

**TEORIA DE LA SECRECIÓ ENDOCRINA
DE LA PARÒTIDA**

Comunicació presentada el dia 18 de febrer de 1964 pel doctor

JOSEP M. CANYADELL i VIDAL

Endocrinòleg a l'Institut Barraquer de Barcelona

I. INTRODUCCIÓ

Ja fa molts anys que hom admet l'existència d'una hormona produïda per les paròtides. Hom ha volgut relacionar la suposada activitat endocrina d'aquestes glàndules amb la hiperfunció gonadal^{3, 2}, amb l'activitat del tiroide o de la hipòfisi^{4, 2} i, més recentment, amb el metabolisme dels hidrats de carboni^{5, 3, 20}.

La possibilitat que les paròtides segreguin una hormona semblant a la insulina ha estat discutida per espai de molts anys, basant-se en la freqüència amb què s'observa la hiperplàsia d'aquests òrgans en la diabetis estable de l'adult^{5, 3, 20}. Aquesta hiperplàsia tindria un caràcter compensador de la insuficiència insular que explicaria la relativa benignitat de la diabetis en aquests casos.

Els primers treballs experimentals sobre aquest problema no foren conclusius. UCHIMURRA³⁸ trobà que la parotidectomia pot causar una hipertròfia dels illots de Langerhans i un augment del glicogen hepàtic. Segons MANSFELD i SCHMIDT²², la lligadura dels conductes de Stenon en el gos produeix una reducció de la glucèmia, la qual es normalitza després de l'extirpació de les paròtides. En el gos també fou demostrat que la lligadura dels conductes parotidis millora la diabetis secundària a pancreatectomia subtotal, mentre que l'extirpació de les paròtides no modifica la malaltia³³.

L'aplicació pràctica d'aquestes investigacions no ha donat cap mena de resultat, i els intents de tractament de la diabetis mellitus amb la lligadura dels conductes de Stenon han fracassat sistemàticament.

A partir del 1934, un grup d'investigadors japonesos^{27, 35, 36, 37} enfocà els seus treballs en l'estudi de la relació entre el desenrotllament esquelètic i dentari i l'estat dels teixits de sosteniment amb la funció de les glàndules salivals. Una llarga sèrie d'investigacions experimentals, patològiques i clíniques confirmà la hipòtesi de l'activitat endocrina de les paròtides, ha conduït a l'aïllament de la *parolina* o hormona parotídica i ha permès de relacionar una sèrie de quadres clínics d'etiopatogènia poc precisa —que OGA-TA^{27, 28} engloba sota el denominador comú d'*hipo- o a-siadelisme*— amb la insuficiència d'aquest factor hormonal.

II. SECRECIÓ ENDOCRINA DE LES GLÀNDULES SALIVALS

Les glàndules salivals no tenen un teixit endocrí comparable, per exemple, amb els illots pancreàtics. La funció endocrina és portada a terme per la reabsorció de la mateixa saliva a través dels túbuls estriats del sistema eferent de les glàndules salivals ^{27, 28, 29}.

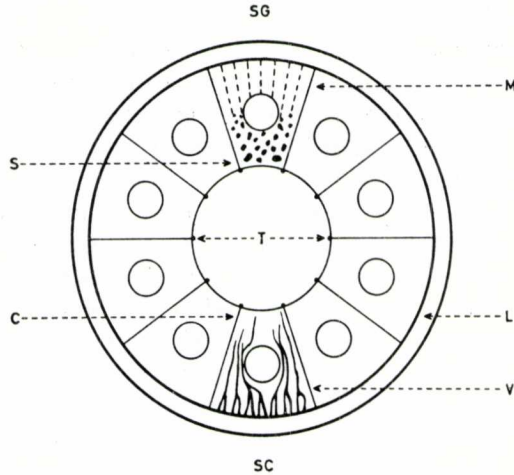


FIG. 1

Esquema d'un túbul estriat de les glàndules salivals.

SG = sistema granular. M = mitocondries. S = grànuls de secreció (metacòndries).
 SC = sistema canalicular. V = vacuoles basals. C = canaliculs intracel·lulars.
 T = llum tubular. L = espai limfàtic.

Els túbuls estriats corresponen als petits conductes que connecten els acinis glandulars i els conductes eferents, la funció dels quals és d'actuar de reservori de la saliva abans de la seva excreció a la cavitat bucal. Aquests túbuls no tenen membrana basal, i el pol extern de l'epiteli contacta directament amb els espais limfàtics, mentre que el pol intern ho fa directament amb la saliva (fig. 1).

