de azúcar en la orina. Se ve que existe un período de latencia entre el comienzo de las inyecciones y la aparición de la glucosuria. En general, tres a cinco días después de la primera inyección la glucemia comienza a subir y la glucosuria aparece. Hemos obtenido resultados análogos en perros. Recientemente Houssay y Anderson (mil novecientos cuarenta y nueve) usando el perro o gato con pancreatectomía parcial como animal de prueba, hallaron que la inyección de hormona de crecimiento es seguida de hiperglucemia, aunque en gatos en los que el setenta y cinco por ciento del páncreas había sido extirpado debieron inyectar veinticinco miligramos de hormona purificada por kilogramo de peso y por día, para demostrar este efecto. Por nuestra parte hemos visto que el gato normal responde con glucosuria a la inyección de tan solo un miligramo diario por kilo de peso de hormona de crecimiento purificada. Campbell y colaboradores (mil novecientos cincuenta) hallaron que tres miligramos y medio por kilo de peso y por día son diabetógenos en el perro intacto.

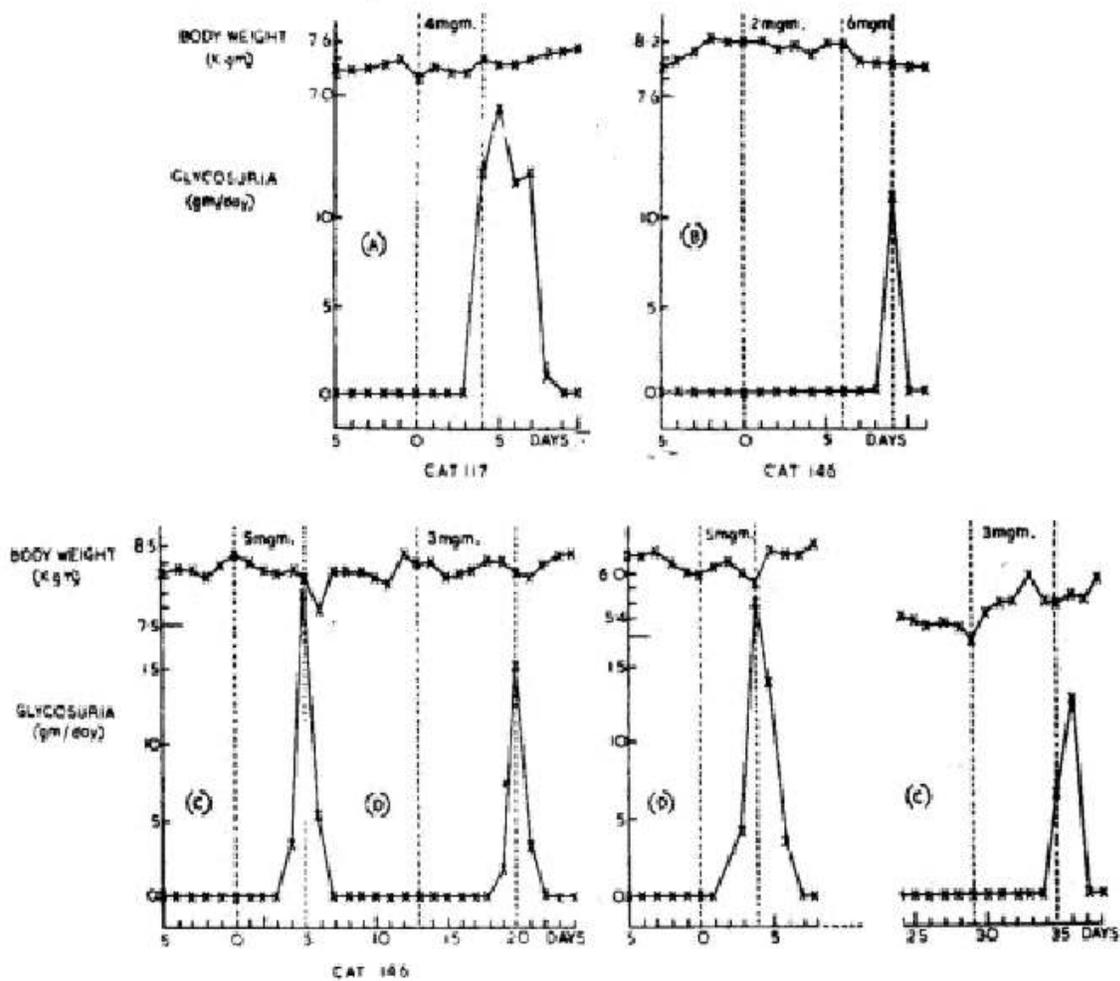


Figura 1

Aunque la acción diabética de la adrenocórticotrofina hipofisaria ha sido demostrada en la rata intacta (Li, Ingle y Evans) y en el hombre (J. W. Conn y otros ) hasta ahora no hemos logrado en nuestro laboratorio demostrar la acción diabética de la adrenocórticotrofina en el gato intacto, y el Dr. Reid ha inyectado hasta (50) cincuenta miligramos diarios por kilo de peso sin lograr producir glucosuria. En perros con pancreatectomía parcial de ochenta y tres a ochenta y siete por ciento, Houssay y Anderson inyectaron cincuenta miligramos por kilo de peso y por día de adrenocórticotrofina purificada logrando sólo producir hiperglucemia moderada en un perro de cuatro tratados, uno de ellos durante cuatro días. Campbell nota sólo ligera acción diabética con siete miligramos y medio por kilo de peso y por día en el perro intacto. Aunque la adrenocórticotrofina puede ser considerada como agente diabético en ciertas condiciones, creemos que la actividad diabética de los extractos de hipófisis de buey que hemos usado es debida ante todo a su contenido en hormona de crecimiento. La posibilidad de que una pequeña cantidad de adrenocórticotrofina se halle presente en los extractos, donde ejerce una acción cooperativa, no puede ser excluida por el momento.

*Crecimiento y diabetes hipofisaria*

La acción diabética de la hormona de crecimiento en el perro y gato intactos presta un interés particular a

los resultados del tratamiento prolongado de perros y gatos jóvenes con extractos hipofisarios diabéticos promotores del crecimiento.

