

29. Ugo LOMBROSO e Maria GALAMINI LIGORI – **Compiti del pancreas nel ricambio dei lipidi. Nota II. Assorbimento di grassi saturi e non saturi nei conigli dopo occlusione del dutto pancreatico.**

Gli effetti della legatura del dutto di Wirsung del coniglio sulla digestione ed assorbimento degli alimenti non sono stati oggetto di ricerche sperimentali numerose, come invece è avvenuto pel cane; eppure, per le ragioni che esporremo, tale studio presentava un interesse molto notevole.

Nel cane gli effetti della deficienza del secreto pancreatico nel tubo digerente diversificano notevolmente se tale deficienza viene ottenuta con la legatura e recisione dei dutti escretori, o se invece si ottiene mediante l'ablazione del pancreas stesso. Nel primo caso la perdita degli alimenti è molto inferiore; specialmente per quanto riguarda i lipidi, che non nel secondo caso, nel quale si ritrovano nelle feci una quantità di lipidi pressochè uguale in peso ai lipidi ingeriti, e dal 40% al 60% dei protidi e glucidi. Si è voluto da alcuni autori (Abelman, Minkoski, Burkart) giustificare questa differenza con l'ipotesi che il tessuto acinoso continuasse ad elaborare secreto, il quale raggiungerebbe il lume intestinale per via sanguigna. Altra ipotesi sarebbe quella del ristabilirsi di una comunicazione diretta fra pancreas e duodeno per ripristino di dutti (Cl. Bernard). In favore di queste ipotesi starebbe il fatto che con l'estirpazione del pancreas non più segregante nell'intestino, la perdita degli alimenti pel tubo digerente aumenta notevolmente (Lombroso): e che se si inietta nei dutti escretori paraffina od olio, in modo da determinare una rapida e profonda alterazione del tessuto pancreatico, i disturbi digerenti sono più pronunciati.

Altre indagini svolte dal Lombroso (1) sullo studio dell'influenza del pancreas sulla digestione ed assorbimento dei lipidi vengono però a dimostrare che, all'infuori delle attività idrolizzanti del secreto pancreatico esterno, il pancreas può influenzare l'assorbimento dei grassi quando è presente nell'organismo ma non segregante nell'intestino; e su queste riferiremo più ampiamente in una prossima nota.

L'interesse che possono avere indagini svolte nel coniglio con la legatura e recisione del dutto di Wirsung è dato dal fatto che

questo animale sopravvive all'operazione come un animale normale; può portare a termine gravidanze, allattamento, ecc.; ciò che non avviene nel cane, che, dopo la legatura dei dotti pancreatici, va lentamente deperendo e muore dopo qualche mese in stato di profonda cachessia, parallela al progredire dell'atrofia dell'organo.

Inoltre nel coniglio non si presenta il fenomeno di un'eventuale ricostituzione della pervietà del duto, ma si manifesta invece una precoce alterazione del tessuto acinoso, che, nello spazio di poche settimane, risulta profondamente alterato; e dopo 2-3 mesi appare del tutto scomparso; mentre, invece, persiste molto meglio conservato, anche dopo anni dall'intervento, il tessuto insulare. La persistenza del tessuto insulare in questi animali senza comparsa di glicosuria, iperglicemia, di fronte al rapido insorgere del diabete pancreatico nei cani dopo l'estirpazione del pancreas, è stata da molti autori considerata come un argomento sperimentale in favore della concezione che la funzione endocrina del pancreas, regolatrice del metabolismo intermedio dei glucidi, è svolta esclusivamente dal tessuto insulare. Ad avvalorare tale concezione sarebbe, però, stato necessario il logico controllo, che sarebbe quello di estirpare il pancreas ridotto al solo tessuto insulare e verificare allora l'insorgere del diabete; ma tale controllo non è possibile per gli speciali rapporti anatomici del pancreas nel coniglio (essendo l'organo sparso in tutta la cavità addominale).

E' noto che non tutti gli animali presentano il diabete dopo l'estirpazione del pancreas. Così nei mammiferi non lo presentano i cani spancreati nelle prime settimane di vita. (Almagià controllato da Lombroso); così i maiali giovani. Gli uccelli, poi, pur avendo il pancreas fornito di insulae numerose ed esageratamente sviluppate, non presentano disturbi del metabolismo glucidico (almeno nei primi mesi) dopo l'estirpazione del pancreas. Perciò non possiamo accogliere come sufficiente il fenomeno della distruzione del tessuto acinoso nel coniglio, senza comparsa del diabete, per dimostrare senz'altro che il metabolismo intermedio dei glucidi è regolato esclusivamente dal tessuto insulare del pancreas.

