

73. Maria GALAMINI LIGORI, G. LIGORI e A. PALMA. — **Rigenerazione epatica e digiuno nel ratto albino.**

Riassunto. — Gli AA. hanno studiato l'influenza del digiuno sulla rigenerazione del fegato di ratti albini parzialmente epatectomizzati. Essi hanno sottoposto gli animali ad epatectomie più o meno estese ed a digiuno iniziato subito dopo o a diverse distanze di tempo dall'intervento operatorio. Hanno osservato che il peso del fegato degli animali operati e digiunanti corrispondeva a quello degli animali normali ed a digiuno e, in base al complesso dei risultati sperimentali ottenuti, sono giunti alla conclusione che il digiuno non ostacola la rigenerazione del fegato.

Summary. — The influence of fasting on the regeneration of liver of partially hepatectomised albino rats has been studied.

The animals were hepatectomised more or less diffusely and were submitted to fasting immediately after or to different periods of time after the operation.

The liver weight of operated and fasting animals was just like that of normal and fasting animals, and on the basis of complete experimental results obtained, the AA. concluded that the fasting does not hamper the liver regeneration.

Con le presenti ricerche ci siamo proposti di studiare il decorso della rigenerazione epatica nel ratto parzialmente epatectomizzato e digiunante per vedere se dai risultati sperimentali emergesse la possibilità di indagare se il digiuno ostacoli la rigenerazione epatica, che, nel ratto avviene con notevole rapidità dopo epatectomia parziale.

Il fegato è uno degli organi che, durante il digiuno, subiscono una perdita di peso in rapporto con la riduzione, in tale condizione, del consumo complessivo dell'organismo e con la necessità che esso ceda parte dei propri costituenti ad altri organi perchè mantengano invariato il proprio peso.

Per le nostre ricerche abbiamo usato ratti albini adulti, femmine, *Mus norvegicus* di ceppo Wistar, di g 150-180, in buone condizioni di salute e alimentati con la seguente dieta: farina d'orzo 28,5%; farina di grano 16%; farina di mais 20%; farina di carne 10%; farina di pesce 4%; farina di medica 4%; farina di soja 3%; lievito di birra 2%; germe di grano 2%; nucleo vitaminico 0,5%; siero di latte 10%.

Dei ratti adoperati, alcuni sono stati sacrificati e si è prelevato e pesato il fegato. Il peso dell'organo si è messo in rapporto col peso corporeo dell'animale.

Abbiamo trovato che gli animali sacrificati avevano, in media, g 0,04 di fegato per g di peso corporeo. Gli altri ratti sono stati utilizzati per i diversi esperimenti ed i relativi controlli.

Ratti femmine, di controllo, sono stati sottoposti a digiuno fino alla perdita del peso corporeo dal 26 al 35%. La durata del digiuno è stata di 5-6 giorni. Al termine del digiuno gli animali sono stati sacrificati; si sono prelevati i fegati e pesati. I relativi dati sono riportati nella tabella n. 1 e nella fig. 1.

Il peso medio degli animali all'inizio del digiuno era di g 171. Calcolando che per ogni g di peso corporeo corrispondessero g 0,04 di fegato, il valore teorico medio del peso del fegato, all'inizio del digiuno, corrispondeva a g 6,84; al termine del digiuno il peso medio dei fegati trovato all'autopsia era di g 4,57; (si esclude il peso del fegato del ratto n. 4 perchè aveva avuta una perdita di peso corporeo del 26% soltanto). Pertanto, facendo riferimento al peso teorico di g 6,84, si può desumere che la perdita di peso del fegato era stata, negli animali in esperimento, in media, di circa il 33%.

Prima di procedere al confronto tra i risultati del digiuno di ratti normali e quelli del digiuno di ratti epatectomizzati, esaminiamo la tabella n. 3, dove sono riportati i dati relativi ad animali epatectomizzati parzialmente, normalmente alimentati, e sacrificati dopo 5 giorni dall'intervento operatorio. L'epatectomia parziale è stata realizzata, nei ratti, asportando per intero, in un sol tempo, due lobi, il mediano e il sinistro.