TABLA NÚM. 1

ACCION DIABETOGENA DEL EXTRACTO DE HIPOFISIS ANTERIOR  
(Los valores de la tabla corresponden a 1 kg. del peso inicial)

	Perro adulto	Gato adulto	Cachorro	Gatito
Extracto inyectado diariamente (mgm de hormona de crecimiento)	1.5	0.6	6.0	3.75
Día de aparición de la glucosuria	4.7	5.6	—	a
Glucosuria 1er. día (gm) D/N	1.97 1.37	1.93 1.23	— —	— —
Glucosuria 2º. día (gm) D/N	4.63 2.91	2.17 1.74	— —	— —
Aumento de peso (gm/día)	10.0	8.9	19.1	16.3
Media de	(5 días)	(6 días)	(21 días)	(21 días)

Como se ve en la Tabla Núm. 1, que resume los resultados obtenidos con perros y gatos jóvenes y adultos, la administración diaria de dosis elevadas de extracto diabético a perros y gatos jóvenes durante tres semanas no produce diabetes, aunque los animales tratados crecen mucho más rápido que los controles. La Fig. Núm. 2 muestra las curvas de crecimiento, en que el primer día de una serie de inyecciones está indicado por la primera flecha que lleva la cifra cinco. A intervalos marcados por las flechas siguientes la dosis fue aumentada progresivamente sin que apareciera glucosuria. La línea punteada indica el crecimiento previo a la inyección diaria de extracto hipofisario. Estos resultados, al mostrar una diferencia tan notable entre el animal joven y el adulto, sugerían la posibilidad de que la respuesta a la hormona de crecimiento pudiera ser determinada por la capacidad del animal para crecer suficientemente. Si el animal pudiera responder al estímulo del tratamiento hipofisario creciendo lo suficiente, el resultado sería crecimiento y no diabetes. Esto permitiría explicar por qué la rata normal cuyas epifisis nunca se sueldan y que es capaz de responder a la inyección de la hormona con crecimiento casi indefinido, nunca, en nuestra experiencia, presenta diabetes como respuesta al tratamiento con hormona hipofisaria de crecimiento.

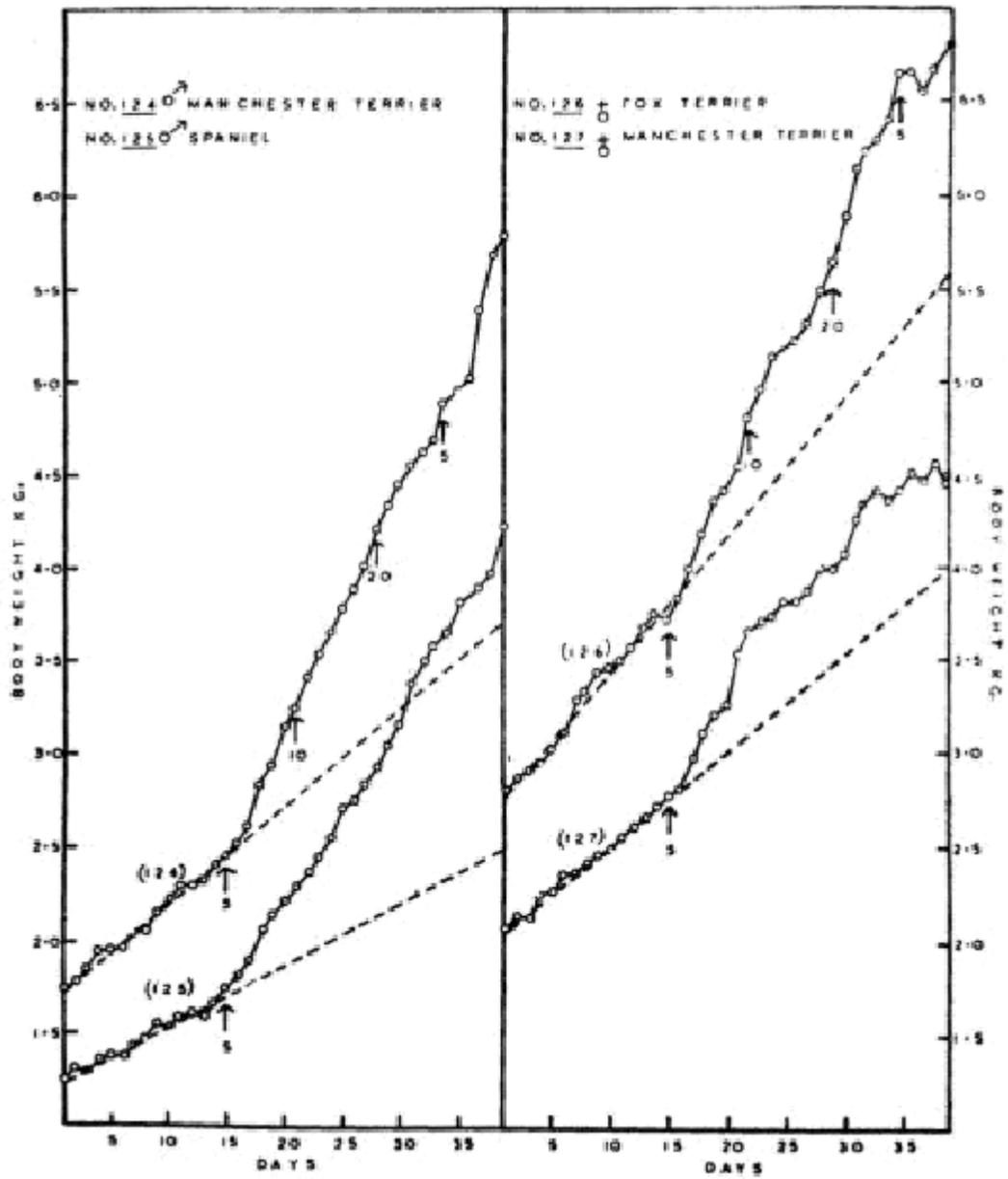


Figura 2.