Per quanto riguarda la digestione ed assorbimento dei glucidi nei conigli dopo l'esclusione del succo pancreatico, era facile prevedere che gli enzimi amilolitici molto efficaci delle glandole sali-

vari ed intestinali potevano vicariare la deficienza dell'enzima amilolitico pancreatico.

Ma per quanto riguarda la digestione del grasso, è opinione generale che soltanto il secreto pancreatico posseda un'attività idrolizzante capace di agire in sede opportuna. E questa opinione è avvalorata dalla classica esperienza di Dastre, che aveva dimostrato che i chiliferi non diventano lattescenti se non nel tratto di intestino inferiore allo sbocco del dutto pancreatico (spostato con atto operativo al di sotto del suo sbocco naturale).

Indagini più precise vennero svolte da Montaldo e Morando (2) su conigli subito dopo la legatura del dutto di Wirsung.

Le ricerche furono eseguite dopo introduzione per sonda di olio: i dosaggi furono fatti col Kumagava-Suto e dimostrarono che nelle feci si trovava una percentuale di lipidi molto elevata, circa il 50-60% in peso, con una notevole percentuale di corpi colesterinici e insaponificabile X. Le indagini vennero limitate alle prime settimane dopo l'atto operativo.

Noi abbiamo creduto opportuno riprendere queste ricerche, anzitutto per dare una più ampia documentazione sul comportamento dell'assorbimento dei grassi nei conigli a secrezione pancreatica assente; ed anche per verificare se, col progredire della distruzione del tessuto acinoso, si avvertisse un parallelo comportamento nel processo dell'assorbimento dei lipidi; e finalmente ci siamo proposti di controllare se un'eventuale modificazione favorevole dell'assorbimento si accompagnava a modificazioni enzimatiche delle glandule duodenali, nel senso di una esaltazione delle attività lipasiche di tali glandule. Questo controllo ci veniva suggerito da osservazioni istologiche del Marassini, secondo il quale, col progredire della distruzione del tessuto acinoso del pancreas di coniglio a dutto reciso, si avverte una ipertrofia dei cosiddetti « pancreas duodenali » (speciali formazioni epiteliali che si trovano nel duodeno del coniglio del tutto simili istologicamente al tessuto acinoso).

Abbiamo poi creduto opportuno di sperimentare non soltanto con olio di ulivo, che è il grasso più facilmente assorbito da ogni specie animale, ma di estendere le nostre ricerche ad altri tipi di grassi meno insaturi, come la sugna, e finalmente a grassi saturi, servendoci per questi ultimi di grassi artificialmente idrogenati fino a completa saturazione, gentilmente fornitici dalla Ditta Gaslini.

E' noto che l'assorbimento di detti grassi è molto inferiore in confronto ai comuni grassi alimentari.

Le nostre esperienze furono eseguite sui conigli nel seguente modo: Qualche giorno dopo l'atto operativo (legatura e recisione del dutto pancreatico) si iniziava la somministrazione del grasso in esperimento. Tale grasso era somministrato la mattina a digiuno mescolandolo con poco pane sminuzzato, che in genere l'animale mangiava subito. In seguito si completava l'alimentazione con pane, crusca, foglie fresche di cavolo, insalata o carote; il tutto pesato. Dopo tre giorni dall'inizio della somministrazione del grasso, si iniziava la raccolta delle feci (nella presunzione che le feci riferentesi al cibo dato anteriormente fossero ormai tutte eliminate).

Si continuava per altri sei-otto giorni la somministrazione del grasso in esperimento; tutte le feci erano accuratamente raccolte e si prelevava quindi un campione che si poneva ad essiccare dopo aggiunta di alcool con acido cloridrico (per liberare gli acidi grassi dai saponi). Quindi venivano sminuzzate in mortaio e si procedeva al dosaggio dei complessivi lipidi con l'estrazione eterea in apparecchio Soxhlet.

Per la determinazione del potere lipasico della mucosa duodenale, sacrificato l'animale, si triturava lungamente la mucosa, previamente lavata, con silice. Si diluiva con 4-5 volumi di soluzione fisiologica; 1-2 cc. di tale estratto si ponevano ad agire, in termostato a 37°, su 2 cc. di olio di mandorle dolci, più qualche granellino di timolo, per tempi successivi di 2-4-20 ore; poi si dosavano gli acidi grassi dopo aggiunta di 6 cc. di alcool neutro e fenoltaleina.

