

## Network funzionali dei segnali molecolari in Fisiologia

**Apparato gastro-intestinale**

Prof. Angelone Tommaso – 10/01/2023- Autori: Rodinò, Borello, Zanella, Galluccio, Vladasel - Revisionatori: Carleo, Canino, Raponi, Panarello, Gervasi, Fortino

**L'APPARATO GASTROINTESTINALE**

Tutto ciò che viene ingerito dal nostro organismo viene selezionato o come fonte energetica oppure come sostanza da eliminare (come rifiuto).

L'apparato digerente, quindi, è importante in quanto garantisce a tutte le cellule del nostro organismo di recuperare l'energia per la sopravvivenza.

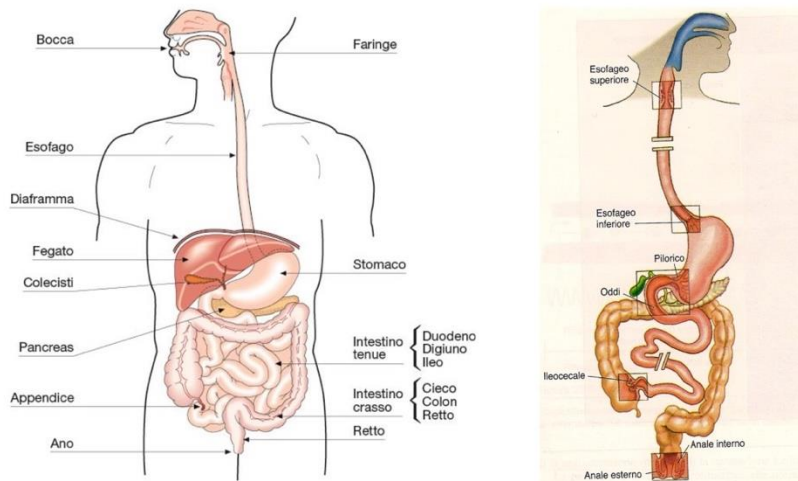
Esso parte con la bocca, dove avviene il processo di **masticazione** per iniziare a spezzare i macro-legami che tengono insieme gli alimenti. Questa prima frammentazione è fondamentale per favorire l'aggressione enzimatica, che parte in bocca, ma poi si completa a livello intestinale.

Il tratto gastrointestinale continua con l'esofago: esso è un elemento di connessione, non ha una funzione particolare, ma permette al bolo, che si crea nella bocca, di passare nello stomaco.

Lo stomaco è una struttura fondamentale nel processo di digestione grazie al suo pH acido. Esso comunica con l'esofago tramite una valvola chiamata cardias (fondamentale perché blocca il passaggio retrogrado dei succhi gastrici). L'esofago non può sopportare e contenere l'acidità dei succhi gastrici.

L'elemento di connessione che connette lo stomaco con la prima parte dell'intestino tenue ovvero il duodeno (intestino tenue) è il piloro.

Dopo l'intestino tenue, il tratto continua con l'intestino crasso, infine con l'ampolla rettale e l'orifizio anale. Nella foto è illustrata la struttura macroscopica.

**APPARATO DIGERENTE**

A livello fisiologico esiste una fase pre-digestiva chiamata '*fase cefalica*'. Questa fase *permette* di ricercare il cibo e di sceglierlo.

La fase cefalica si attiva quando si avverte il senso della fame oppure anche se non è presente il senso della fame ma *si sente, ad esempio, un suono collegato al cibo, che comporta la formazione dell'acquolina in bocca, ovvero una salivazione consistente, oltre alla produzione di acidi nello stomaco.*

Quando si avverte fame, la fase pre-digestiva garantisce la ricerca e la scelta degli alimenti.

PSICO-FISIOLOGIA DEL PROCESSO ALIMENTARE NELL'UOMO			
TEMPI DELL'EVENTO		NATURA DELL'EVENTO	
Fase	Stadio	Viscerale	Comportamentale
1. Preingestiva	Ricerca di alimenti		Si
	Scelta di alimenti		Si
2. Ingestiva	Ingestione di alimenti (salivazione, masticazione, deglutizione)		Si
3. Postingestiva	Digestione ed assimilazione di alimenti	Si	
	Assorbimento di nutrienti	Si	
	Utilizzazione di nutrienti	Si	
	Metabolismo energetico (calore, lavoro interno, legami chimici)	Si	
	Metabolismo materiale (sintesi di molecole e strutture)	Si	
4. Escritiva	Allontanamento dal corpo di energia (lavoro esterno, calore)	Si	
	Allontanamento dal corpo di materia: defecazione		si

## LA REGOLAZIONE ENDOCRINA E LA DIGESTIONE

La regolazione endocrina gioca un ruolo fondamentale se si è in un periodo di digiuno prolungato. A livello endocrino, infatti, entra in funzione un ormone che è la *grelina*, detto anche 'ormone della fame' perché *spinge a mangiare*, a prescindere dalla scelta dei cibi.

Quindi se si ha un digiuno prolungato per tutta la giornata, vi è un momento in cui abbiamo **la fase pre-ingestiva**, quindi in cui entriamo in contatto con gli alimenti, a cui segue una fase **ingestiva** e poi **post-ingestiva**.

La prima ovvero la fase pre-ingestiva è una fase comportamentale, che richiede una stimolazione centrale per la scelta del cibo. Nel momento in cui il cibo entra nella bocca (prima parte dell'apparato), inizia la fase ingestiva, che si articola in tutte quelle componenti metaboliche enzimatiche che permettono al cibo poi di essere assorbito e allo scarto di diventare feci.

La defecazione rientra nella fase comportamentale, perché questa consiste in un aumento del volume dell'ampolla rettale. L'aumento del volume dell'ampolla rettale avvisa il "cervello" che l'ampolla rettale deve essere svuotata.

Esistono anche riflessi interni che indicano lo svuotamento dell'ampolla quando il soggetto stesso ingerisce il cibo (mangia). Naturalmente questo è un processo sotto il controllo volontario, *perché anche se abbiamo uno stimolo molto intenso, riusciamo a controllarlo, a meno che non ci sia diarrea (che non si può contenere).*

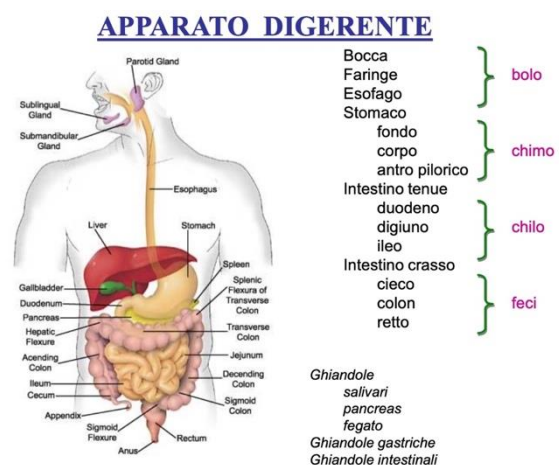
## LA DIGESTIONE

La digestione inizia dalla bocca. Dalla bocca si passa alla faringe, poi all'esofago e infine allo stomaco.

Il processo di triturazione trasforma il cibo in una poltiglia che chiamiamo 'bolo'.

Nel momento in cui il bolo arriva nello stomaco, questo viene miscelato con i succhi gastrici e diventa chimo.

Quando il chimo arriva nell'intestino tenue diventa chilo e successivamente nell'intestino crasso diventerà feci.



**RICORDA:** le ghiandole annesse sono: le ghiandole salivari, il fegato (che è la ghiandola più grande che abbiamo), il pancreas e poi le ghiandole gastriche e intestinali.

### Quali sono le funzioni della bocca?

Le funzioni della bocca sono la masticazione e la deglutizione. Esse sono accompagnate da un aumento della secrezione salivare. La saliva serve a rendere il bolo più fluido, altrimenti, quando avviene il passaggio nell'esofago, il cibo tritato "avrebbe difficoltà a scendere" lungo il tratto esofageo.

Nella secrezione salivare sono presenti i primi enzimi, che iniziano la digestione.

- L'amilasi salivare
- La lipasi

Essi sono due enzimi secreti dalle ghiandole della bocca. Nella bocca inizia la digestione dei carboidrati; essa è minima e avviene grazie all'enzima ptialina o amilasi salivare.

In bocca non si verifica nessun assorbimento, perché per 'assorbimento' si intende il passaggio di un alimento dal lume al sangue e nella bocca, questo, non avviene.

### LO STOMACO E LE SUE FUNZIONI

Nello stomaco, grazie ai processi peristaltici e al movimento dovuto alla muscolatura trasversale, circolare e orizzontale, si ha la secrezione di acido cloridrico con la conseguente formazione di una soluzione molto acida (con pH pari a 2/3).