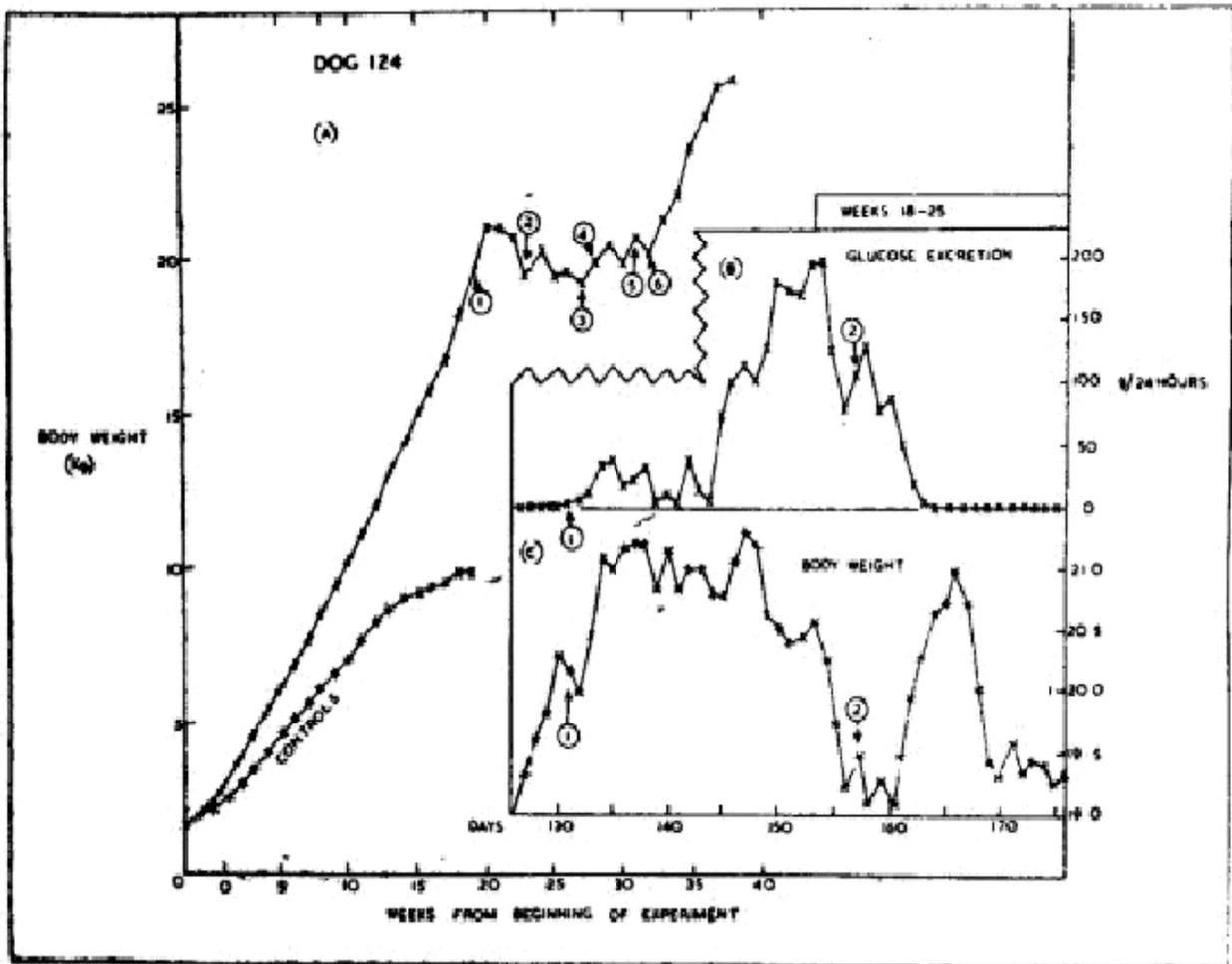


Figura 3.

Estas ideas prestaban interés a la investigación de los efectos del tratamiento prolongado de perros y gatos jóvenes con hormona de crecimiento, tratamiento destinado a continuar más allá de la edad a la cual estos animales pueden ser considerados adultos.

Cuando hicimos esta experiencia en cachorros hallamos que en cierta proporción de los animales apareció la diabetes después de meses de tratamiento, y a este respecto nuestros resultados están de acuerdo con las primeras observaciones de H. M. Evans. Por otra parte, en experimentos con más de cincuenta gatitos, ninguno de ellos sufrió de diabetes aun cuando el tratamiento continuó hasta después que el animal hubo llegado a su estado adulto. En este respecto el gato que ha crecido naturalmente difiere de aquel cuyo crecimiento ha sido acelerado por tratamiento con hormona diabetógena. La Fig. Núm. 3 muestra un experimento típico con un perro joven tratado prolongadamente. El animal creció sin diabetes durante diez y siete semanas de tratamiento diario, pero al final de este período la glucosuria apareció y aumentó paulatinamente. La aparición de glucosuria es indicada por la flecha que lleva la cifra uno. A medida que la glucosuria aumentó el peso corporal creció más lentamente y por último comenzó a disminuir, a pesar de la continuación del tratamiento. Este fue suspendido en el momento indicado por la flecha número dos. El diagrama incluido muestra la curva de crecimiento entre las semanas diez y ocho y veinticinco en una escala mayor. La cesación del tratamiento hipofisario fue seguida de desaparición de la glucosuria y después de algunas fluctuaciones el peso corporal se mantuvo aproximadamente constante. Dos tentativas subsiguientes de obtener crecimiento por la administración de extracto hipofisario, indicadas por las

flechas tres y cinco, dieron como resultado glucosuria grave y cetonuria y el tratamiento fue suspendido. Como se ve en la Figura Núm. 4, cuando inyectamos insulina junto con el extracto hipofisario se produjo crecimiento y retención nitrogenada, aunque la cantidad de insulina necesaria para lograr estos resultados es muy grande. Así cuando el animal recibía dos mil unidades diarias de Protamina-Zinc-Insulina la glucosuria era de treinta gramos por día.

Como en el diagrama anterior, la iniciación de la serie de inyecciones diarias es indicada por una línea vertical punteada. En este animal el consumo de alimentos no fue controlado aunque cuando la cantidad de alimentos suministrada se mantuvo constante durante el curso del experimento los resultados fueron semejantes, excepto durante el período de cetonuria grave en que el animal no consumía toda su ración (figura número 5 ). En este caso la insulina requerida no fue tanta como en el caso anterior, aunque era de cuatrocientas unidades diarias por kilo de peso durante la mayor parte de la experiencia. Tenemos aquí un caso análogo a la diabetes insulinoresistente que ocasionalmente se encuentra en el hombre.