Calcolando il peso teorico medio del fegato pari a g 6,1 e quello medio del fegato asportato pari a g 3,226, l'epatectomia parziale risultò essere stata fatta in questi animali nella misura del 53% circa. I valori teorici del fegato, riferiti al peso corporeo degli animali nn. 1, 2, 3, 4, sarebbero dovuti essere, rispettivamente, di g 6,04, di g 6,32, di g 6,72 e di g 6,00. Viceversa il peso reale del fegato, dopo 5 giorni dall'epatectomia, all'autopsia degli animali, fu, per il ratto n. 1 corrispondente al teorico, per il ratto n. 3 nettamente inferiore, per i ratti nn. 2 e 4 superiore.

E' noto che, dopo l'epatectomia parziale, il fegato si rigenera e può raggiungere un peso uguale a quello di prima dell'intervento operatorio e talora superarlo (^{1, 2, 3}). I nostri risultati hanno dimostrato che in ratti epatectomizzati, nella misura del 50% circa, e nei limiti di tempo della durata dei nostri esperimenti, il peso del fegato può raggiungere il peso

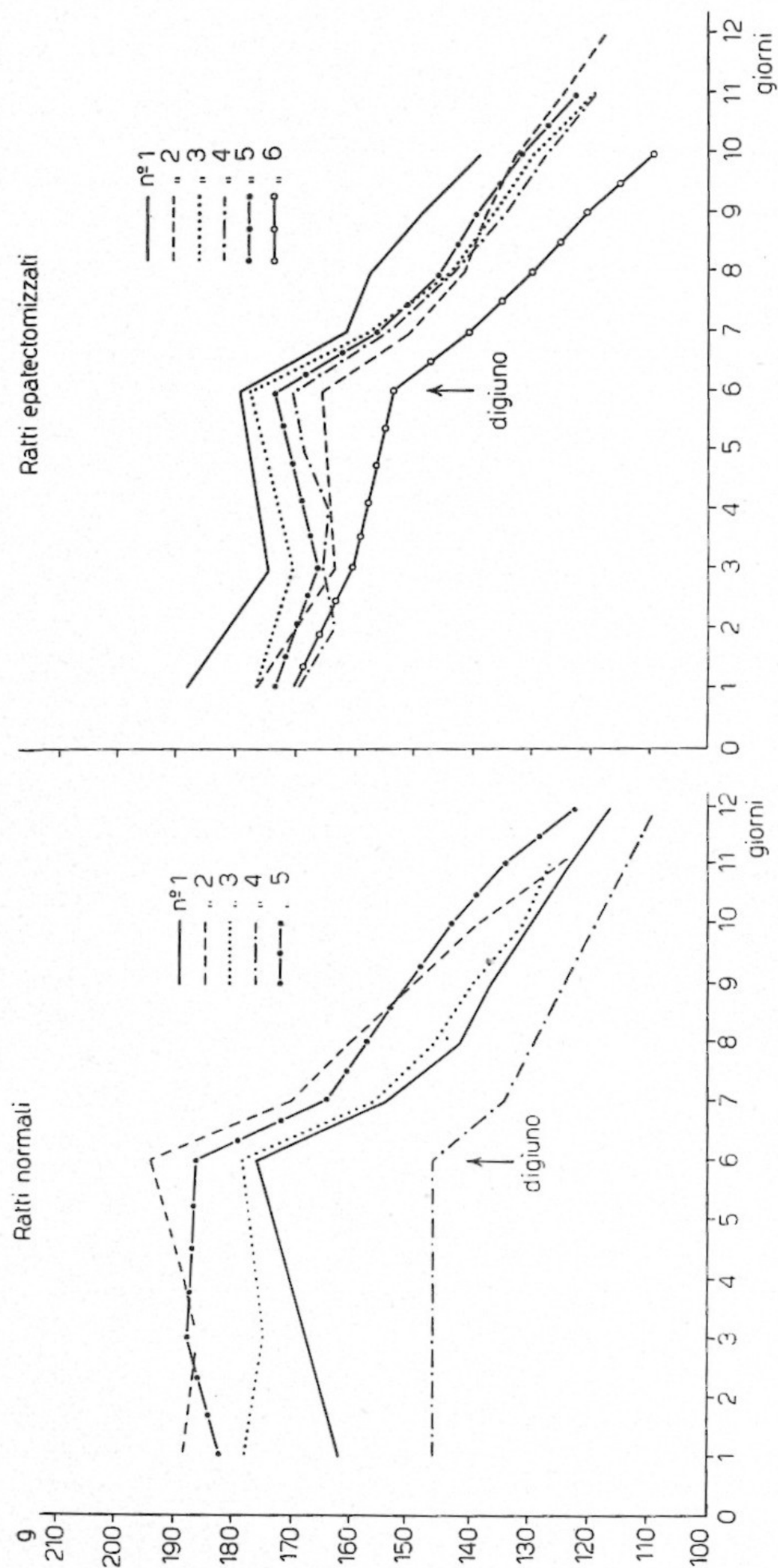


Fig. 4. - Curve ponderali di ratti femmine sottoposti a digiuno (a sinistra) e di ratti epatectomizzati sottoposti a digiuno dopo 5 giorni dall'operazione (a destra).

TABELLA 1

Ratti normali sottoposti a digiuno.

Ratto N.	Peso corporeo iniziale g	Fegato asportato g	Peso corporeo all'inizio del digiuno g	Durata del digiuno giorni	Peso corporeo al termine del digiuno g	Perdita di peso corporeo g %	Peso fegato al termine del digiuno g
1	162	—	177	6	116	34,4	4,1294