El citoplasma de les cèl·lules d'aquests túbuls conté un sistema granular, relacionat amb les activitats secretores, i un sistema canalicular que efectua la reabsorció d'algun dels productes ja segregats. El sistema canalicular és format per nombroses vacuoles d'aspecte allargat, disposades entre els espais que deixen les estructures granulars, i que, seguint un curs paral·lel, es dirigeixen cap a la llum tubular ^{19, 39}.

L'existència d'aquest sistema canalicular pot demostrar-se experimentalment, en el gos, injectant suaument una solució colorant als conductes salivals eferents. El colorant passa ràpidament als canaliculs intracel·lulars de manera semblant a com un líquid entra per succió dins una pipeta. Segons YUASA³⁹, aquest fenomen no correspon pas a una introducció passiva, sinó que és el resultat d'un procés de reabsorció activa.

Segons OGATA^{27, 28, 29}, l'hormona salival, o parotina, és segregada conjuntament amb d'altres substàncies (entre elles, la ptialina). Una part és reabsorbida per les pròpies glàndules salivals, i és aquesta la que exerceix efectes hormonals, mentre que la que passa al tub digestiu és ràpidament inactivada.

III. ASIADÉLISME I HIPERSIADÉLISME

La disfunció endocrina de les glàndules salivals, com passa en d'altres òrgans de secreció interna, pot correspondre a una insuficiència o *asiadelisme*, o bé a un excés hormonal o *hipersielisme*^{27, 28, 35, 36, 37}.

En un animal d'experimentació, l'asiadelisme pot produir-se extirpant totes les glàndules salivals, particularment les paròtides i les submaxil·lars. L'hipersielisme es provoca per injeccions repetides d'extractes de paròtida o de parotina pura. Ara: quan només s'extirpen les submaxil·lars pot presentar-se un quadre d'hipersielisme paradoxal que s'explica per la hiperplàsia compensadora de les paròtides, les quals són la font principal de parotina.

Segons les observacions experimentals dels investigadors japonesos, l'asiadelisme dels animals en període de creixença es manifesta per una detenció del desenrotllament dels ossos llargs i una tendència a la micromèlia³⁷. Histològicament, hom comprova la detenció de la creixença dels cartílags epifisaris i alteracions condromalàciques (làms. I i II) semblants a les que s'observen en les artrosi deformants^{24, 25, 36}.

L'efecte estimulants del desenrotllament òssi de la parotina ha estat demostrat també *in vitro* per ITO i ENDO^{13, 15}, en cultius de fèmur d'embrió de pollet. En aquestes experiències es confirma que l'acció exercida per l'hormona sobre l'esquelet és primària i independent d'altres factors endocrins.

La síndrome esquelètica de l'hipersielisme experimental es caracteritza per alteracions de signe oposat a les de l'asiadelisme. Els cartílags i els ossos presenten una notable hiperplàsia, amb creixement longitudinal excessiu i signes d'osteosclerosi.

En les rates, l'asiadelisme provoca un augment de la freqüència de les càries dentals. El fenomen no és degut al simple efecte de neteja que pot

tenir la saliva. En un grup d'animals de control la freqüència de la càries arribà al 30 per cent, mentre que en un segon grup d'animals amb asiadelisme fou del 100 per cent, i en un darrer grup amb asiadelisme però tractat amb parotina, únicament fou del 62,5 per cent. L'examen histològic assenyalava que s'ha produït una hipoplàsia amb reabsorció dels teixits dentals i paradentals.

En l'hipersiadelisme, tots els teixits dentaris, inclòs l'esquelet alveolar, presenten un augment patològic del desenrotllament, i la formació del ciment pot ésser tan activa, que l'àpex s'eixampli tant que arribi a tenir l'aspecte d'una ceba.

L'acció de l'hormona salival sobre el desenrotllament esquelètic comporta modificacions en el metabolisme calcifosfòric. NOZAKA i col·laboradors ^{24, 25} per mitjà del Ca^{45} i del P^{32} , han demostrat un augment considerable de la captació de calci i de fòsfor en la zona epifisària dels ossos llargs sota la influència de la parotina. OGATA, ITO i OKABE ²⁹ trobaren en el conill que la injecció endovenosa causa un descens significatiu de la fracció no ionitzada del calci sèric que, per la seva constància, és emprat per a la valoració de l'activitat de les preparacions de parotina. Aquest descens de la calcèmia ha estat comprovat en d'altres animals de laboratori i àdhuc en l'home.