*Una caratteristica peculiare dello stomaco è che è in grado di digerire lo stomaco di un altro animale, ma non sé stesso (quando lo fa si è in situazioni patologiche).*

Lo stomaco produce il **pepsinogeno**, un enzima, in grado di effettuare un'azione proteolitica (*tagliare le proteine*). La prima digestione delle proteine avviene proprio nello stomaco, mentre non c'è alcuna digestione di carboidrati, perché non è presente un enzima che ha tale funzione in questo tratto del tubo digerente.

Di conseguenza, la digestione per opera dell'amilasi (che inizia nella bocca e porta alla formazione del bolo) continua nell'intestino tenue, senza coinvolgere lo stomaco.

Nello stomaco è presente, però, una lipasi gastrica detta **butirrinas**, che digerisce soltanto alcuni acidi (come l'acido butirrico).

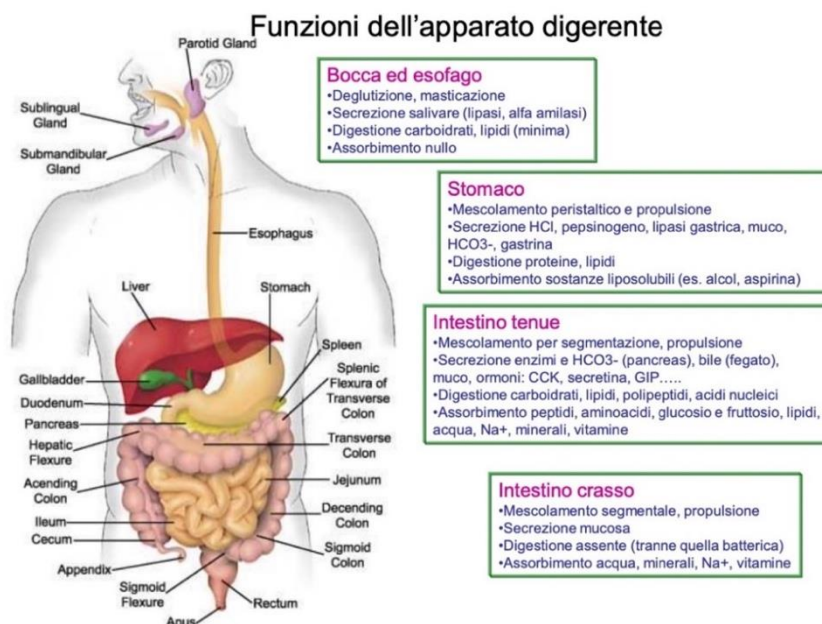
È importante precisare che non avviene una *grande* digestione dei lipidi.

Nello stomaco vengono prodotti, inoltre, il bicarbonato e la gastrina (molto importante per la produzione di acido cloridrico nello stomaco).

Anche qui non c'è assorbimento, tranne che per l'alcol e per alcuni farmaci come l'aspirina.

*Prendere l'aspirina (che è un antinfiammatorio), a digiuno, è molto pericoloso, non tanto perché viene assorbita subito, ma perché inibisce le prostaglandine che sono coinvolte nel processo di infiammazione.*

*L'aspirina inibisce soprattutto le prostaglandine che, in realtà, svolgono una funzione protettiva; quindi, viene ridotta la protezione dello stomaco. Ne consegue che l'aspirina vada a danneggiare le pareti dell'organo stesso, con una riduzione dello strato di muco e generando l'ulcera sanguinante nei casi più gravi.*



## L'INTESTINO TENUE

L'intestino tenue, invece, ha il compito di far passare il cibo in senso anterogrado, cioè in modo tale che non possa tornare indietro (nello stomaco) e debba necessariamente uscire a livello rettale. Attraverso i movimenti di peristalsi e al mescolamento dei succhi pancreatici e della bile (che favoriscono la digestione), vi è il processo di assorbimento vero e proprio.

## ORMONI DEL SISTEMA DIGERENTE

	SECRETO DA	BERSAGLI	EFFETTI SULLE SECREZIONI ENDOCRINE	EFFETTI SULLE SECREZIONI ESOCRINE
Gastrina	Cellule G dell'antro gastrico	Cellule ECL; cellule parietali	Nessuno	Stimola la secrezione acida gastrica
Colecistochinina (CCK)	Cellule endocrine dell'intestino tenue; neuroni cerebrali e intestinali	Colecisti, pancreas, muscolo liscio gastrico	Nessuno	Stimola la secrezione degli enzimi pancreatici; potenzia la secrezione di bicarbonato; inibisce la secrezione acida
Secretina	Cellule endocrine dell'intestino tenue	Pancreas, stomaco	Nessuno	Stimola la secrezione di bicarbonato; inibisce la secrezione acida gastrica e la gastrina
Peptide inibitorio gastrico (GIP)	Cellule endocrine dell'intestino tenue	Cellule beta del pancreas endocrino	Stimola il rilascio di insulina (meccanismo anticipatorio)	Inibisce la secrezione acida

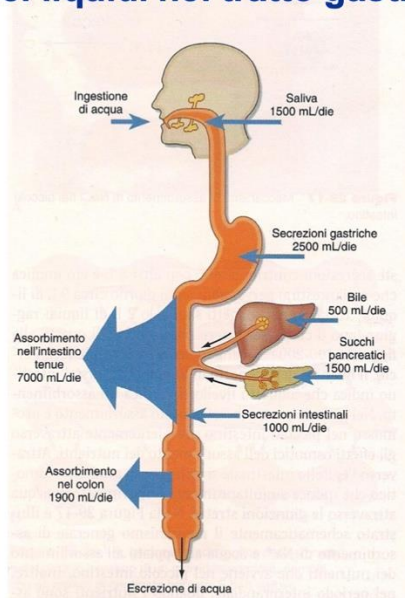
*Inoltre, nel duodeno, si trovano degli ormoni particolari come la secretina e la pancreatina.*

Nell'intestino avviene l'assorbimento di tutti i nutrienti e anche di sodio, potassio e vitamine.

## L'INTESTINO CRASSO

L'intestino crasso, invece, è composto da una parte ascendente, una parte trasversa, discendente, sigma e dal retto. Esso non ha un processo di assorbimento degli alimenti, ma ha il compito di assorbire più o meno acqua dalle feci (abbiamo il processo in cui interviene l'ormone antidiuretico) e se si ha una forte disidratazione, esso contribuisce a riassorbire più acqua.

## Bilancio dei liquidi nel tratto gastrointestinale





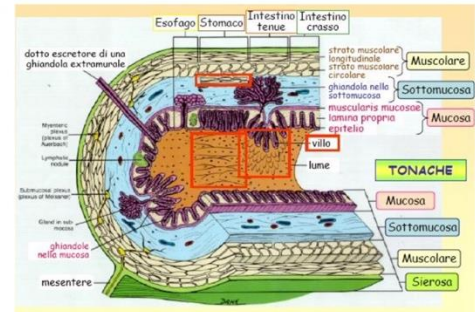
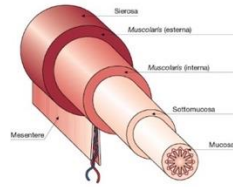
La flora batterica, presente a livello intestinale serve per l'assorbimento, ad esempio, della vitamina K, che entra nel processo di coagulazione.

L'intestino crasso presenta anche la mucosa.

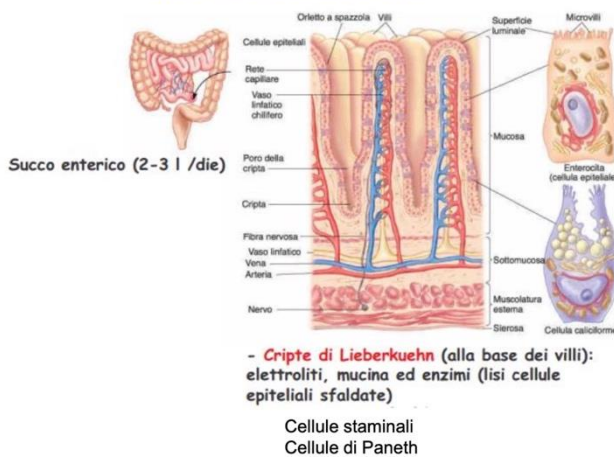
## STRUTTURA DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Questa è la struttura macroscopica, che varia in base al tratto considerato.

Si evidenziano diversi strati: una sierosa, uno strato muscolare, una sottomucosa e, infine, la mucosa.



### INTESTINO TENUE ORGANIZZAZIONE DEI VILLI



Ciò che caratterizza l'intestino tenue è la presenza dei villi intestinali, che hanno il compito di aumentare notevolmente la superficie di assorbimento.

**RICORDA:** connessi nella struttura intestinale ci sono i vasi, perché qui ognuno di essi ha il compito di recuperare i nutrienti, quindi, permette il passaggio di assorbimento dal lume intestinale al sangue.