2	188	—	194	5	125	35,5	4,7894
3	178	—	178	5	126	29,0	4,2292
4	146	—	146	6	108	26,0	4,3337
5	182	—	186	6	122	34,4	5,1427

TABELLA 2

Ratti epatectomizzati e sottoposti a digiuno.

Ratto N.	Peso corporeo iniziale g	Fegato asportato g	Peso corporeo all'inizio del digiuno g	Durata del digiuno giorni	Peso corporeo al termine del digiuno g	Perdita di peso corporeo g %	Peso fegato al termine del digiuno g
1	178	1,8581	169	4	118	30,2	7,5258
2	166	3,1595	155	6	107	31,0	3,4641
3	166	2,9965	167	5	109	34,7	4,3430
4	159	3,9918	160	5	110	31,2	6,3843
5	163	4,2183	163	5	112	31,3	4,0431
6	160	4,2695	142	5	99	30,3	4,4679

TABELLA 3

Ratti epatectomizzati.

Ratto N.	Peso corporeo iniziale g	Fegato asportato g	Peso corporeo dopo 5 giorni dall'epatectomia g	Accrescimento giornaliero g	Peso fegato al termine dell'esperimento g
1	156	3,0552	151	—	6,4947
2	153	3,3209	158	1,00	9,4944
3	154	3,1592	168	2,80	4,2330
4	148	3,3688	150	0,40	8,4128

iniziale dell'organo, può nettamente superarlo ma può anche rimanere nettamente inferiore.

Considerando ora i risultati riportati nella tabella n. 2 e nella fig. 4 ottenuti con un altro gruppo di ratti femmine, epatectomizzati e sottoposti a digiuno dopo 5 giorni dall'intervento operatorio, si osserva che il ratto n. 1, tenuto a digiuno fino alla perdita del 30,2% del peso corporeo iniziale, al termine del digiuno, aveva un fegato che pesava g 7,5258, e, cioè, press'a poco il peso che avrebbe dovuto avere all'inizio dell'esperimento.