La acción diabética de la hormona de crecimiento puede ser convertida en acción de crecimiento verdadera si se administra suficiente insulina junto con el extracto hipofisario. Esto nos sugiere dos importantes preguntas:

Primero: ¿Es que el tratamiento con hormona de crecimiento produce un aumento de la secreción de insulina?

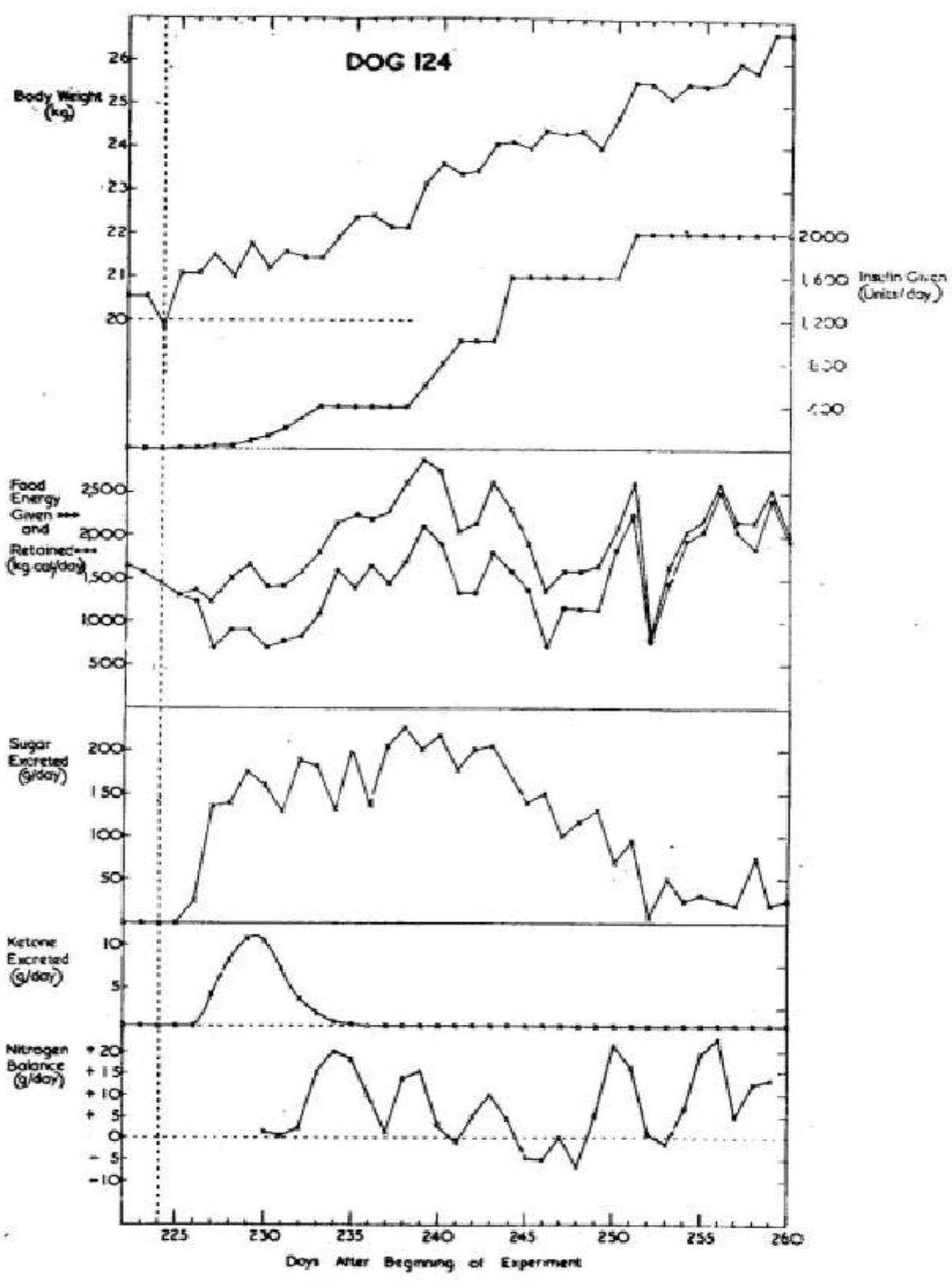


Figura 4.

Segundo: ¿Podemos suponer que durante el periodo que precedió a la diabetes el páncreas de estos cachorros segregaba más insulina como requerimiento indispensable para la prosecución del crecimiento?

Hay muchas indicaciones de que la respuesta a la primera pregunta es afirmativa; por ejemplo, en ratas en ayunas el tratamiento con hormona de crecimiento a menudo produce una disminución de la glucemia (Milman y Russell, mil novecientos cuarenta y nueve). La respuesta a la segunda pregunta es probablemente afirmativa, aunque no poseemos las pruebas necesarias para afirmarlo categóricamente.