## LA MOTILITA' E LA SUA IMPORTANZA

Qual è l'attività dell'apparato gastrointestinale?

La **motilità**, cioè un insieme di processi che permettono al cibo di essere mescolato e di essere spinto in senso anterograde dalla bocca al retto.

La secrezione delle ghiandole (altamente attive); esse non hanno solo un'attività a livello digestivo, ma favoriscono il passaggio e lo scioglimento del cibo lungo il canale.

### MOTILITA'

*Serie di movimenti che consentono il mescolamento e la propulsione del contenuto gastrointestinale*

### SECREZIONE

*Attività delle ghiandole associate al tubo digerente che prevede la secrezione di acqua, ioni e molecole utili alla digestione*

## ATTIVITA' DEL SISTEMA GASTRO-INTESTINALE

### DIGESTIONE

*Serie di reazioni che riducono le macromolecole in elementi più semplici che poi saranno assorbiti*

### ASSORBIMENTO

*Serie di processi che consentono il passaggio dei principi nutritivi dal tratto gastrointestinale al sangue*

Un'altra funzione è la digestione tramite delle reazioni enzimatiche.

Lo scopo degli enzimi è di tagliare tutte le macromolecole fino a ridurle in molecole semplici (*pensiamo all'amido del riso, che deve diventare glucosio, agli acidi grassi che devono diventare trigliceridi e alle proteine, che devono diventare aminoacidi, ecc...*).

Poi avviene l'assorbimento ovvero una serie di processi che consentono il passaggio dei principi nutritivi dal tratto gastrointestinale al sangue.

## Enzimi gastrointestinali

<b>Biomolecola</b>	<b>digerita da</b>	<b>in</b>	<b>localizzazione enzima</b>
<b>Carboidrati</b>			
<b>Amido</b>	<b>Amilasi</b>	<b>Maltosio</b>	<b>Saliva, pancreas</b>
<b>Disaccaridi</b>			<b>Intestino</b>
<b>Maltosio</b>	<b>Maltasi</b>	<b>Glucosio+glucosio</b>	
<b>Lattosio</b>	<b>Lattasi</b>	<b>Glucosio+galattosio</b>	
<b>Saccarosio</b>	<b>Saccarasi</b>	<b>Glucosio+fruttosio</b>	
<b>Proteine</b>			
<b>Legami peptidici interni</b>	<b>Endopeptidasi</b>	<b>Peptidi</b>	<b>Stomaco, intestino, pancreas</b>
<b>Legami peptidici esterni</b>	<b>Esopeptidasi</b>	<b>Aminoacidi</b>	
<b>Terminale NH<sub>2</sub></b>	<b>Amminopeptidasi</b>		<b>Stomaco, intestino, pancreas</b>
<b>Terminale COOH</b>	<b>Carbossipeptidasi</b>		
<b>Grassi</b>			
<b>Trigliceridi</b>	<b>Lipasi</b>	<b>Monogliceridi e ac. grassi liberi</b>	<b>Bocca, stomaco, pancreas</b>
<b>Fosfolipidi</b>	<b>Fosfolipasi</b>	<b>Lisofosfolipidi e ac. grassi liberi</b>	<b>Pancreas</b>

### I PROCESSI CHE PERMETTONO LA MOTILITA' DELLE SOSTANZE NEL TUBO DIGERENTE

*Quali sono i processi che stanno alla base della motilità?*

Sia l'eccitabilità intrinseca, dovuta a delle cellule specifiche dell'intestino che vengono chiamate 'Cellule di Kaja' (che è come se fossero un piccolo pacemaker della muscolatura), sia attraverso una modulazione del sistema enterico e del simpatico e parasimpatico.

Nell'ultimo caso si ha una funzione contrapposta.

Significativo è anche il controllo ormonale e quello centrale.

A livello gastrointestinale, esiste il piccolo cervello o sistema enterico che genera un controllo interno della funzione secretoria. Quest'ultima è regolata anche grazie alle efferenze simpatiche e parasimpatiche.

I complessi motori grandi, quindi quelli che permettono il controllo dell'attività, hanno origine nello stomaco e hanno il compito di aumentare la contrazione dello sfintere, della secrezione gastrica e di quella pancreatica.

Si determina una spinta del cibo e di conseguenza una pulizia del distretto stesso.

### Meccanismi alla base della motilità gastrointestinale

Eccitabilità intrinseca:

- Attività pacemaker delle cellule interstiziali di Cajal (depolarizzazione delle cellule muscolari lisce)

Modulazione:

- Sistema nervoso enterico
- Sistema nervoso autonomo (orto- e para-simpatico)
- Sistema nervoso centrale
- Controllo ormonale

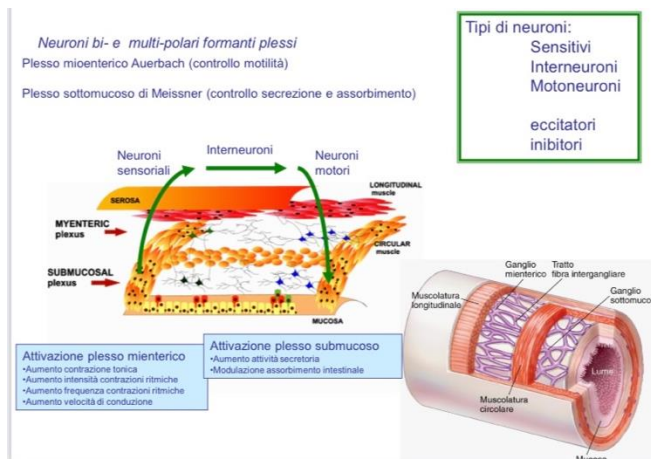
Il seguente concetto si riferisce ai processi contrapposti del parasimpatico e dell'ortosimpatico: la tipica frase "*se l'è fatta sotto*", è dovuta ad una eccessiva stimolazione parasimpatica e non simpatica. Il simpatico stimola il cuore, il parasimpatico aumenta la motilità. Questo fa capire come ci sia una stretta connessione con i processi emotivi a livello centrale.

## INNERVAZIONE GASTROENTERICA INTRINSECA

L'innervazione intrinseca viene gestita dal:

- complesso di Meissner: controlla la secrezione ghiandolare
- complesso bioenterico di Auerbach: controlla la motilità

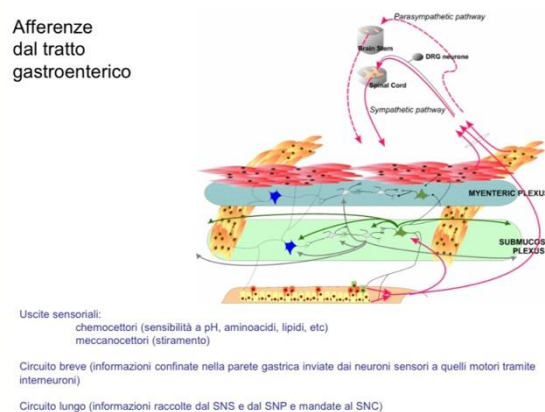
Questi due complessi comunicano fra di loro; l'attivazione del plesso mienterico si traduce in aumento della contrazione tonica, delle contrazioni ritmiche, della frequenza e della velocità di propulsione; mentre il plesso submucoso attiva sia l'attività secretoria delle ghiandole sia la modulazione dell'assorbimento intestinale.



## AFFERENZE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Questo viene attivato dalla presenza di chemiocettori e meccanocettori. I chemiocettori sono sensibili alle variazioni di pH, mentre i meccanocettori sono attivati dallo stiramento causato da introduzione del cibo.

Abbiamo un circuito breve in cui le informazioni vengono collegate tra distretti confinanti e circuiti lunghi dove possono arrivare informazioni fino al SNC e SNP e si prevede una connessione un po' più ampia.



## MODELLO TEORICO DEL SN

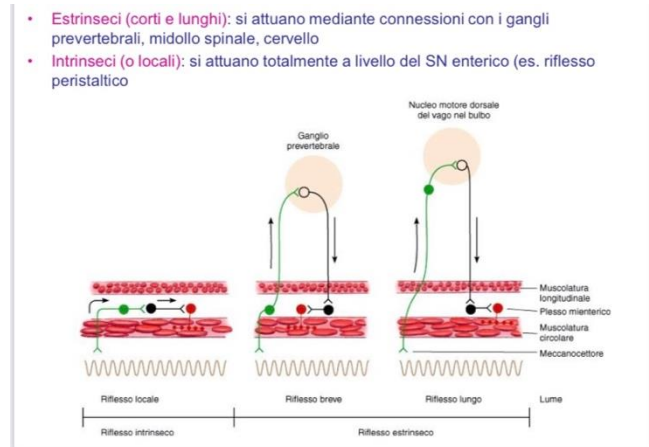
Il modello teorico del SN enterico vede il sistema enterico che funziona come un "piccolo cervello", ovvero che ha un'attività interna locale di coordinamento che non esclude però la comunicazione a livello centrale; grazie ai suoi meccanocettori e chemocettori gestisce i processi di contrazione, di svuotamento e di secrezione senza il comando centrale, sia esso ormonale, sia esso a livello nervoso.