L'asportazione del fegato, secondo i calcoli teorici, fu fatta, per questo ratto, nella misura del 26,3%. Un comportamento analogo, rispetto alla rigenerazione del fegato, ha avuto il ratto n. 4, al quale, invece, sono stati asportati g 3,9918 di fegato, che, riferito al peso teorico di g 6,36 di fegato, rappresenta il 62,7%. Al termine del digiuno il peso del fegato, all'autopsia, era di g 6,3843, cioè corrispondeva praticamente al teorico. Nei 5 giorni seguenti l'intervento operatorio, e precedenti il digiuno, è verosimile che il fegato abbia riacquistato e forse superato il peso iniziale ed è anche verosimile che i processi di rigenerazione non abbiano avuto sosta durante il digiuno stesso.

Il fenomeno non si è osservato, invece, nei ratti nn. 2, 3, 5, 6 (v. tabella n. 2 e fig. 4), nei quali l'asportazione del fegato fu fatta, secondo i calcoli teorici, rispettivamente, nella misura percentuale del 47,5%, del 45,1%, del 64,6% e del 66,7%. Al termine del digiuno, il fegato, nei quattro animali, risultava aver subito una perdita di peso, rispettivamente, del 47,8%, del 34,6%, del 38% e del 30%.

Consideriamo ora il rapporto del peso del fegato al termine del digiuno con i valori delle percentuali di fegato asportate prima del digiuno, osservando, però, che i valori percentuali non possono essere che indicativi e che non possono consentire conclusioni rigorosamente scientifiche per il fatto che essi sono stati desunti sulla base del rapporto peso corporeo/peso del fegato, misurati su animali di controllo, che, ovviamente, se pure degli stessi lotti e nelle stesse condizioni sperimentali, non erano, però, gli stessi animali sottoposti a digiuno. Dal detto confronto si desume che il maggiore peso del fegato dei ratti nn. 1 e 4, al termine dell'esperimento, non può essere messo in rapporto con una minore percentuale del fegato prima del digiuno, perchè, se il ratto n. 1 ebbe un'asportazione del 26,3%, cioè inferiore a quella dei ratti 2, 3, 5, 6, il ratto n. 4 ebbe un'asportazione percentuale del fegato del 62,7%, superiore perfino a quella subita dai ratti nn. 2 e 3.

Altri fattori, di natura certamente complessa, devono, quindi, essere intervenuti in modo differentemente efficace: i fattori, cioè, di coor-

dinazione di natura nervosa ed umorale che costantemente operano per il mantenimento dell'equilibrio funzionale dell'organismo.

Il decorso del digiuno è stato, in media, per tutti gli animali, di giorni 5, cioè non è stato praticamente differente dal decorso del digiuno degli animali normali.