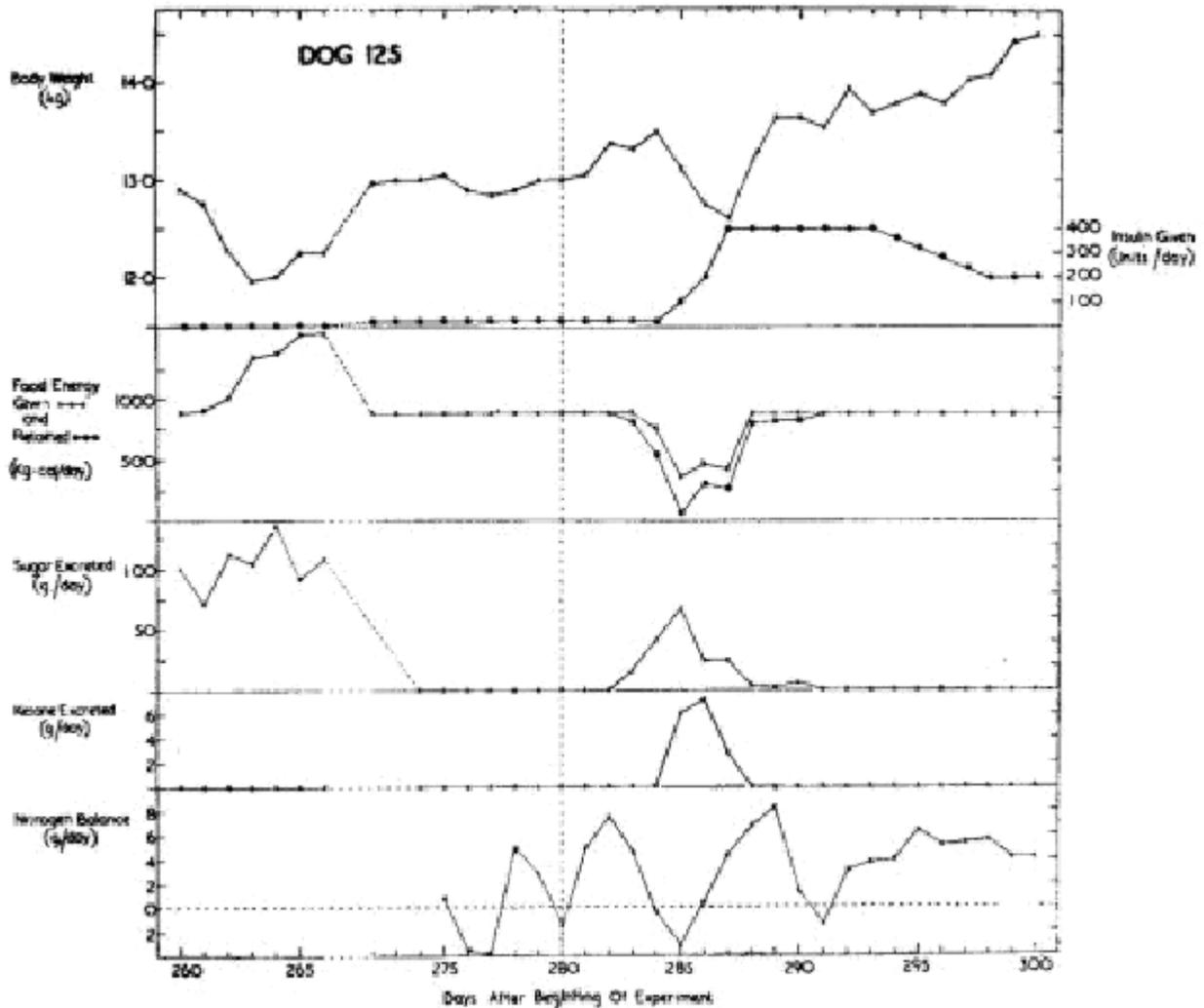


Figura 5.

Entonces, si el crecimiento y la diabetes inducida por la hormona de crecimiento son respuestas al mismo estímulo metabólico que se excluyen mutuamente, sería de interés saber si la acción diabética de la hormona de

crecimiento en los animales intactos podría ser considerada como resultado de un estímulo que fracasa en el adulto porque el animal no puede crecer indefinidamente. Con este fin hemos investigado el balance metabólico de gatos y perros tratados con hormona de crecimiento.

#### *Balance energético en la diabetes hipofisaria*

La figura Núm. 6 que sigue muestra un experimento típico. El comienzo de las inyecciones diarias de extracto hipofisario es indicado por la línea vertical de puntos y la última inyección por la segunda línea de puntos. Se trataba de un perro normal intacto que recibió durante el experimento la misma cantidad diaria de alimentos que, previamente al mismo, era justamente capaz de mantener constantes el peso corporal. En este experimento la respuesta inicial a la administración diaria del extracto hipofisario es un aumento de peso asociado a retención de nitrógeno. La glucemia en ayunas no aumenta durante este período y puede incluso hallarse algo, disminuida. Después de tres a cinco días la glucemia aumenta y aparece glucosuria, a veces acompañada de cetonuria. En este momento el crecimiento se retarda o detiene aunque la retención de nitrógeno continúa. Resultados similares fueron obtenidos en animales que recibían insulina junto con el extracto hipofisario.