Ciò avviene anche grazie alla presenza di sistemi riflessi:

- Estrinseci:** sono quelli “corti”. Avvengono con i gangli vertebrali, midollo spinale e cervello.
- Intrinseci o “locali”:** Si attuano con il sistema nervoso periferico. Le connessioni possono essere sia interne e si traducono direttamente a livello della muscolatura bioenterica.

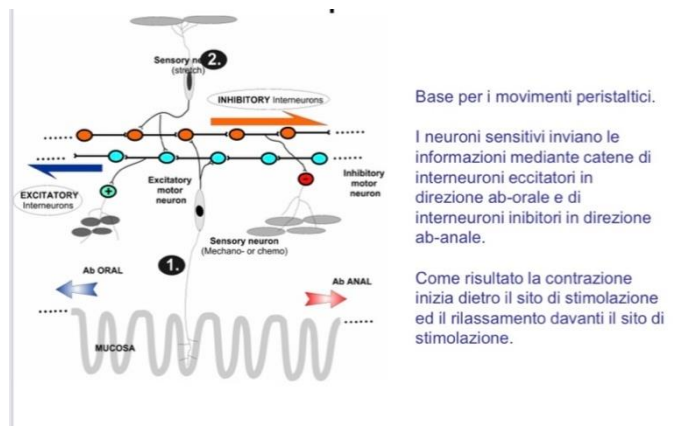


## RIFLESSO PERISTALTICO

Il riflesso peristaltico è un riflesso di stiramento. Nel momento in cui c'è un processo di stimolazione del cibo, avviene l'attivazione delle fibre che “spingono il cibo a camminare” lungo tutto il tubo.

*Il tubo digerente va immaginato come “un tubo di gomma con una pallina dentro”. Per far cadere la pallina, stringiamo il tubo a monte della pallina, questa va avanti, poi stringiamo più avanti e così via.*

Questo è ciò che succede nel digerente, ovvero l'alternarsi di contrazioni della muscolatura longitudinale e circolare e permette il passaggio del cibo in una sola direzione.



## RIFLESSO GASTROCOLICO E DUODENOCOLICO

Un altro esempio di riflesso è quello gastrocolico e duodenocolico in cui l'assunzione del pasto determina una distensione gastrica e duodenale che *provoca la defecazione poco dopo*.

*Un esempio può essere l'effetto del caffè, specialmente se seguito da una sigaretta.*

*Cosa succede? L'aumento di cibo determina uno stiramento delle pareti che comunicano all'ampolla rettale che il cibo è stato assunto e che deve essere liberato. Quindi, l'ampolla si “attiva” per fare spazio alle nuove energie che devono essere ingerite e ciò determina la facilitazione del processo di svuotamento.*

## IL VOMITO

Un altro riflesso è il vomito.

Il vomito è particolare perché si presenta soltanto quando il cibo è nello stomaco. Dopo che il cibo passa nel duodeno, infatti, non può più tornare indietro.

*Quando si induce il vomito?*

Il vomito è un processo riflessivo, nello specifico fisiologico protettivo.  
*Non va visto in ottica negativa a meno che non sia ripetitivo nel tempo.*



Il vomito serve per favorire l'eliminazione di qualcosa di tossico che è stato ingerito accidentalmente. Esso diventa pericoloso quando è ripetitivo, quindi, quando non è presente una causa primaria che lo provoca; in questo caso bisogna sospettare che ci sia qualcosa che non *funziona* a livello centrale oppure se è un qualcosa di secondario ad una lesione del cervello.

Spesso il senso di orientamento è associato al vomito a causa dell'apparato vestibolare perché la perilinfia si muove in modo disorganizzato. Questo attiva le afferenze vagali, le stesse che attivano il centro del vomito. (ad esempio, il mal di mare o lo sbattere la testa, soprattutto lateralmente).

La prima selezione del cibo viene fatta nella bocca, *infatti se viene inserito accidentalmente un cibo acido nella bocca, viene rimesso subito.*

Nonostante questo, alcune sostanze acide potranno essere comunque ingerite.

Nel momento in cui del cibo "acido" viene ingerito, nello stomaco, inizia un processo di "selezione":

*l'organismo si rende conto* che c'è un'eccessiva acidità; questo induce una maggiore produzione di acido nitrico.

L'aumento di acidità stimola le pareti ad iniziare un processo antiperistaltico.

Le pareti *si rendono conto* di un senso di oppressione nello stomaco, quindi vengono attivate, attraverso il centro del vomito, dalle afferenze vagali che inducono un aumento di pressione, stimolano il diaframma e, attraverso una contrazione antiperistaltica, il cibo viene rimesso.

*L'antiperistalsi "funziona" solo dallo stomaco alla bocca, perché, l'antiperistalsi a livello del duodeno non esiste. Quindi, attraverso delle contrazioni, un respiro profondo, il diaframma che aiuta questo movimento, si rimette. Quando avviene il movimento peristaltico, è di necessaria importanza la chiusura della glottide.*

*Per esempio:*

*L'anestesia induce il vomito, per questo bisogna non mangiare 12 ore prima di un intervento. Infatti, se l'organismo è sveglio, i riflessi chiudono la glottide ed il vomito viene espletato normalmente dalla bocca grazie anche al sollevamento del palato molle e della faringe per non fare uscire il vomito dal naso (in caso di vomito forte può capitare a causa della forte pressione.)*

*Se lo stimolo avviene in anestesia, momento in cui vengono inibiti tutti i processi di controllo, il vomito potrebbe arrivare nei polmoni e può causare polmonite.*

## **REGOLAZIONE DELL'ATTIVITÀ GASTROINTESTINALE**

### **1. Endocrina**

### **2. Paracrina**

### **3. Nervosa**

- *Sistema nervoso estrinseco*
  - a) Innervazione parasimpatica
  - b) Innervazione simpatica
- *Sistema nervoso intrinseco*
  - a) Sistema nervoso enterico
- *Controllo riflesso*

## **REGOLAZIONE ORMONALE DELL'ATTIVITÀ INTESTINALE**

La regolazione endocrina avviene grazie ad ormoni specifici:

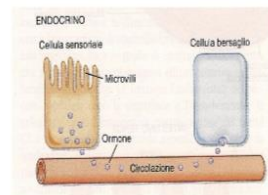
la **leptina** è uno degli ormoni che viene liberato a livello del tessuto adiposo.

Induce sazietà ed è un check-point del nostro peso, *in quanto il tessuto adiposo è come un "magazzino di un supermercato" (quando i magazzini sono pieni, non ritirano altri prodotti finché quelli acquistati non vengono smaltiti).*

Nel caso del nostro organismo, però, non c'è un limite nell'accumulo perché, per principio di sopravvivenza, c'è una maggiore tendenza ad ingrassare piuttosto che dimagrire per accumulare fonti energetiche in caso di necessità. L'altro ormone è la grelina che è quello che, per eccellenza, va controllato durante la dieta in quanto induce una fame incontrollata, soprattutto in caso di digiuno. Questo ormone provoca anche dolore allo stomaco in quanto induce a mangiare incondizionatamente.

**Tabella 15-5** Frequenza degli ormoni gastroenterici

Ormone	Cella	Secr. (min)	Effetto	Effetto (min)
Gastrina	Gastrica	1-2	Stimola la secrezione di acido gastrico	1-2
Secretina	Enterica	1-2	Inibisce la secrezione di acido gastrico	1-2
CCK	Enterica	1-2	Inibisce la secrezione di acido gastrico	1-2
Ghrelin	Enterica	1-2	Stimola la secrezione di acido gastrico	1-2
GLP-1	Enterica	1-2	Inibisce la secrezione di acido gastrico	1-2
Insulina	Endocrina	1-2	Stimola la secrezione di acido gastrico	1-2
Glucagone	Endocrina	1-2	Inibisce la secrezione di acido gastrico	1-2
Leptina	Adipocitaria	1-2	Inibisce la secrezione di acido gastrico	1-2
Grelina	Enterica	1-2	Stimola la secrezione di acido gastrico	1-2

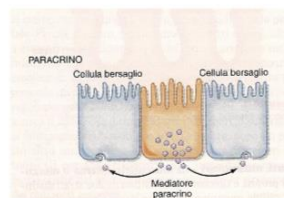


**LEPTINA:** rilasciata dalle cellule adipose influenza l'assunzione di cibo e la velocità metabolica, induce il senso di sazietà

**GRELINA:** rilasciata dallo stomaco durante il digiuno e stimola la fame

## REGOLAZIONE PARACRINA DELL'ATTIVITÀ INTESTINALE

La regolazione paracrina avviene grazie all'istamina che viene prodotta dalle cellule enterocromaffini nello stomaco ed ha il compito di stimolare la produzione acida e la serotonina, prodotta insieme al sistema nervoso enterico e alle cellule enterocromaffini che regola la contrazione della muscolatura liscia e l'assorbimento di acqua attraverso la parete intestinale.