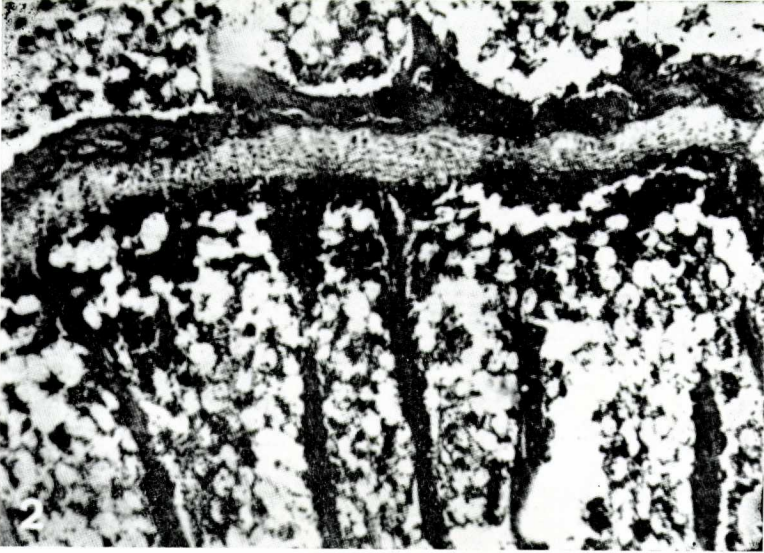
IV. COMPOSICIÓ I PROPIETATS FÍSICO-QUÍMIQUES DE LA PAROTINA

ITO ¹³ ha donat a conèixer una mètica d'extracció de la parotina a partir de paròtides bovines. És l'anomenada parotina bruta que, per successives precipitacions fraccionades amb sulfat sòdic i sulfat amònic, arriba a purificar-se i àdhuc a obtenir-se en forma cristallitzada. Es tracta d'una proteïna, electroforèticament pura, soluble a pH alcalí i estable en estat lliofil.

Segons ITO ¹³, de les paròtides de cavall hom pot obtenir una proteïna d'igual activitat biològica que la parotina bovina. L'anàlisi química d'ambdues proteïnes indica, això no obstant, que hi ha petites diferències entre l'una i l'altra.

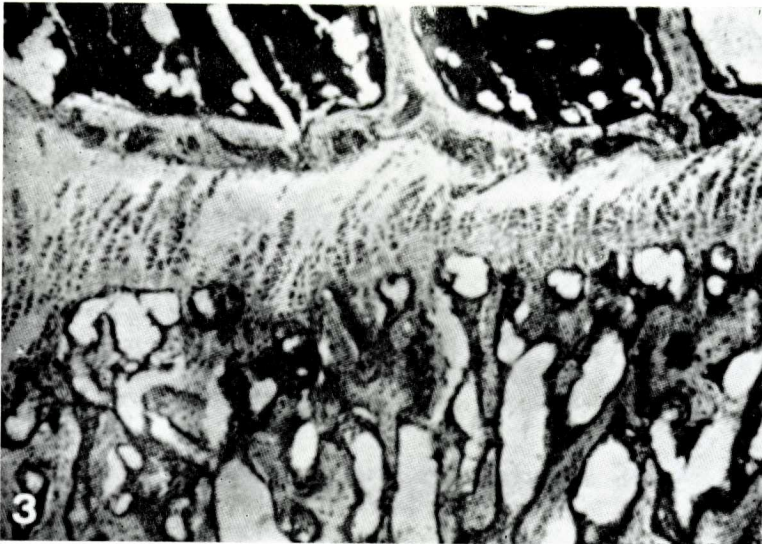
V. METABOLISME DE LA PAROTINA

La parotina que no és absorbida a través dels túbuls estriats passa a la cavitat bucal amb la saliva. OGATA ²⁷ i col·laboradors ^{14, 16} han aconseguit d'aïllar de la saliva una proteïna, la *parotina salival*, similar a la parotina bovina, amb intensa activitat hipocalcemiant i acceleradora de la calcifi-



LÀM. I

Asiadelisme experimental en la rata consecutiu a l'extirpació d'ambdues paròtides. Observeu la notable atròfia del cartílag epifisari i l'extrema primesa de la zona òssia de l'extremitat metafisària de la diàfisi tibial



LÀM. II

Hipersiadelisme experimental en la rata produït per la injecció de 0,25 mg/kg de pes de parotina durant deu dies. Resulta molt evident la hiperplàsia del cartílag epifisari i l'augment d'espessor de la capa òssia metafisària.

cació dentària. La parotina salival, en passar al tub digestiu, és ràpidament destruïda.