Dalle esperienze riferite risulta che:

1) L'esclusione del secreto pancreatico dal tubo digerente nel coniglio conduce in un primo tempo ad una diminuzione dell'assorbimento dell'olio di ulivo; nelle feci si ritrovano escreti un 30-40% di lipidi;

2) Con l'allontanarsi di qualche mese dall'atto operativo (quando il tessuto acinoso si deve considerare del tutto scomparso) l'assorbimento dell'olio di ulivo migliora e si porta quasi a cifre normali 90% circa;

3) Anche i grassi più saturi dell'olio di ulivo (sugna), o addirittura saturi, si dimostrano bene assorbiti nelle esperienze eseguite

in periodi lontani dall'atto operativo. Anzi, a proposito dei grassi saturi, il loro assorbimento fu nettamente superiore a quello riferito da altri autori che sperimentarono su ratti od altri animali che non il coniglio;

4) L'attività lipasica di mucosa duodenale di conigli a dutto pancreatico reciso appare molto modesta e non presenta differenze degne di nota in rapporto con quella di conigli normali.

Questi risultati richiedono una discussione per potere valutare il loro significato e la loro portata, ponendoli in raffronto ad altri risultati ottenuti con esperienze disposte in modo del tutto differente, ma che possono fornirci elementi utili alla loro comprensione.

E' stato osservato da uno di noi che, se in un'ansa alla Vella di un cane normale si introduce una emulsione di olio di uliva, una notevole quantità del grasso, il 50% circa, viene assorbita nello spazio di un'ora. Ora, con l'ansa alla Vella, il pancreas non ha alcun rapporto diretto e non si può neppure supporre, come vollero Minkoski, Abelman, Burkart, che il secreto, nel cane dopo l'occlusione dei dutti pancreatici, ristagnando, possa raggiungere per via sanguigna il tubo intestinale. Perciò l'assorbimento è avvenuto non seguendo lo schema classico: idrolisi, solubilizzazione dell'acido grasso (come tale o sotto forma di saponi nella bile e nel succo intestinale) e successivo assorbimento; ma con altri processi che ancora non sono stati con sicurezza individuati.

Con l'estirpazione del pancreas, l'assorbimento delle emulsioni di olio da parte dell'ansa alla Vella più non avviene; ed anche prolungando il periodo di sosta, viene ponderalmente tutto espulso. Dunque la presenza del pancreas nel cane era necessaria affinché si potesse manifestare quell'assorbimento, che si svolge in assenza del secreto pancreatico esterno, quando l'emulsione è introdotta nell'ansa stessa (3).

I risultati ottenuti nel coniglio confortano l'affermazione che l'assorbimento del grasso emulsionato, avvenuto nell'ansa alla Vella, è del tutto indipendente da una secrezione del tessuto acinoso giunta in forma anomala nel tubo digerente, perchè qui l'assorbimento si è dimostrato quasi perfetto quando il tessuto acinoso era scomparso.

Con. N.	Peso Kg	Data	Alimentazione	Grasso ingerito (olio di ulivo)	Grasso eliminato		
					Peso	Percentuale	
260	1.640	31-1-45	Pane, verdura e crusca	gr. 28,80	gr. 12,80	44,44	
		5-2-45		„ 33,60	„ 11,35	33,77	
		6-2-45 12-2-45		„ 33,60	„ 5,72	17,02	
246	1.800	19-2-45	Pane, verdura e crusca	„ 33,60	„ 13,25	39,43	
		25-2-45		„ 28,80	„ 10,58	36,73	
		26-2-45 4-3-45		„ 33,60	„ 13,10	38,98	
		6-3-45 11-3-45		„ 43,20	„ 3,41	8,98	
		19-3-45 25-3-45		„ 43,20	„ 2,40	5,55	
		12-5-45 20-5-45					
		12-5-45 20-5-45					

Con. N.	Peso Kg.	Data	Alimentazione	Grasso ingerito (sugna)	Grasso eliminato	
					Peso	Percentuale
329	1.670	24-8-45	Pane, verdura e crusca	gr. 42	gr. 3,60	8,53
		30-8-45		„ 42	„ 1,66	3,95
		31-8-45				
		6-9-45				

Con. N.	Peso Kg.	Data	Alimentazione	Grasso ingerito (grasso idrogenato)	Grasso eliminato	
					Peso	Percentuale
246	1,800	6-4-45	Pane, verdura e crusca	gr. 24	gr. 6,93	28,80
		9-4-45		„ 24	„ 5,15	21,40
		10-4-45 13-4-45		„ 24	„ 1,83	7,62
240	2,315	29-5-45 1-6-45				