➤ **Istamina:** prodotta dalle cellule ECS localizzate all'interno delle ghiandole gastriche. Stimola la secrezione di HCl

➤ **Serotonina:** prodotta dai neuroni del SNE/ cellule enterocromaffini. Regola la contrazione delle cellule muscolari lisce e l'assorbimento di H<sub>2</sub>O attraverso la parete intestinale.

## REGOLAZIONE NERVOSA DELL'ATTIVITÀ INTESTINALE

La regolazione parasimpatica e ortosimpatica:

Negli animali, la regolazione parte dal midollo allungato, più specificatamente dal complesso vagale-dorsale ed anche dal midollo spinale (nervi pelvici). Il parasimpatico ha, in questo caso una funzione stimolatoria mentre l'ortosimpatico svolge la funzione opposta.

La stimolazione avviene sia nella contrazione della muscolatura sia nel rilascio di succhi gastrici da parte delle ghiandole. La stimolazione simpatica origina dalla regione toraco-lombare.

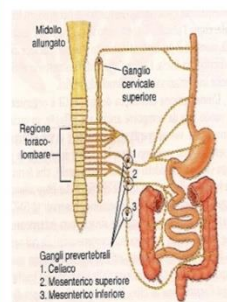
### INNERVAZIONE SIMPATICA

✓ Attuata da fibre postgangliari che originano dai gangli prevertebrali e dal ganglio cervicale superiore.

✓ I terminali nervosi simpatici contraggono sinapsi con i neuroni del Sistema Nervoso Enterico.

La stimolazione simpatica:

- ✓ inibisce le attività del tratto gastrointestinale
- ✓ inibisce la secrezione delle ghiandole



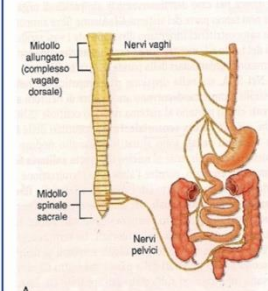
### INNERVAZIONE PARASIMPATICA

✓ Attuata da fibre pregangliari che originano dal nervo vago e dai nervi pelvici

✓ I terminali nervosi contraggono sinapsi con i neuroni del Sistema Nervoso Enterico

La stimolazione parasimpatica:

- ✓ stimola l'attività del tratto gastrointestinale
- ✓ stimola la secrezione delle ghiandole



La stimolazione simpatica inibisce le attività del tratto gastrointestinale, mentre la parasimpatica la stimola.

Il sistema nervoso enterico è quel circuito locale in cui l'interazione tra le vie sensoriali, l'interneurone e il neurone motore riesce a controllare direttamente la contrazione.

## MOTILITÀ DEL CANALE DIGERENTE

### PERISTALSI:

La motilità caratteristica del digerente è quella peristaltica. La peristalsi è, quindi, il passaggio del cibo dalla bocca verso l'ano e questo movimento avviene grazie all'alternanza della contrazione della muscolatura liscia e di quella circolare. È un processo di propulsione.

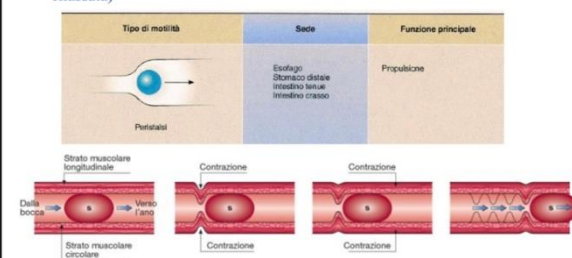
### SEGMENTAZIONE:

La segmentazione in cui, in poche parole il cibo fa “due passi avanti ed uno indietro” è un fondamentale processo per l'assorbimento. In caso di diarrea, invece, il movimento è diretto e non avviene l'assorbimento perché l'intestino si muove eccessivamente e non riesce neanche ad assorbire l'acqua.

Alcuni usano questo metodo per dimagrire: prendono dei medicinali che inducono la peristalsi così che quando mangiano il cibo non viene assorbito.

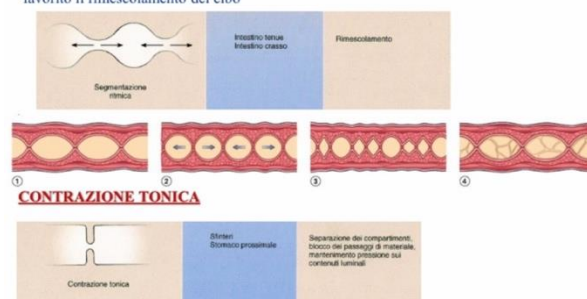
### PERISTALSI

Consiste nella propagazione longitudinale di un'onda pressoria che forza il contenuto del canale in senso aborale. La muscolatura circolare si contrae dietro il segmento da muovere (che viene spinto verso una sezione dove la muscolatura è rilassata)



### SEGMENTAZIONE

Si tratta di contrazioni ritmiche dello strato muscolare circolare che si susseguono ad intervalli regolari e che suddividono il contenuto del tubo in varie porzioni. Viene così favorito il rimiscelamento del cibo



## SECREZIONI DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

Partendo dalla bocca, abbiamo la secrezione di saliva (contenente l'enzima amilasi, acqua e bicarbonato di sodio), che serve a fluidificare il cibo e a proteggere, tramite il lisozima, dai batteri esterni iniziando una prima digestione.

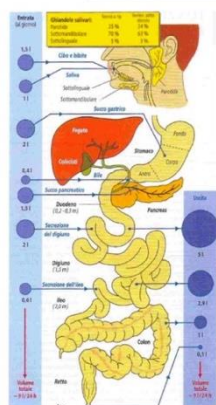
Poi la mucosa interna dello stomaco produce il succo gastrico (formato da acqua, acido cloridrico, bicarbonato, muco, sodio, potassio, fattore intrinseco ed enzimi digestivi come la pepsina e la lipasi gastrica), che inizia il processo di digestione delle proteine.

Nel pancreas, invece, si ha la produzione di succo pancreatico, contenente tutti gli enzimi (amilasi, lipasi, proteasi), che termina il processo di digestione.

Il fegato produce la bile che non ha funzione digestiva, ma ha solamente la funzione di emulsionante dei grassi; contiene sali biliari, lecitina e colesterolo.

La mucosa intestinale, infine, produce un muco che fluidifica il percorso del cibo all'interno dell'intestino.

## SECREZIONI GASTROINTESTINALI



**Tabella 57.1** Quantità di secrezioni esocrine gastrointestinali prodotte giornalmente

Secrezione	Quantità (l al giorno)
Saliva	1-1,5
Succo gastrico	2-3
Succo pancreatico	1-2
Bile	0,5-0,8
Secrezioni intestinali	2-3
Totale	6,5-10,3

Sede di produzione	Prodotto	Sostanze	Funzione
Ghiandole salivari	Saliva	Muco Amilasi Acqua Bicarbonato di sodio	Protezione, lubrificazione Attivazione digestione dell'amido Diluzione, mescolamento Aumento del pH
Ghiandole gastriche	Succo gastrico	Muco Pepsina Acido cloridrico Acqua Fattore intrinseco	Protezione, lubrificazione Digestione dell'amido Digestione delle proteine Denaturazione proteica, riduzione del pH (a favore della pepsina) Diluzione, mescolamento Forma complesso con vitamina B <sub>12</sub>
Pancreas	Succo pancreatico	Muco Amilasi Proteasi Lipasi Colipasi Nucleasi Acqua Bicarbonato di sodio	Protezione, lubrificazione Digestione dell'amido Digestione proteine e polipeptidi Digestione lipidi Digestione lipidi (concorre con la lipasi) Digestione DNA e RNA Diluzione, mescolamento Aumento del pH
Fegato	Bile	Muco Sali biliari e lecitina Colesterolo Prodotti attività epatica (glicostasi) Pigmenti biliari Acqua Bicarbonato di sodio	Lubrificazione Emulsione dei lipidi Eliminazione eccesso (via feci) Eliminazione (via feci) Eliminazione (via feci) Diluzione, mescolamento Aumento del pH
Intestino (mucosa)	Succo intestinale	Muco Acqua Bicarbonato	Protezione, lubrificazione Diluzione, mescolamento Aumento del pH

## LA MASTICAZIONE

La masticazione è un atto **volontario** e **involontario**: volontario quando noi decidiamo di masticare; involontario quando il cibo è presente nella bocca e dei meccanocettori stimolano il cervello e i muscoli masticatori a masticare (ad esempio mangiare una gomma da masticare).