La parotina absorbida en els túbuls estriats és metabolitzada i, en part, eliminada amb l'orina en forma d'una proteïna de molècula més petita, però que conserva encara les seves propietats biològiques. Aquest derivat de la parotina, al qual ITO¹³ donà el nom d'*uroparotina*, pot separar-se de l'orina per diàlisi i precipitació acetònica.

VI. CLÍNICA DE LA DISFUNCIÓ ENDOCRINO-SALIVAL

Segons els resultats experimentals, la patologia de l'asiadelisme deu correspondre a un procés específic i de tipus degeneratiu dels cartilags. OGATA²⁸ proposa de designar el conjunt de malalties d'aquestes característiques amb el nom genèric d'*osteoartrosicondromalàciques*, entre les quals inclou la condrodistròfia fetal, la malaltia de Kaschin-Beck i les artritis i espondilitis deformants. Aquestes tres malalties correspondrien a tres formes clíniques de l'asiadelisme, en relació amb el període d'aparició de la insuficiència endocrina de les glàndules salivals. La condrodistròfia o acondroplàsia correspon a l'asiadelisme fetal; la malaltia de Kaschin-Beck és la forma clínica del període juvenil, i les artrosi i espondilosi serien secundàries a l'asiadelisme de l'adult i del vell.

Les glàndules salivals han estat estudiades per NOZAK²⁶ i d'altres^{4, 23, 36, 37} en alguns infants acondroplàtics. D'una manera constant s'ha trobat que les glàndules salivals presenten un notable retard en llur desenvolupament, amb hipoplàsia dels àcini i, sobretot, indiferenciació del sistema tubular amb absència de granulacions i vacuoles.

La malaltia de Kaschin-Beck, descrita a l'U.R.S.S. i a Manxúria, es caracteritza per hipoplàsia, degeneració i necrosi dels cartilags articulars. De manera semblant a l'acondroplàsia, l'epiteli dels túbuls estriats de les paròtides té un aspecte irregular, amb atròfia citoplasmàtica i picnosi nuclear en alguns punts, zones de necrosi completa en d'altres i amb fenòmens d'hiperplàsia compensadora en algun lloc^{10, 12, 36}. En la malaltia volcànica d'Aso han estat descrites alteracions òssies, semblants a les de la malaltia de Kaschin-Beck, associades a alteracions de l'esmalt dentari⁹. Segons TAKIZAWA³⁷, es tracta d'una combinació d'asiadelisme amb fluorosi.

La degeneració dels cartilags articulars en l'artropatia senil comença a la zona més profunda, en forma de focus miliars de necrosi, seguits de proliferació fibrosa, reblaniment, formació d'ulceracions i proliferació atípica de les cèl·lules cartilaginoses. En la primera fase de la malaltia, els túbuls estriats de les glàndules salivals presenten signes d'atròfia i desaparició de les estriacions; en els casos més avançats, l'atròfia arriba al teixit

acinar, alhora que sorgeix una infiltració cel·lular del teixit periglandular que acaba en fibrosi més o menys extensa ^{36, 37}.

VII. ÚS TERAPÈUTIC DE LA PAROTINA I EXPERIÈNCIES PERSONALS

A partir del 1951, poc temps després d'haver estat demostrada l'activitat endocrina de les paròtides i l'obtenció dels primers extractes actius, començaren els assaigs d'aplicació terapèutica per part de nombrosos clínics japonesos. Llurs resultats inicials pogueren ésser considerats com a prometedors, la qual cosa obligà a perfeccionar les tècniques d'obtenció i purificació de la parotina i a posar aquesta nova hormona a l'abast de nombrosos metges.