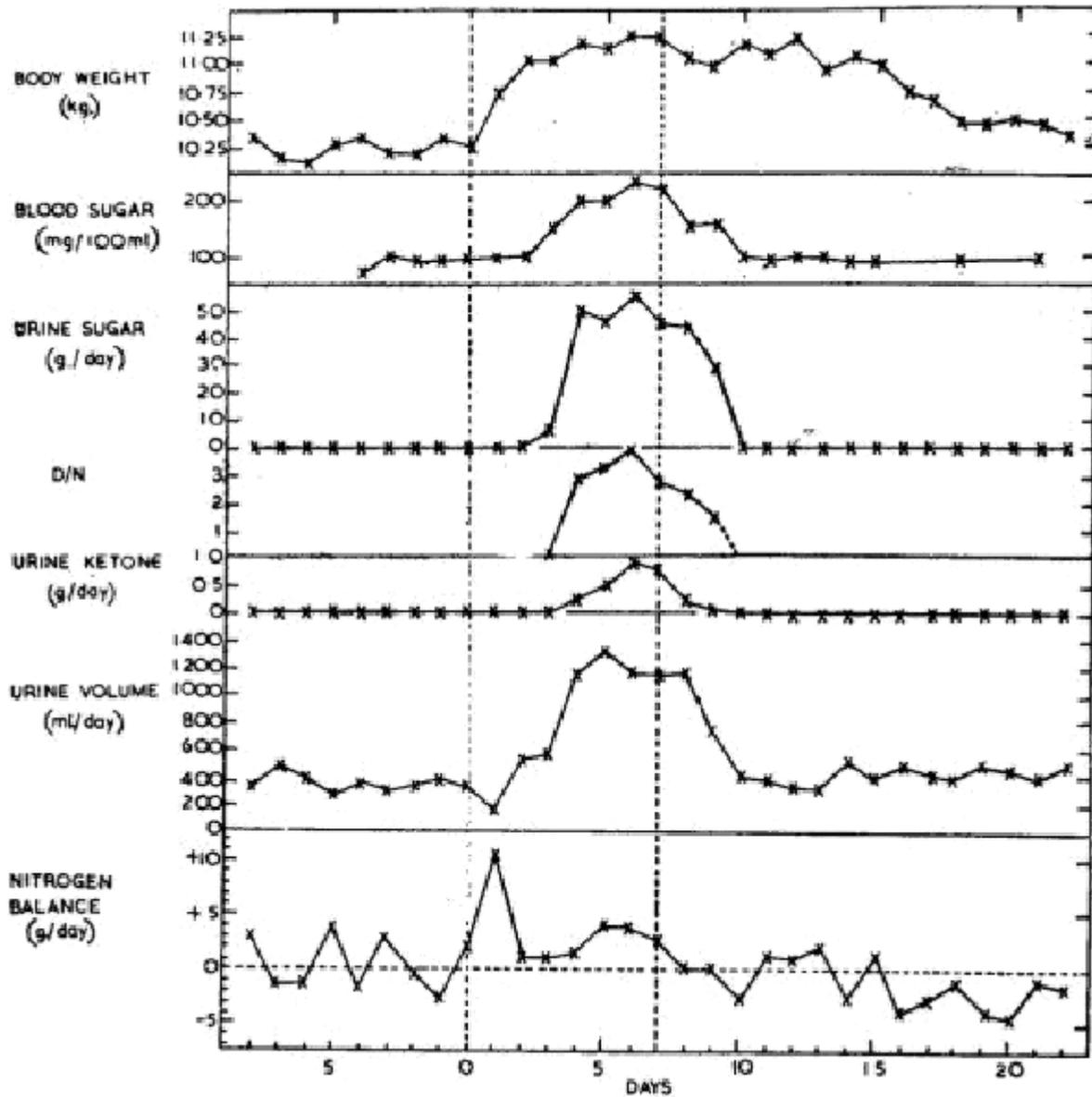


Figura 6.

En todos estos experimentos, que fueron repetidos con gatos y ratas (aunque les recuerdo que la rata no sufre diabetes como resultado del tratamiento hipofisario), el análisis del hígado y músculos dio, resultados normales. El aumento de peso estaba aparentemente asociado al crecimiento de tejidos ricos con proteínas, de composición similar al músculo. Como se ve en la figura Núm. 7, en la rata los diferentes grupos musculares sufren hipertrofia de diferente magnitud. La razón de estas diferencias no es clara.

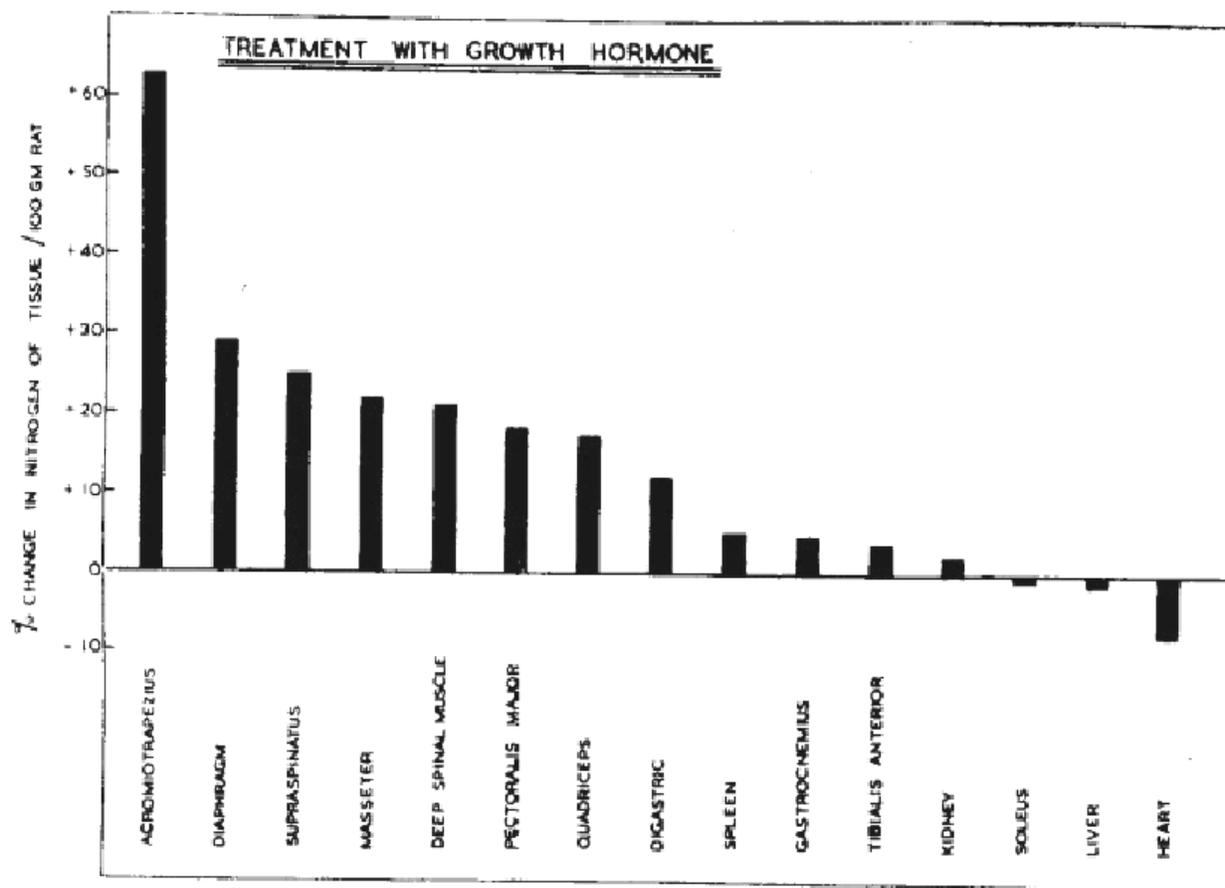


Figura 7.