Il controllo del riflesso masticatorio avviene tramite i **nervi glossofaringeo, vago e trigemino**.

*Perché è importante masticare?*

Perché più il cibo viene triturato a monte, meno fatica verrà fatta poi dallo stomaco per digerire.

## SECREZIONE SALIVARE

La secrezione salivare avviene per mezzo delle **ghiandole salivari**, dove si trovano gli acini salivari e il dotto salivare. Le ghiandole sono le **parotidi**, la **sottolinguale** e la **sottomandibolare**.

La parotide produce un liquido sieroso, che va a comporre il 20% della saliva; la ghiandola sottomandibolare produce fluido misto che compone il 75% della saliva; la sottolinguale produce un liquido più mucoso che compone il restante 5%.

La secrezione della saliva avviene in modo primario, quando è presente anche l'amilasi o ptialina; si tratta di una soluzione isotonica rispetto al plasma.

I dotti escretori e striati modificano la composizione della saliva riassorbendo sodio e cloro e secernendo potassio e carbonato. Non viene modificata in volume, ma solo chimicamente.

## REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE SALIVARE

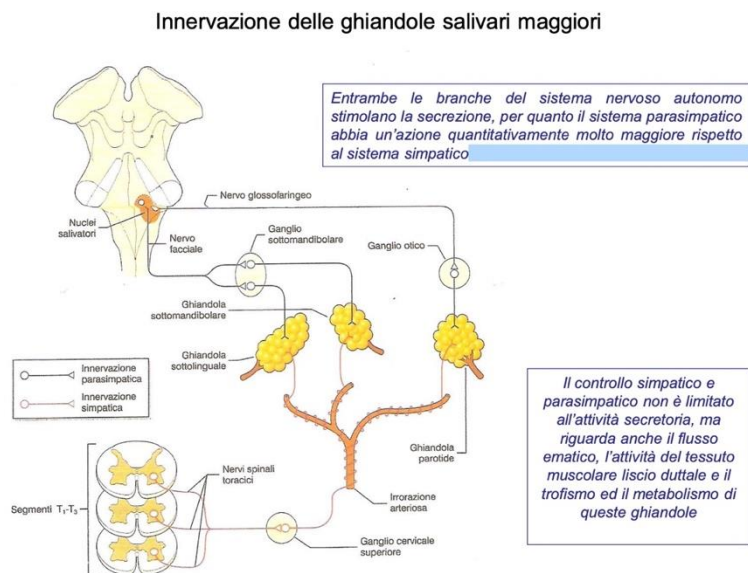
La regolazione avviene per mezzo dei sistemi simpatico e parasimpatico. In realtà il più coinvolto è il sistema parasimpatico, il quale stimola la secrezione delle ghiandole.

Si ha una **secrezione basale** e una **secrezione in condizioni di massima stimolazione**: la prima è di circa 30mL all'ora (3ml durante il sonno); la seconda corrisponde a 300-400mL all'ora.

Si può avere un'ipersecrezione salivare anche quando si ha mal di pancia.

### **Stimoli per la produzione salivare:**

- Stimolo più potente: sostanze sapide (acido citrico);
- Riflessi condizionati e stimoli olfattivi e gustativi;
- Innervazione simpatica (produzione saliva viscosa e poco idratata) e parasimpatica;
- Produzione scarsa durante il sonno, in caso di febbre e disidratazione;



Esiste una condizione chiamata **XEROSTOMIA**, in cui vi è una mancanza di secrezione salivare dovuta in particolare all'assunzione di farmaci antidepressivi.



## FUNZIONI DELLA SALIVA

- **Lubrificante:** permette la formazione di un bolo semifluido grazie alla presenza di mucine, facilitando la deglutizione.
- **Protettiva:** tampona le sostanze nocive esogene ed endogene; infatti, contiene varie sostanze ad azione antibatterica, tra le quali spiccano il lisozima, che può lisare la parete cellulare di molti batteri, e la lattoferrina, che previene la crescita batterica.
- **Digestiva:** grazie alla ptialina e alla lipasi linguale scinde i legami dell'amido e contribuisce alla digestione dei lipidi alimentari.

## **PRINCIPALI COMPONENTI DELLA SALIVA**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• H<sub>2</sub>O (oltre il 99,5%)</li> <li>• Sodio</li> <li>• Potassio</li> <li>• Bicarbonati</li> <li>• Calcio</li> <li>• Fosfati inorganici</li> <li>• Ioduri</li> <li>• Fluoruri</li> <li>• Colesterolo</li> <li>• Acido urico</li> <li>• Urea</li> <li>• Glucosio</li> <li>• Proteine (albumine, mucoproteine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicoproteina legante le IgA (IgA secretorie attive contro i batteri e virus)</li> <li>• Lisozima (muramidasi)</li> <li>• Lattoferrina (previene la crescita batterica)</li> <li>• Amilasi (attacca i legami <math>\alpha</math>-1,4 glicosidici)</li> <li>• Lipasi linguale (Gh. di Ebner)</li> <li>• Callicreina (converte una globulina plasmatica in bradichinina, vasodilatatrice)</li> <li>• Aptocorrina (lega a livello gastrico la Vit. B12 libera)</li> </ul>
--	---

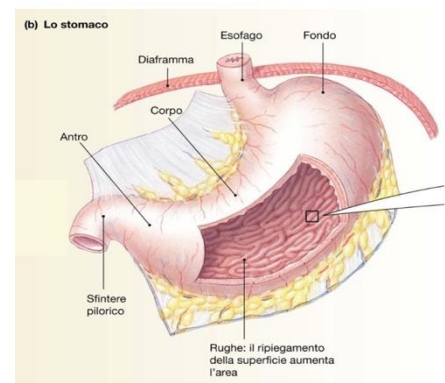
## DEGLUTIZIONE

È un processo che viene attivato quando il cibo diventa bolo.

- Tramite la *lingua* il bolo viene spinto verso la faringe;
- Il *palato molle* si solleva per impedire al cibo di entrare nelle cavità nasali;
- L'*epiglottide* copre la glottide per evitare che il cibo entri nella trachea;
- Lo sfintere esofageo superiore si rilassa.
- Il cibo così scende nell'*esofago* e le onde peristaltiche esofagee permettono l'avanzamento del cibo;
- In seguito, lo sfintere esofageo inferiore si apre e il cibo entra nello *stomaco*.

## PATOLOGIE DELL'ESOFAGO: ESOFAGITE DA REFLUSSO

L'esofago ha un rivestimento mucoso interno molto sottile che non è in grado di contrapporsi al pH acido dello stomaco; quando il cardias non funziona bene anche solo i vapori che ritornano o l'acidità che risalgono possono provocare l'esofagite da reflusso. Si creano processi di corrosione dell'esofago che se prolungati nel tempo possono portare anche a neoplasie.



## LO STOMACO

Lo stomaco è composto da **fondo, corpo e antro**. Il fondo è la porzione più alta, a forma di cupola, in contatto con la concavità diaframmatica. Il corpo è la porzione più ampia, solcata dalle pliche. L'antro è la parte più bassa che, durante i pasti, si riempie per prima; la mucosa qui, non produce acido, ma molto muco. Inoltre, sono presenti il **CARDIAS** e il **PILORO**: il primo è un restringimento che delimita in alto lo stomaco dall'esofago (Impedisce che il bolo risalga verso l'alto). Il piloro, invece, è una valvola di comunicazione tra stomaco e duodeno.

## ORGANIZZAZIONE DELLA TONACA MUSCOLARE DELLO STOMACO

Oltre al *fascio muscolare circolare e longitudinale*, comune anche al duodeno, nello stomaco abbiamo uno **strato trasversale** particolare che serve a far sì che lo stomaco possa mescolare il materiale presente al suo interno.

A livello pilorico la tonaca muscolare costituisce lo **sfintere pilorico**, che periodicamente si apre per far defluire il chimo nell'intestino tenue.