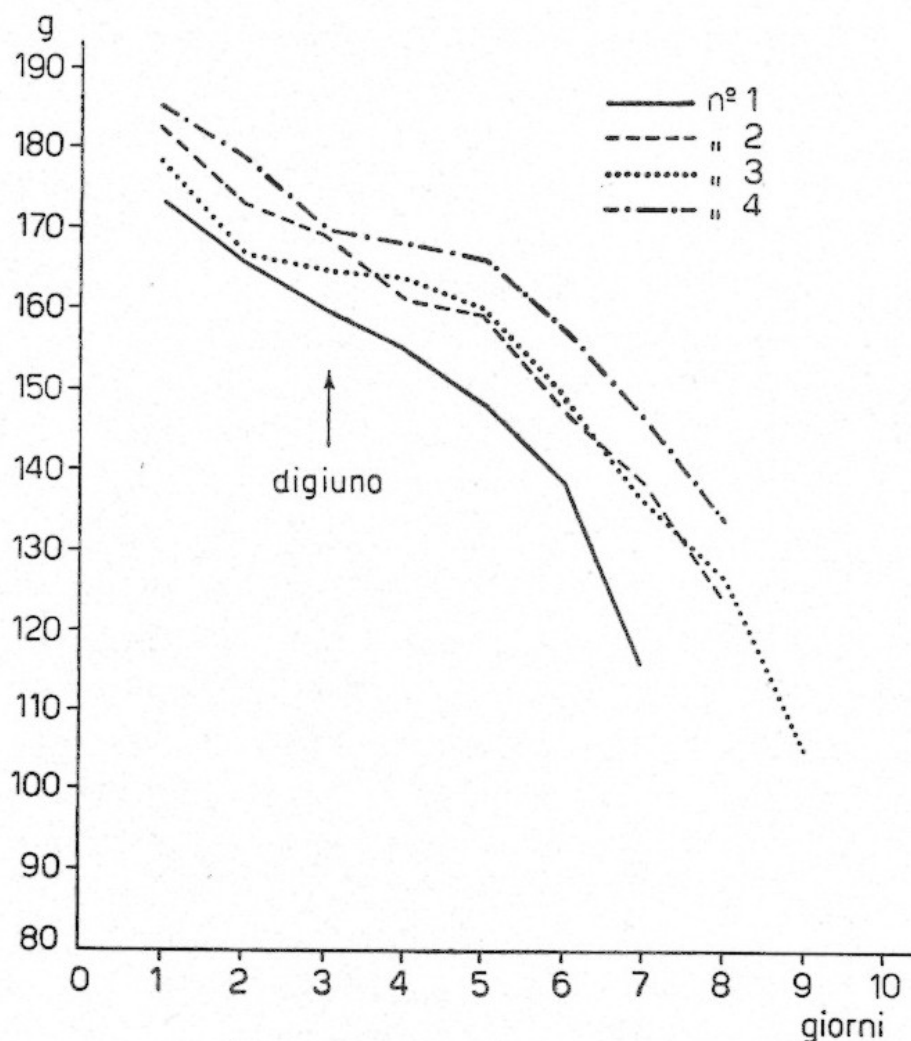


Fig. 2. - Curve ponderali di ratti femmine epatectomizzati e sottoposti a digiuno dopo due giorni.

La relativa dipendenza, peraltro, della rigenerazione del fegato dalla massa epatica esistente all'inizio del digiuno sembra avere conferma dai dati della tabella n. 4 e della fig. 2. I due ratti (nn. 1 e 2) avevano subito, rispettivamente, l'epatectomia nella misura del 69,3% e del 60,7%, cioè in misura praticamente uguale a quella dei ratti nn. 5 e 6 della tabella n. 2, essi, però, erano stati messi a digiuno dopo due giorni dall'epatectomia, anzichè dopo 5, e quindi quando il processo di rigenerazione era in corso da soli due giorni anzichè da cinque. Al termine del digiuno il fegato, nei due animali, risultava, rispettivamente, inferiore

in confronto al valore teorico del 30,9% e del 30,2%. Queste cifre sono simili a quelle osservate nei ratti nn. 3, 5, 6 della tabella n. 2, nel senso che rientrano nell'ambito delle diminuzioni percentuali del fegato di ratti normali messi a digiuno fino alla perdita del 30% circa del peso corporeo iniziale. Infatti, dalla tabella n. 1 risulta che dette percentuali