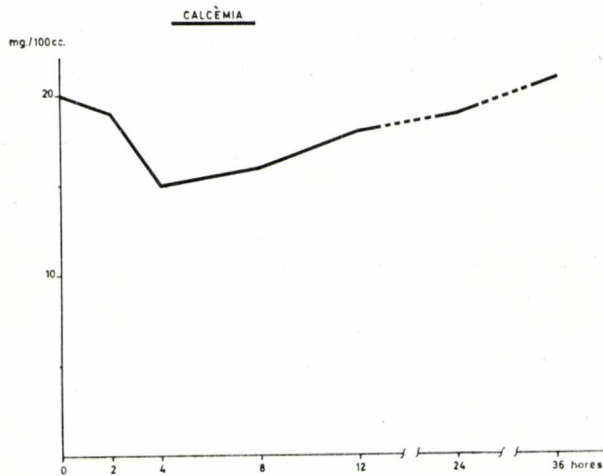


FIG. 2

Corba de la calcèmia del conill després de la injecció intravenosa de 2 mg/kg de parotina. Valors mitjanes obtingudes en un lot de vuit animals de 1.200 a 1.320 g de pes. La caiguda de la calcèmia s'inicia ja al cap de dues hores, arriba al nivell mínim cap a les quatre hores, passades les quals comença una lenta recuperació. En alguns animals, els valors basals no es recuperen fins al cap de vint-i-quatre hores de la injecció.

De la revisió de la bibliografia que hem tingut a les nostres mans resulta que les indicacions més clares de la parotina són les malalties condromalàctiques que s'inclouen dins el marc de l'asiadelisme: condrodistròfia fetal ^{31, 32}, malaltia de Kaschin-Beck ^{10, 12, 36} i artropaties deformants ^{11, 36}. A part aquest grup d'afeccions, sembla que també s'han obtingut resultats força bons en la piorrea alveolar ¹⁸, en el lumbago de les embarassades i en la gastroatonia i la gastroptosi ³⁴.

1) *Estudis experimentals.*— Els primers injectables de parotina ens arribaren pel març de 1963. La primera qüestió que ens plantejàrem fou la de l'estudi dels seus efectes hipocalcemians en el conill, que, a parer d'OGATA i el seu grup^{27, 29}, són específics d'aquesta substància.

Disposàrem un lot de vuit conills mascles de 1.200 - 1.320 g de pes corporal. En dejú, extraguérem sang i immediatament després injectàrem per via intravenosa una dosi equivalent a 2 mg/kg de pes. Al cap de dues, quatre, vuit, dotze, vint-i-quatre i trenta-sis hores hom procedí a noves extraccions de sang; els animals es mantingueren en dejú durant tot el temps. Les extraccions de sang foren de l'ordre de 0,25 - 0,30 cc, i amb el sèrum determinàrem la calcèmia pel micromètode complexomètric de BETT i FRASER¹.

La gràfica de la figura 2 resumeix els resultats obtinguts en aquesta prova. La caiguda de la calcèmia s'inicia ja a la segona hora, arriba al seu punt més baix al voltant de la quarta, i inicia després una lenta recuperació. En alguns animals, la calcèmia basal no es recupera fins passades vint-i-quatre hores de la injecció.

A les taules I i II s'indiquen les variacions individuals de la calcèmia al cap de quatre i vint-i-quatre hores, i els respectius càlculs de probabilitats.

TAULA I

Descens del calci sèric en vuit conills de 1.200 - 1.320 g de pes corporal al cap de quatre hores de la injecció de 2 mg/kg de parotina per via intravenosa:

Número	Calcèmia mg/100 cc		d	d - \bar{d}	$(d - \bar{d})^2$
	Basal	4 Hores			
1	18,4	15,7	2,7	- 0,5	0,25
2	16,7	15,5	1,2	- 2,0	4,00
3	20,2	15,7	4,5	+ 1,3	1,69
4	21,2	18,9	2,3	- 0,9	0,81
5	19,7	15,7	4,0	+ 0,8	0,64
6	21,2	15,4	5,8	+ 2,6	6,76
7	18,4	17,3	1,1	- 2,1	4,41
8	19,4	15,5	3,9	+ 0,7	0,49
			<u>25,5</u>		<u>19,5</u>
	$\bar{d} = 3,2$	$\sigma = 1,62$	$\epsilon = 0,57$	$t = 5,5$	

TAULA II

Descens del calci sèric en vuit conills de 1.200 - 1.320 g de pes corporal al cap de vint-i-quatre hores de la injecció de 2 mg/kg de parotina per via intravenosa:

Número	Calcèmia mg/100 cc		d	d — d	(d — d) ²
	Basal	24 Hores			
1	21,2	21,2	0,0	— 0,9	0,81
2	18,4	17,4	1,0	+ 0,1	0,01
3	19,4	18,4	1,0	+ 0,1	0,01
4	20,1	19,3	0,8	— 0,1	0,01
5	17,9	16,8	1,1	+ 0,2	0,04
6	19,7	18,4	1,3	+ 0,4	0,16
7	19,2	18,1	1,1	+ 1,2	1,44
8	17,8	16,7	1,1	+ 1,2	1,44
			7,4		3,92
	$\bar{d} = 0,9$	$\sigma = 0,74$	$\epsilon = 0,26$	$t = 3,4$	