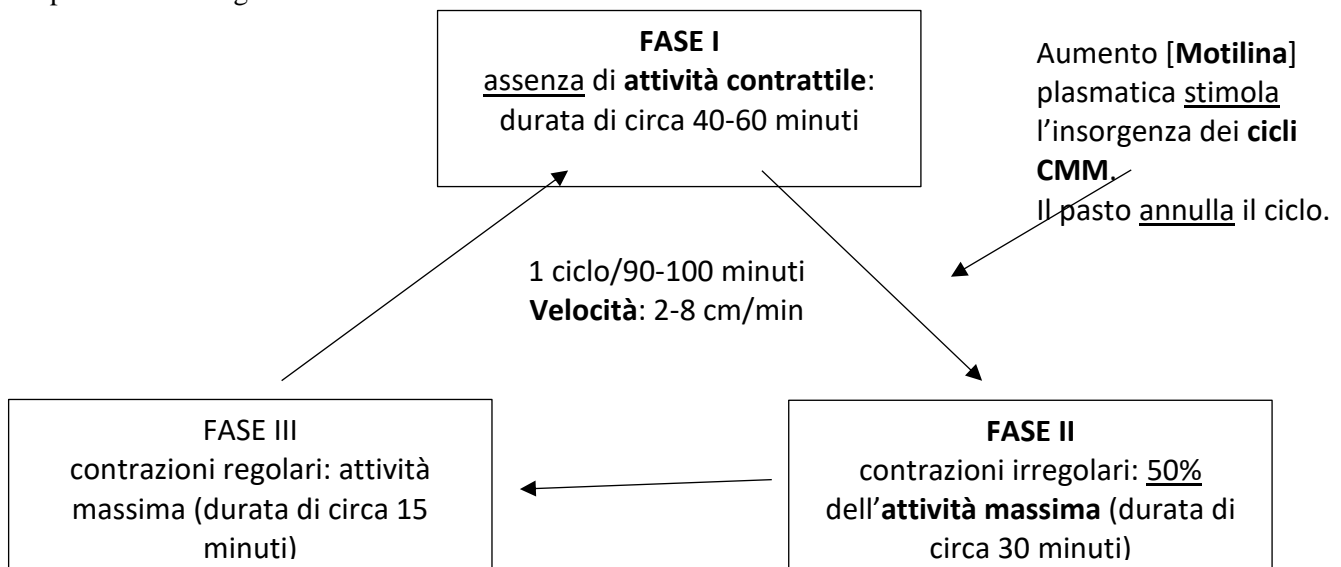
## FUNZIONI GASTRICHE

- **Deposito** (accumulo degli alimenti e regolazione del passaggio verso l'intestino);
- **Digestione** (digestione chimica e meccanica e formazione del chimo acido);
- **Protezione** (distruzione di batteri e agenti patogeni che restano nel cibo).

## MOTILITÀ GASTRICA

È diversa tra fondo e corpo: nel fondo si muove dall'alto verso il basso (B), mentre a livello del corpo vi sono delle zone pacemaker dove si creano dei processi di contrazione (A-C).

Le fasi del **Complesso Motorio Migrante (CMM)** si verificano sia durante la veglia che durante il sonno e possiamo distinguere:



Queste fasi di *attivazione/spegnimento* costanti vengono regolate in modo ciclico dal **Complesso Motorio Migrante**.

Quando è presente il cibo, esso annulla i processi di movimento dello stomaco.

## STOMACO

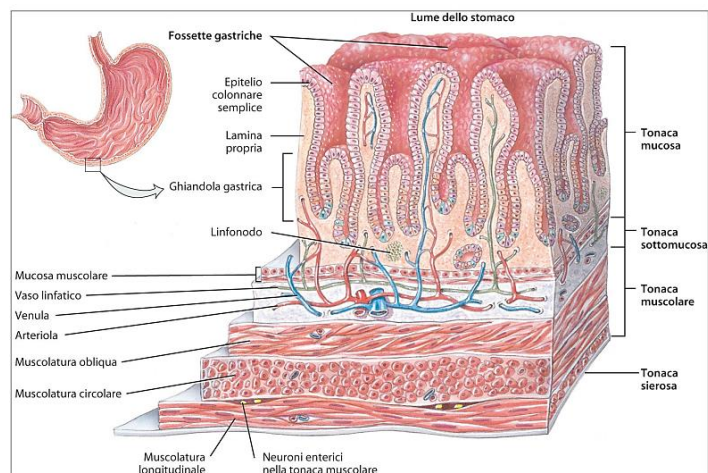
In questa immagine è apprezzabile la **parete gastrica** con tutte le sue componenti.

In alto sono presenti le **pliche**; si possono inoltre evidenziare i diversi strati che compongono la parete.

In particolare, la muscolatura risulta alquanto importante.

Tra i diversi strati assume grande importanza la **mucosa**, la quale ospita le **pliche** che, a loro volta, contengono all'interno le **ghiandole gastriche**.

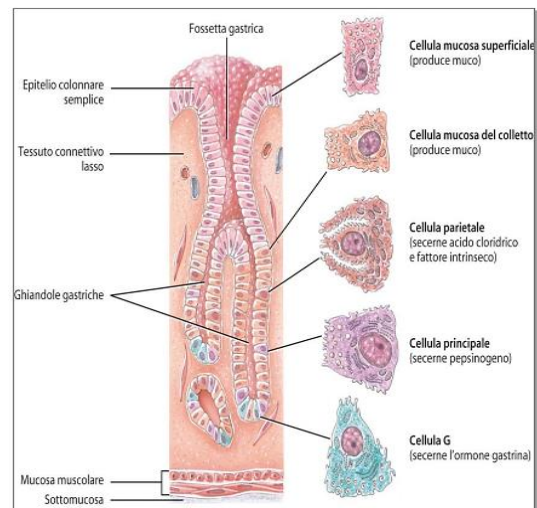
Questo spesso strato di **muco** garantisce protezione allo stomaco, impedendo ossia che l'organo venga aggredito dall'acidità.



La superficie della parete gastrica è caratterizzata dalla presenza di **fossette gastriche**.

Ogni **ghiandola gastrica** (la quale è contenuta nelle **plie**, a loro volta ospitate nelle **fossette gastriche** della mucosa) possiede:

- Cellule **mucose** del colletto;
- Cellule **ossintiche** (parietali) che producono HCl;
- Cellule **principali** che producono **pepsinogeno**;
- Cellule **enterocromaffini-like** che introducono istamina;
- Cellule **D** che producono **somatostatina**;
- Cellule **G** che producono **gastrina**;



Il **muco** è un rivestimento esterno formato da **mucina** (*glicoproteina di rivestimento*), la cui produzione è assicurata da: **acetilcolina** e **bicarbonato**.

Questo strato protettivo fa sì che l'acidità dello stomaco venga respinta e non vada ad alterare le pareti sottostanti: infatti, nel momento in cui si assottiglia lo strato mucoso, si può andare incontro a un **processo ulceroso** e, se lo strato mucoso dovesse continuare ad assottigliarsi, l'acidità potrebbe raggiungere lo strato muscolare, danneggiare il vaso e dunque sfociare in un **sanguinamento**.

Il sanguinamento potrà essere importante così come potrà "impercettibile". In quest'ultimo caso ci si potrebbe accorgere della problematica notando l'abbassamento dei valori emoglobina e ferro.

La secrezione gastrica corrisponde a **2/3 litri al giorno**.

Oltre all'**acqua** e all'**acido cloridrico**, sono importanti: **pepsinogeno**, le **lipasi gastriche** ed il **fattore intrinseco** il quale, è fondamentale per l'assorbimento della **vitamina B12** (una delle poche vitamine che l'essere umano NON è in grado di produrre, ma dalla quale è totalmente dipendente). La **vitamina B12** è importante!

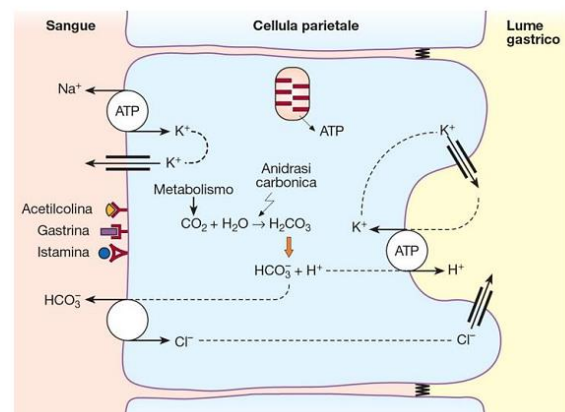
*Ad esempio, in caso di **gastrite** si tende a essere **anemici** in quanto, il processo di gastrite altera la composizione della mucosa; perciò, il **fattore intrinseco** NON sarà in grado di recuperare tutta la **vitamina B12** necessaria al corretto funzionamento dell'organismo.*

La **vitamina B12** è coinvolta nella formazione degli **eritrociti** e della **mioglobina**: la sua carenza determina una forma di anemia nota come **anemia perniziosa**, una patologia autoimmune in cui le cellule del sistema immunitario normalmente deputate alla protezione dall'aggressione di virus e batteri, si accaniscono in modo anomalo contro una particolare classe di cellule dello stomaco fino a distruggerle.