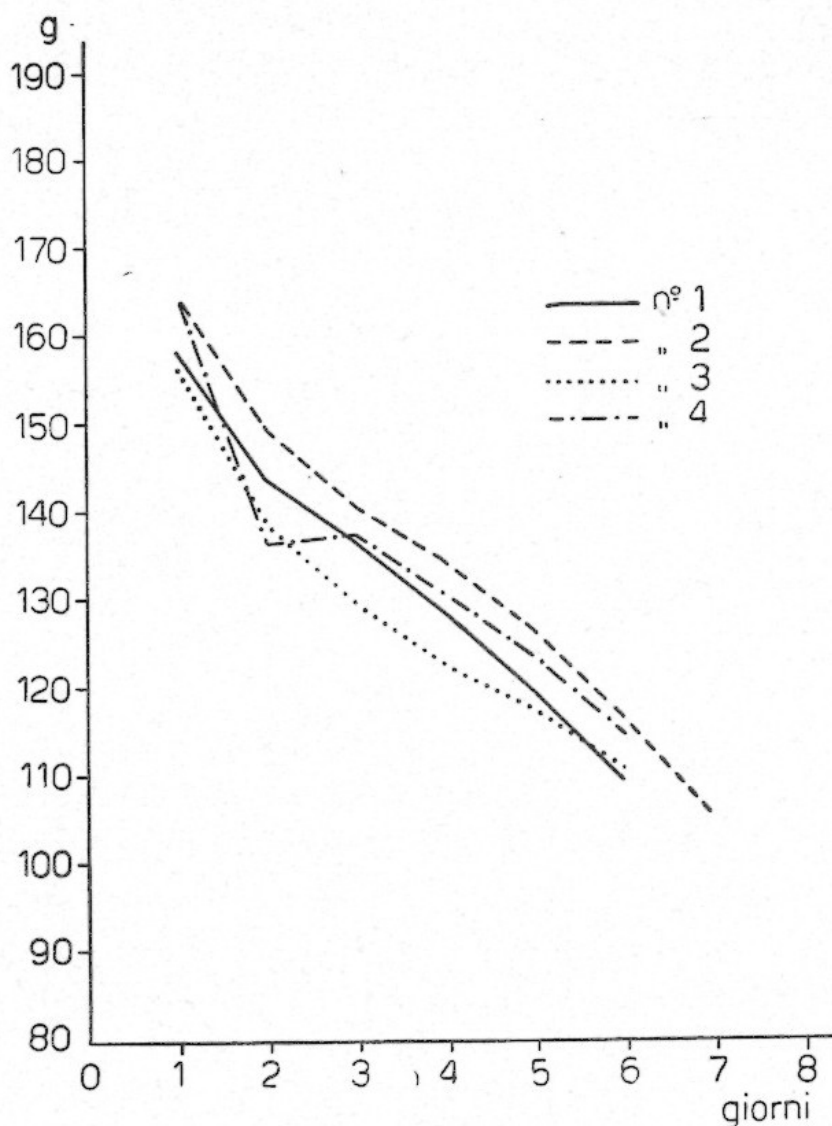


Fig. 3. - Curve ponderali di ratti femmine epatetomizzati e sottoposti a digiuno subito dopo l'operazione.

di diminuzione, per i ratti nn. 1, 2, 3, 5, sono state, rispettivamente, di 36,2; 36,3; 40,6 e 29,3 per cento.

Questi dati, poichè non differiscono tra ratti epatetomizzati e sottoposti a digiuno e ratti non operati e sottoposti a digiuno, ci hanno indotto a ritenere che, durante il digiuno, i processi di rigenerazione epatica non abbiano sosta e si compiano con un ritmo sostanzialmente non inferiore a quello dell'animale sano e normalmente alimentato.

Pertanto sono stati messi in esperimento 4 ratti femmine del peso variante da g 156 a g 164, i quali sono stati epatectomizzati nella misura, secondo i calcoli teorici, variante dal 58,5% al 72,6%.

I ratti sono stati messi a digiuno subito dopo l'epatectomia fino ad una perdita del peso corporeo dal 29,5% al 35,3% rispetto al peso teori-

TABELLA 4

Ratti epatectomizzati e sottoposti a digiuno dopo 2 giorni.

Ratto N.	Peso corporeo iniziale g	Fegato asportato g	Peso corporeo all'inizio del digiuno dopo 2 gg. dall'in- tervento - g.	Durata del digiuno giorni	Peso corporeo al termine del digiuno g	Perdita di peso corporeo g/o	Peso fegato al termine del digiuno g
1	172	4,7705	160	4	115	33,75	4,7529
2	182	4,4201	169	5	124	28,18	5,0813
3	178	4,3717	165	6	105	36,54	rialimentato al termine del digiuno
4	185	4,1517	170	5	134	21,00	rialimentato al termine del digiuno

co che gli animali avevano immediatamente prima dell'intervento operatorio.