En l'estudi de l'efecte hipocalcèmic al cap de quatre hores trobem un valor de P superior a 0,001 per 7 graus de llibertat. La diferència és clarament significativa, i la caiguda del calci sèric és molt notable. Si la parotina no estigués relacionada amb el descens de la calcèmia, cabria esperar que una diferència igual o major a la indicada es presentés menys d'una vegada entre un miler.

Al cap de vint-i-quatre hores, l'efecte hipocalcèmic és probablement significatiu, i el valor de P es troba entre $0,02 < P < 0,01$. El nivell del calci sèric va, per tant, recuperant-se en comparació als valors observats a les quatre hores. Tenint en compte els límits fiducials d'error pel mètode emprat en la valoració, podem admetre que la diferència entra dins els límits de la normalitat.

En altres grups de conills semblants a l'anterior provarem l'efecte de dosis variables de parotina. Quantitats inferiors a 0,75 mg/kg restaren sense efectivitat, mentre que dosis superiors a l'esmentada de 2 mg/kg no comporten un augment de l'acció.

En una segona sèrie d'experiments estudiarem en rates l'efecte de la parotidectomia sobre els cartílags de l'epífisi tibial i l'acció de la parotina. Un grup de deu rates mascles adultes, de 168 - 175 g de pes, fou sotmès a l'extirpació d'ambdues paròtides; durant els cinc dies següents foren alimentades amb dieta líquida i tractades amb antibiòtics, però únicament set animals recuperaren el pes inicial i sobrevisqueren. Tres animals rebren una injecció intramuscular diària de 0,25 mg de parotina per quilo de pes i per espai de deu dies consecutius; els altres quatre animals formaren

el grup de control i diàriament foren injectats amb un volum equivalent de solució salina isotònica. Al cap de vint-i-quatre hores de la darrera injecció foren sacrificats els dos grups de rates i procedírem a l'estudi histològic dels cartilags tibials. La figura 2 correspon a la zona epifisària de la tibia d'una rata amb asiadelisme produït per parotidectomia; l'atròfia del cartílag és evident i contrasta de faisó extraordinària amb l'aspecte que ofereix la mateixa regió d'una altra rata parotidectomitzada i tractada amb parotina (fig. 3).

2) *Assaigs clínics.*— La limitació de la nostra activitat clínica al terreny de l'endocrinologia i les naturals dificultats amb què hem topat per a fer-nos arribar parotina del Japó ens han obligat a aplicar-la únicament en nens acondroplàsics. Bé que aquesta malaltia encara no pot ésser considerada com una malaltia del sistema endocrí, la possible confusió diagnòstica amb altres tipus d'enanisme per deficiència hormonal i la manca d'un tractament eficaç d'aquesta motiven que alguns casos recorrin a l'endocrinòleg.

Fins ara hem pogut tractar, d'una manera persistent i ininterrompuda per espai de sis a tretze mesos, tres infants acondroplàsics que tenien divuit mesos, tres i dotze anys, respectivament. En tots tres casos la norma de dosificació fou de 3 mg de parotina, per via intramuscular, i a dies alterns. La tolerància fou sempre bona, i els efectes del tractament sobre la creixença, l'aspecte general o les alteracions radiològiques dels ossos foren comprovats cada dos o tres mesos.

En el noi de dotze anys, al cap de sis mesos de rebre injeccions de parotina no observàrem cap modificació notable del seu aspecte; les característiques acondroplàsiques persistien, i en aquest mig any la creixença només fou d'un centímetre. Els nostres resultats, en aquest cas, concorden amb els obtinguts per SASAKI i col·laboradors³¹, segons els quals, els efectes de la parotina són nuls quan el tractament és iniciat després dels cinc anys.

El nen de tres anys porta ja tretze mesos de tractament. Era un típic acondroplàsic de 80,5 cm d'estatura i 57 cm d'alçada assegut; la curtedat d'alçada corresponia, per tant, i d'una manera predominant, a l'escassa llargada de les extremitats. Al cap d'un any de tractament, l'estatura arriba a 90,2 cm, i assegut fa 60,5 cm. La creixença total ha estat de prop de 10 cm, però l'alçada assegut només ha representat un augment de 3,5 cm; la qual cosa demostra que la creixença màxima ha tingut lloc a nivell de les extremitats. Simultàniament, les deformacions acondroplàsiques han disminuït de faisó notable.