El análisis de los animales muestra que el aumento de los tejidos ricos en proteína se acompaña de una pérdida de la grasa de los depósitos, y conclusiones semejantes fueron obtenidas en experiencias con perros y gatos. La figura Núm. 8 contiene el balance energético obtenido en los experimentos con perros y ratas tratados solamente con extracto ánterohipofisario. El consumo de alimentos fue mantenido constante durante el curso del experimento. Se ve en la figura Núm. 9 que la energía obtenida por oxidación de las grasas compensa con creces la energía perdida por aumento de tejidos, más, en el caso del perro, la pérdida con el azúcar de la orina. En el diapositivo que sigue aparecen los mismos datos, que en este caso se refieren al perro ciento veinticuatro, que recibió insulina simultáneamente con el extracto hipofisario y cuyos alimentos no fueron limitados y al perro ciento veinticinco, que fue tratado como el anterior, con la diferencia que la cantidad de alimentos que consumía era justamente suficiente para mantener el equilibrio energético, junto con la cantidad apropiada de insulina, previamente a la iniciación del tratamiento con extracto ánterohipofisario. El aumento de peso corporal en el experimento en que el consumo de alimentos se mantuvo constante, debe atribuirse al hecho de que aproximadamente un gramo de grasa da nueve kilocalorías, en tanto que cuando se forma un gramo de músculo, conteniendo setenta por ciento de agua, se pierde algo más de una kilocaloría. Por lo tanto, en condiciones isocalóricas el peso corporal aumentará en nueve menos uno, o sea ocho gramos por cada gramo de grasa totalmente oxidada. Comparando los resultados del perro ciento veinticuatro, cuyo consumo alimenticio no fue limitado, y como consecuencia aumentó rápidamente de peso al recibir insulina y extracto hipofisario, con los resultados mencionados del perro ciento veinticinco, con consumo constante de alimentos se ve que la pérdida de grasa de los depósitos puede ser evitada por un aumento del consumo alimenticio. La conclusión general a sacar de estos experimentos es que el tratamiento con hormona de crecimiento produce crecimiento o diabetes según la especie y condición del animal tratado. Si el animal puede crecer, tal como la rata de cualquier edad, y el perro o el

gato jóvenes, el resultado es exceso de crecimiento y no diabetes.

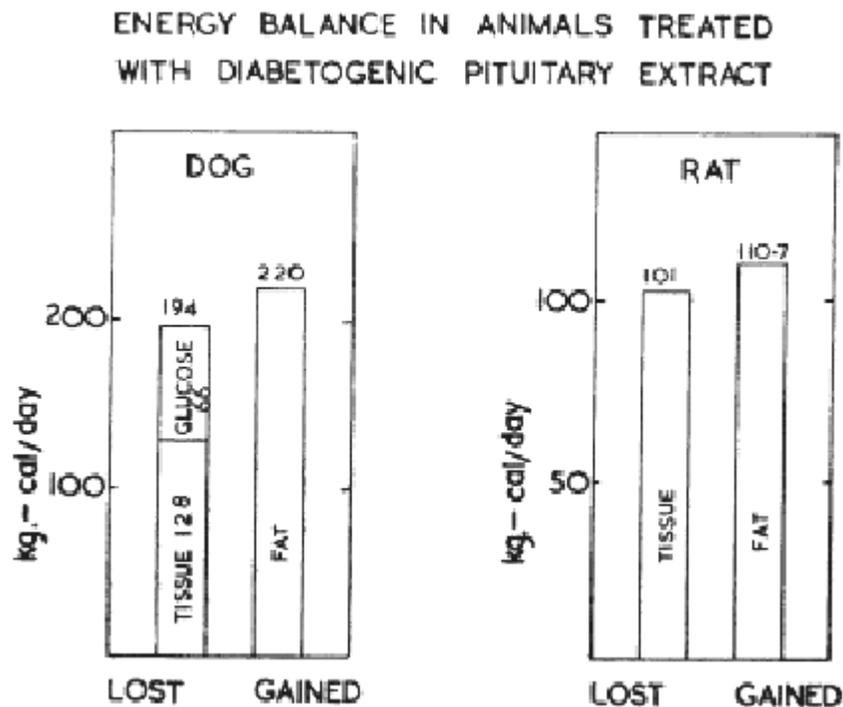


Figura 8.

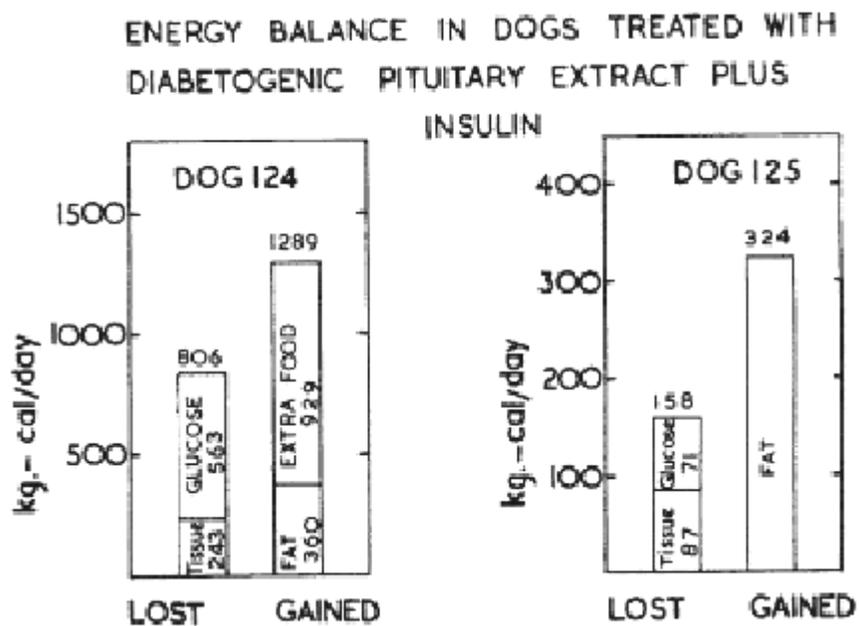


Figura 9.

En el perro adulto y gato un estímulo excesivo de estos procesos produce al principio cierto crecimiento, pero más tarde, no pudiendo éste ser continuado en el animal adulto, es substituido por la aparición de un estado patológico, la diabetes, en caso en que la alimentación del animal no es restringida. En estas especies el tratamiento con hormona de crecimiento resulta en un aumento del apetito, pero en otras especies una disminución del apetito suele ocurrir como respuesta al tratamiento con ánterohipófisis y de esta manera el desarrollo patológico de la diabetes es impedido.