Al termine degli esperimenti i ratti vennero sacrificati, si asportò il fegato e si trovò che, per i ratti nn. 1, 2, 3, 4, i pesi dei fegati asportati erano inferiori (tabella n. 5 e fig. 3) del 25,6; 33,8; 39,5; 27,9 per cento rispetto al peso teorico iniziale del fegato. Si sono osservati, cioè, valori dello stesso ordine di grandezza di quelli rilevati negli animali di cui alle tabelle nn. 2 e 4 (ratti epatectomizzati e a digiuno).

Questi dati confermano ancora una volta l'ipotesi che i processi di rigenerazione del fegato decorrono, nel digiuno, in modo tale da ricondurre l'organismo al normale equilibrio fisiologico per quanto attiene la funzione epatica. Infatti, in generale, il peso del fegato degli animali epatectomizzati, al termine del digiuno, nonostante le mutilazioni subite nelle misure indicate, corrispondeva quasi sempre al peso del fegato di animali normali, non operati, al termine del loro digiuno.

I due casi che abbiamo ricordato dei ratti nn. 1 e 4, della tabella n. 2, nei quali al termine del digiuno si trovò che il fegato aveva un peso da considerarsi corrispondente o quasi al valore teorico del fegato dei

nostri animali prima del digiuno, fanno ritenere che il ritmo della rigenerazione del fegato, durante il digiuno, avvenga in misura non inferiore a quella del ratto sano normalmente alimentato.

Durante il digiuno tutti gli animali in esperimento sono stati pesati giornalmente. Con i dati ottenuti sono state costruite le curve delle va-

TABELLA 5

Ratti epatectomizzati e sottoposti subito a digiuno.

Ratto N.	Peso corporeo iniziale g	Fegato asportato g	Peso corporeo all'inizio del digiuno subito dopo l'in- tervento - g.	Durata del digiuno giorni	Peso corporeo al termine del digiuno g	Perdita di peso corporeo g %	Peso fegato al termine del digiuno g
1	158	4,3709	154	5	109	29,2	4,7008
2	164	4,2514	160	6	106	33,7	4,2102
3	156	4,5301	152	5	110	27,6	3,7734
4	164	3,8383	160	5	114	28,7	4,7297

riazioni ponderali dei singoli animali, riunite per gruppi (grafici 1, 2, 3). Dall'esame di queste risulta che il decorso della perdita del peso degli animali epatectomizzati e messi a digiuno dopo 5 giorni dall'intervento operatorio e quello degli animali epatectomizzati e messi subito a digiuno non differisce dal decorso della curva ponderale degli animali non operati messi a digiuno. Sembra, pertanto, che la epatectomia, nelle condizioni sperimentali dei nostri animali, non abbia influito sul decorso del digiuno.

Un comportamento diverso si osserva, invece, nel decorso del digiuno degli animali epatectomizzati, alimentati per due giorni e poi messi a digiuno. In questi si è avuta inizialmente una perdita di peso inferiore a quella degli altri animali a digiuno e, successivamente, un aumento progressivo della perdita di peso.

Tale differenza di comportamento ci sembra acquisti particolare rilievo se si considera che essa si osserva anche nei confronti dei ratti della tabella n. 5 perchè questi ebbero una epatectomia di grado uguale a quella subita dagli animali della tabella n. 4.

Ci proponiamo di approfondire le ricerche in merito a questo fenomeno prendendo particolarmente in esame anche la possibilità che i due giorni di alimentazione, seguiti all'epatectomia e precedenti il di-

giuno, possano avere agito negativamente sui processi di rigenerazione del fegato, avendolo costretto ad un maggior lavoro.

Dal complesso dei risultati sperimentali ottenuti dalle presenti ricerche si può concludere che il digiuno non ostacola la rigenerazione del fegato di ratti parzialmente epatectomizzati.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratori di Biologia.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) ALLEGRI A. - Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 56: 113 (1931).
 - (²) HARKNESS R. D. - J. Physiol., 117: 267 (1932).
 - (³) FORTI C. - Arch. Fisiol., 1: 58 (1938).
-