El tercer dels nostres casos —l'infant de divuit mesos— porta ja nou mesos de tractament. L'estatura inicial era de 69,3 cm, i assegut feia

50,5 cm. En l'última revisió comprovarem una alçada de 75,5 cm i una estatura assegut de 52,0 cm. També en aquest cas la creixença sembla que tingui lloc d'una manera preferent a les extremitats.

No tenim cap mena d'experiència clínica en les altres indicacions preconitzades pels japonesos (artropaties deformants i senils, piorrea, etc.), però si es confirma l'activitat de la parotina en el tractament precoç de l'acondroplàsia, creiem que val la pena de considerar com una victòria el descobriment d'aquesta nova hormona, tant més si tenim en compte que el condrodistròfic resta condemnat a ésser sempre un nan deforme i resentit, per al qual, fins ara, han estat sempre inútils tota mena de tractaments.

BIBLIOGRAFIA

1. BETT, I. M., and FRASER, G. P.: *A rapid micromethod for determining serum calcium*. «Clin. Chim. Acta», 4: 346, 1959.
2. CASTILLO, E. B. del: *Aumento de tamaño de las glándulas submaxilares y parótidas en algunas endocrinopatías y enfermedades metabólicas*. A l'obra *Endocrinologia Progressus*. «I Coloquio Europeo de Endocrinología», España, 1961.
3. CHARVAT, J.: *Metabolic reflexes*. «Casop. lek. cesk.», 67: 533, 1938. Cit. por H. J. JOHN.
4. EMI, T.: *Histologische Untersuchungen über die Entwicklung der Speicheldrüsen. I-III Mitteilungen*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 26: 616, 1936. 27: 556, 1937. 28: 446, 1938.
5. FERRANINI, A.: *Glycosialorrhée et secretion interne des glandes salivaires*. «Red. Med.», 1911. Cit. Per H. LEICHER.
6. FUKUSHIMA, M.; OGATA, T.; TAKIZAWA, N.; WAKABAYASHI, O.; OTA, K.; KARAWASA, S.; TAKEUCHI, T.; HASHIMOTO, K.; WATANABE, G.; ISHIBASI, T.; NOGUCHI, K.; TORII, T.; KAWASE, G.; HAYAMI, H.; HIRAL, M.; SUSUKI, K., and SUN, H. P.: *Studies on Kaschin-Beck's disease*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 34: 9, 1944.
7. FUKUSHIMA, M.; TAKIZAWA, N.; NOGUCHI, K.; OKINAKA, S.; TAKAOKA, Y.; KOSAKA, K.; HISHIMOTO, M.; YAMAGUCHI, T., and YAMAGUCHI, G.: *Studies on volcanic disease in the Aso district*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 41: 106, 1951.
8. HAMMERLI, A.: *Speicheldrüsenhyperplasie und Erkrankungen endokriner Drüsen*. «Deutsch. Arch. f. klin. Med.», 133: 111, 1920.
9. HATANO, S.; SUGIMOTO, S., and KAWAKAMI, A.: *Studien über endemische Aso-Vulkankrankheit*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 41: 172, 1952.
10. HIEDA, K.; AIISO, M.; INOUE, K. and HAYASIN, N.: *Pathological studies of Kaschin-Beck's disease*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 26: 665, 1936.
11. IDE, G.: *The pathological anatomical and histological study of ulcerous athropathy*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 39: 219, 1947.
12. IDE, G.; ITO, H.; NOZAKA, K., and NOGUCHI, K.: *Studies on Kaschin-Beck's disease*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 40: 102, 1965.
13. ITO, Y.: *Biochemical studies on salivary gland hormone*. «Endocrinologia Jap.», 1: 1, 1954.
14. ITO, Y.; ENDO, H., and ENOMOTO, H.: *The effects of purified saliva-parotin on the development of 9-day chick embryo*. «Endocrinologia Jap.», 8: 35, 1961.
15. ITO, Y., and ENDO, H.: *The effects of parotin on the longitudinal growth and calcium deposition of chick embryo femora in vitro*. «Endocrinologia Jap.», 3: 106, 1956.
16. ITO, Y., and OKABE, S.: *Isolation of saliva-parotin A from the human mixed saliva*. «Endocrinologia Jap.», 6: 166, 1959.