En nuestro experimento sobre la acción diabetógena de extractos ánterohipofisarios, observamos durante varios años que las perras o gatas preñadas no responder con diabetes a la inyección de preparados de anterohipófisis que son, fuertemente diabetógenos para los animales normales. Los animales que dan de mamar tampoco presentan diabetes cuando son sometidos al mismo tratamiento. Sería de gran interés saber si en estos animales el estímulo de crecimiento está confinado a las madre, o si es en parte transferido al feto, pero nuestros conocimientos actuales no son concluyentes en lo que respecta al perro y al gato. En el caso de la rata se encuentran observaciones significativas en trabajos hechos hace cierto tiempo. Así, en una investigación bien controlada, por Watts (mil novecientos treinta y cinco) observó que el tratamiento de ratas preñadas con ciertos extractos de ánterohipófisis parcialmente purificados producía no solamente aumento del peso corporal de las madres con respecto al de los animales de control, sino también un aumento estadísticamente significativo de peso de las crías. Este aumento de peso de las crías no estaba acompañado de un aumento del tiempo de gestación. En mil novecientos treinta y nueve, Cole y Hart observaron que en la rata intacta la preñez estimulaba el crecimiento del cuerpo de la madre y que este crecimiento persistía en parte hasta después de dejar de amamantar las crías. Nuestras experiencias, junto con las de Watts en mil novecientos treinta y cinco y las de Cole y Hart en mil novecientos treinta y nueve, apoyan la opinión de un aumento de la secreción de hormona de crecimiento durante la preñez y el período de lactación, por lo menos en la rata.

Con la identificación de la hormona de crecimiento como agente diabetógeno importante, las consideraciones anteriores están posiblemente en relación con las observaciones de Miller, Hurwitz y Kuder (mil novecientos cuarenta y cuatro), observaciones que han sido confirmadas, que la tendencia a producir recién nacidos de peso superior al normal, junto con la elevada mortalidad fetal, observados en mujeres diabéticas, se presentan a menudo muchos años antes que la diabetes se haga manifiesta.

Si un aumento de la secreción de hormona de crecimiento por la ánterohipófisis es un factor importante en la estimulación del crecimiento del feto, y después del parto en la estimulación de la producción de leche, la excesiva secreción de esta hormona, más allá de la capacidad de los tejidos de responder adecuadamente, puede llevar a la diabetes. Es aquí de interés recordar el clásico experimento de Paul Bert, en mil ochocientos ochenta y cuatro, en el cual la mastectomía hecha a una cabra, produjo después del parto la aparición transitoria de diabetes. Aquí la remoción del medio a través del cual el proceso fisiológico podía exteriorizarse llevó a la condición patológica de diabetes temporaria.

Si en la mujer diabética los recién nacidos de peso superior al normal han de atribuirse a una excesiva secreción de hormona de crecimiento, sugiero que los accidentes de la preñez comunes en tales mujeres están relacionados con anomalías en la secreción de gónadotrofina.

*Conclusión.* En un trabajo publicado hace unos años (Young 1947) escribí: El crecimiento, incluso el crecimiento fetal, y la producción de leche son procesos que requieren un tipo de control metabólico especial.

Ambos suponen impedir la oxidación de metabolitos que de otra manera serían oxidados. Puesto que el crecimiento, la galactopoyesis y la diabetogénesis hacen suponer en los tres, una restricción de los procesos oxidativos, no sería sorprendente si hubiera cierta relación entre los mecanismos hormonales que controlan estos fenómenos.

Los conocimientos de que disponemos nos permiten asociar el crecimiento, incluso el crecimiento fetal, la producción de leche y la diabetes como fenómenos cuyo desarrollo es estimulado por la hormona de crecimiento. Cuando estos procesos, bajo la influencia de un estímulo excesivo, no pueden realizarse de manera apropiada, pueden dar lugar a la aparición de un proceso patológico de diabetes, estado en el cual el material cuya oxidación es impedida, pero que no es de otra manera utilizado, se excreta en la orina en forma de glucosa. En el hombre, un ligero aumento de la secreción de hormona de crecimiento, prolongado durante cierto tiempo e insuficiente para causar la aparición de acromegalia evidente puede llevar a una inhibición de los procesos de oxidación y catabolismo de los hidratos de carbono y proteínas que, combinados con un aumento del apetito característico de la

acción de la hormona de crecimiento, dan lugar finalmente a la diabetes. La hormona de crecimiento de la hipófisis es una substancia que puede muy bien tener importancia en la etiología de una fracción importante de los casos de diabetes en el hombre.

#### REFERENCIAS

- BERT, P.: Sur l'origine du sucre de lait. Compt. rend. Acad. d. sc.. Paris 98, 775, 1884.
- COLE, H. H.. and HART, G. H.: Effect of pregnancy and lactation on growth in the rat, Am. J. Physiol. 123. 589, 1938.
- CONN, J. W., Louis. L. H. and JOHNSTON, M. W. J. Lab. Clin. Med. 34 255 1949.
- COTES, P. M., REID, E. and YOUNG, F. G. Nature, 164, 209. 1949.
- HOUSSAY, B. A. and ANDERSON, E. Rev. Soc. Argent. Biol. 25, 91, 1949, Endocrinology 45, 627.
- INGLE, D. J.. LI. C. H. and EVANS, H. M. Endocrinology, 39. 32, 1946.
- MILLER, H. C., HURWITZ, D. and KUDER, K. Fetal and neonatal mortality in pregnancies complicated by diabetes mellitus, J.A.M.A. 124, 271. 1944.
- MILMAN, A. E., and RUSSELL, J. A.: Effects of growth hormone on the blood sugar and insulin sensitivity of the rat. Fed. Proc. 8, 111, 1949.
- WATTS, R.: Effect of administration of preparations of growth hormone of anterior lobe of pituitary upon gestation and weight of newborn (albino rats), Am. J. Obst. & Gynec. 30, 174, 1935.
- YOUNG, F. G.: Experimental stimulation (galactopoiesis) of lactation, Brit. M. Bull. 5, 155, 1947.