Coniglio n. 246 - Estratto duodeno cc. 1 + 2 cc. olio di mandorle dopo 2 h. 0,8 cc. NaOH n/10  
 „ 4 h. 1,1 cc. „ „  
 „ 20 h. 1,6 cc. „ „

Coniglio n. 240. - Estratto duodeno cc. 1 + 2 cc. olio di mandorle dopo 2 h. 0,4 cc. „ „  
 „ 4 h. 0,5 cc. „ „  
 „ 20 h. 1,1 cc. „ „

Non intendiamo naturalmente affermare che il migliorarsi dell'assorbimento dipenda dalla scomparsa del tessuto acinoso; essa deve dipendere dal perfezionarsi progressivo dell'altro meccanismo che permette l'assorbimento del grasso senza l'intervento della lipasi pancreatica.

Ora, per quanto riguarda il cane, è stato possibile dimostrare che il pancreas agisce per via endocrina su questo processo. Si impone il problema: al pancreas di coniglio ridotto al solo tessuto insulare si può estendere una uguale affermazione? Ed in tal caso si potrebbe affermare che al tessuto insulare si debba non solo la regolazione del metabolismo intermedio dei glucidi, ma pure questa ancora oscura azione che si ripercuote sull'assorbimento dei grassi?

Come abbiamo sopra ricordato, non è possibile fare nel coniglio l'estirpazione del pancreas e quindi manca questo controllo che sarebbe così necessario per le importanti deduzioni che se ne potrebbero fare.

Ma che il tessuto insulare possa svolgere una attività riguardo al metabolismo dei grassi potrebbe desumersi dal risultato di ricerche svolte con una disposizione tecnica del tutto differente, e precisamente nello studio della lipodieresi di tessuti in autolisi asettica. E' stato constatato che poltiglie di fegato di cani spancrati non presentano il fenomeno della lipodieresi (scomparsa del grasso titolabile col Kumagava-Suto); se ad essi si aggiunge estratto di pancreas in toto, od estratto di tessuto insulare (dal pancreas di coniglio due-tre mesi dopo la legatura dei dotti), si osserva una scomparsa (identica nei due casi) che può raggiungere anche il 50 per cento.

Tra i fenomeni che si svolgono in territori e modalità così differenti, come quello dell'assorbimento del grasso e quello della lipodieresi, non si può far alcun paragone, tanto più che per tutti e due i processi noi non conosciamo lo stato chimico che raggiunge il grasso; vale a dire le modificazioni chimiche del grasso scomparso durante il fenomeno della lipodieresi e lo stato chimico del grasso assorbito da un'ansa alla Vella all'infuori della lipasi pancreatica.

E' precisamente sullo studio di queste variazioni chimiche che vertono le ulteriori ricerche in corso; per ora ci limitiamo a riassumere i dati di fatto più importanti osservati:

1) dopo la legatura e recisione del dutto pancreatico nel coniglio, col grasso insaturo (olio di ulivo), assunto dall'animale con l'alimentazione, l'assorbimento del grasso è disturbato ma non profondamente (dal 60% al 70% viene assorbito);

2) dopo alcuni mesi (due-tre mesi) dalla legatura dei dotti (il tessuto acinoso controllato istologicamente appare pressochè completamente scomparso) l'assorbimento migliora raggiungendo quasi cifre normali (90%);

3) l'assorbimento della sugna e del grasso saturo è minore di quello dell'olio di ulivo, ma non in modo tale, quale sarebbe presumibile in base alla letteratura sul comportamento della digestione ed assorbimento dei grassi saturi: forse la lunga permanenza del materiale lipidico nel tubo digerente dei conigli in confronto con quello di altri soggetti sperimentati (bambini-ratti) spiega questo differente comportamento così inaspettato;

4) gli estratti di mucosa duodenale di conigli, sacrificati dopo vari mesi dalla legatura del dutto, dimostrano un lievissimo potere lipasico, che non è per nulla paragonabile a quello degli estratti di pancreas.

#### RIASSUNTO

Gli autori riferiscono su ricerche eseguite in conigli coi dotti pancreatici legati, dalle quali risulta che dopo qualche settimana l'assorbimento dei grassi, saturi od insaturi, si compie in notevole misura.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di biologia

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Vedi Bibliografia nota precedente.
  - (2) MONTALDO P. e MORANDO C., *Acc. Medica di Genova*, fasc. 10 (1936).
  - (3) LOMBROSO U., BELLINI, FILIPPON. *Boll. Soc. Biol. Sp.* Vol. XII, p. 135-136, 311, 579 (anno 1937). Vol. XIII, pag. 177 (anno 1938).
-