17. ITO, Y., and OKABE, S.: *Physicochemical and biological properties of saliva parotin A*. «Endocrinologia Jap.», 6: 171, 1959.
18. IMAGAWA, Y.: *The clinical effects of salivary gland hormone for the treatment of alveolar pyorrhea*. «Bull. Tokyo Med. & Dent. University», 5: 135, 1958.
19. IWASAKI, T.: *Über die sekretorische Funktion der Streifenstückepithelzellen der Mundspeicheldrüsen*. «Jap. J. Med. Scien.», 4: 55, 1939.
20. JOHN, H. J.: *Diabetes*. The C. V. Mosby Co. St. Louis, 1946.
21. LEICHER, H.: *Speicheldrüsen un innere Sekretion*. A l'obra dirigida por M. HIRSCH: *Handbuch der inneren Sekretion*. Bd. III, 2 Hälfte. Berlin, 1933.
22. MANSFELD, G., and SCHMIDT, E.: *Versuch zur einer operativen Behandlung des diabetes*. «Klin. Wschr.», 7: 1457, 1928.
23. MATSUEDA, K.: *Pathologic-anatomical studies on changes in organs of internal secretion, specially in salivary glands, in chondrodystrophia fetalis*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 41: 506, 1952.
24. NOZAKA, K.; KURAMITUS, I., and OTHIUKA, K.: *Studies on internal secretion of salivary glands with aid of radioisotopes. Report I*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 42: 63, 1953.
25. NOZAKA, K., and KURAMITUS, I.: *Studies on internal secretion of salivary glands with aid of radioisotopes. Report II*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 43: 137, 1954.
26. NOZAKA, K.; IKEDA, S., and FUJITA, Z.: *Histological studies on the salivary glands in a 4 year boy with typical chondrodystrophia foetalis*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 40: 133, 1951.
27. OGATA, T.: *The internal secretion of salivary glands*. «Endocrinologia Jap.», 2: 247, 1955.
28. OGATA, T.: *Diseases caused by asiadelism: Osteoarthrosis chondromalacica*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 38: 165, 1949.
29. OGATA, T.; ITO, Y., and OKABE, S.: *Studies of salivary gland hormones*. «J. Pharmacol. Soc. Jap.», 64: 79, 1944.
30. OKADA, M., and MIMURA, I.: *Zur Physiologie und Pharmakologie der Hartgewebe*. «Proc. Jap. Pharmacol. Soc.», 15: 1, 1942.
31. SASAKI, T.: *Chondrodystrophia fetalis. Effect of the combined administration of vitamin D and parotin on vitamin D refractory dickets*. «Acta Pediatr. Jap.», 57: 584, 1953.
32. SASAKI, T.; NAKAJIMA, H.; KANDA, K.; ARIOSHI, T., and MOCKIZUKI, H.: *Treatment of chondrodystrophia foetalis and refractory rickets, with parotin*. «Chiba University Rep.» (Department of Pediatrics), 1953.
33. SEELING, N.: *Über Beziehungen zwischen Parotin, Pancreas, Blutzucker und Diabetes mellitus*. «Lanbegeck Arch. f. Chir.», 157: 29, 1929.
34. TAKAOKA, Y.; YAMADA, N.; HIROSE, R.; TSUJI, M.; MURATA, T.; TAKIKAWA, I.; NAGAYA, M.; FUJISAWA, T., and KANEKO, Y.: *The mechanism of action of parotin and its application in the field of internal medicine*. «Nagasaki School of Med. Rep.», 1962.
35. TAKIZAWA, N.: *Über die innere Sekretion der Mundspeicheldrüsen*. «Tokyo J. Med. Scien.», 47: 149, 1933.
36. TAKIZAWA, N.: *A pathological research on the internal secretion of the salivary glands*. «Acta Path. Jap.», 4: 129, 1954.
37. TAKIZAWA, N.; NAGAO, N.; KUSANO, N., und HAYAMI, H.: *Die Beziehungen zwischen der inneren Sekretion der Speicheldrüsen und der Entwicklung und der Wachstums des Knochens*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 25: 5129, 1936.
38. UCHIMURA, S.: *The effect of extirpation of salivary glands on the organs, specially the endocrine organs*. «Tokyo J. Med. Scien.», 42: 803, 1928.
39. YUASA, H.: *Experimentelle Untersuchungen über die Funktion des Streifenstückes der Mundspeicheldrüsen*. «Trans. Soc. Path. Jap.», 30: 244, 1940.