## FUNZIONI GASTRICHE: PRODUZIONE HCL

La produzione di HCl avviene grazie a **tre componenti**:

1. **Acetilcolina**  
(fibre colinergiche – recettori M3 – apertura canali al calcio – rilascio di calcio dai depositi intracellulari);
2. **Istamina**  
(cellule enterocromaffini della mucosa – recettori H2 – attivazione dell'adenilato ciclasi);
3. **Gastrina**  
(recettori CCKB – rilascio di calcio dai depositi intracellulari);







- Enzimi digestivi come:
  - **Pepsina**;
  - Lipasi gastrica;
  - Gelatinasi;
  - Rennina;

La **pepsina** è il più importante tra gli enzimi digestivi, essa provvede alla digestione parziale delle proteine (*enzima proteolitico*) rompendole in pezzi più piccoli, chiamati **peptidi**.

La digestione delle proteine deve per forza essere svolta con l'aiuto dell'**acido cloridrico** prodotto dalle ghiandole dello stomaco.

La **pepsina** è contenuta in diverse quantità e concentrazione nel succo gastrico, bile, saliva, intestino e succo pancreatico. Viene inizialmente prodotta come **pepsinogeno** poiché (come tutte le endopeptidasi) questo enzima è molto potente e non può essere prodotto direttamente come enzima maturo. La **pepsina** è attivata dal **pH**; nel momento in cui non viene introdotto cibo, il pH sarà superiore al valore 2 e, per tale motivo, l'endopeptidasi non solo non è attiva ma non viene del tutto prodotta.

La **pepsina** è attiva SOLO in presenza di cibo.

Questo fine meccanismo di attivazione/spengimento impedisce all'endopeptidasi di aggredire le pareti dello stomaco le quali, essendo strutture proteiche, potrebbero essere attaccate e distruggete dalla pepsina.

Altri **regolatori** sono:

- Gastrina;
- Secretina;
- Somatostatina;
- Glucagone;

La **funzione paracrina** viene svolta da:

- Istamina;
- Prostaglandine;
- Citochine;

La **funzione neurocrina** viene effettuata dai sistemi:

- Simpatico;
- Parasimpatico;
- Enterico;

Lo **svuotamento gastrico** avviene in tempi diversi:

- Se vengono ingeriti cibi molto fluidi e/o liquidi i tempi sono nel complesso brevi;
- Se vengono, invece, ingeriti cibi dal volume maggiore saranno richieste dalle 2 alle 4 ore per lo svuotamento gastrico;
- L'ingerimento, infine, di cibi grassi/eccessivamente grassi allungherà ulteriormente i tempi di svuotamento;

L'**ulcera peptica** è una lesione rotonda o ovale della mucosa dello *stomaco* o del *duodeno* che è stata corrosa dall'**acido gastrico** e dai succhi digestivi.

Le **ulcere** peptiche possono originare da un'infezione da *Helicobacter Pylori* o da farmaci che indeboliscono la mucosa gastrica o del duodeno.

Fattori utili alla protezione dall'ulcera peptica sono:

- muco;
- bicarbonato;
- la vascolarizzazione;
- le prostaglandine;

Sono invece fattori lesivi:

- l'acido;
- la pepsina;
- la ridotta secrezione di bicarbonati;
- l'*Helicobacter Pylori*;

L'**Helicobacter Pylori** è un batterio gram-negativo, che è normalmente presente nello *stomaco*; tuttavia, in determinate condizioni, può provocare danni.

Tale batterio sopravvive in ambienti altamente acidi e dunque favorisce *iperacidità*; infatti, vivendo in ambiente acido, l'**Helicobacter** corrode la parete dello stomaco e nel tempo produce un'**ulcera** (la quale, potrebbe a sua volta condurre ad una neoplasia).

La distruzione del batterio può avvenire inibendo l'acidità con, ad esempio, il **Pantorc** (contenente il principio attivo **pantoprazolo**) e facendo una cura a base di **antibiotici** (per gram-negativi ma anche specifici) molto pesanti.

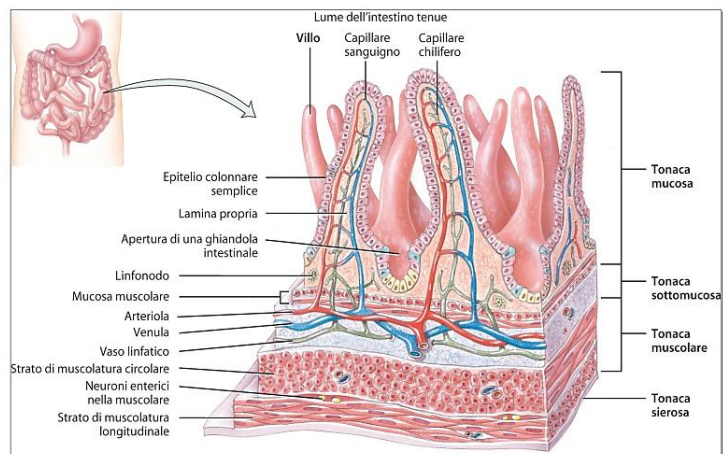
Non è semplice sradicare l'**Helicobacter Pylori** e, una volta che è stato eradicato non è detto che non si possa incorrere in una reinfezione.

## INTESTINO TENUE

L'**intestino tenue** si divide in:

- duodeno;
- digiuno;
- ileo;

La struttura macroscopica richiama molto quella dello stomaco, cambia naturalmente per la presenza dei **villi intestinali**.



I villi intestinali contengono, a loro volta, i **microvilli** ed hanno la funzione di aumentare notevolmente la superficie assorbente.

L'**intestino** ha tali componenti in quanto è il principale organo adibito all'**assorbimento dei nutrienti**.

Nella *lamina propria* della mucosa dell'intestino tenue e dell'intestino crasso si trovano le **Cripte di Lieberkühn** (o *ghiandole intestinali*).

Le **Cripte di Lieberkühn** contengono varie popolazioni cellulari di forma prevalentemente cilindrica:

- Enterociti;
- Numerose cellule caliciformi mucipare;
- Cellule di Paneth (che producono **lisozima**);
- Scarse cellule entero-endocrine (che producono **serotonina**);
- Cellule indifferenziate per il ricambio continuo dell'epitelio di rivestimento (che avviene in media ogni tre giorni);

Le **Cripte di Lieberkühn** producono un fluido ricco di elettroliti e piccoli enzimi, i quali non hanno attività digestiva, ma piuttosto servono a fluidificare quanto ingerito.

Le cripte di Lieberkühn sono interessate dalla malattia nota come **celiachia** che ne causa l'iperplasia anomala.

L'*infiammazione* delle cripte è denominata **criptite**.

L'**innervazione** dell'intestino tenue è di natura:

- Simpatica;
- Parasimpatica;
- Ortosimpatica;

Le **funzioni** dell'intestino tenue sono:

- **Motilità**, con movimenti peristaltici;
- **Assorbimento**;
- **Termina la digestione** degli alimenti, la quale ha avuto inizio, in modo macroscopico, a livello dello stomaco;

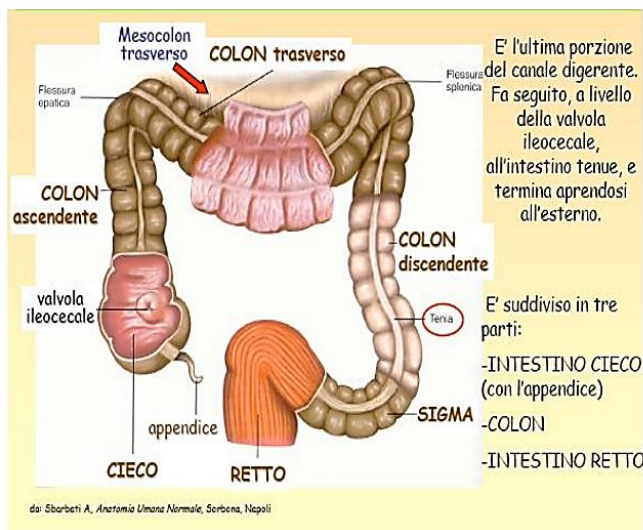
Situate nella tonaca sottomucosa del duodeno, sono presenti le **Ghiandole di Brunner** (*ghiandole esocrine tubulari composte*).

In prossimità della giunzione duodeno-pilorica, sono situate nella tonaca propria della mucosa per traslare successivamente nella tonaca sottomucosa.

Queste ghiandole producono un **muco alcalino** che serve a proteggere la mucosa intestinale dall'**acidità** del chimo gastrico (il quale, dallo stomaco passa al duodeno con un pH molto basso). Infatti, quando il cibo passa dallo stomaco all'intestino, porta con sé l'acidità dello stomaco (il quale ha pH intorno a 2) e, se tale acidità non viene contrastata, può provocare un'ulcera duodenale.

Il **duodeno**, al pari dell'esofago, NON ha una struttura mucosa altamente protettiva; ci sono le **Cripte di Lieberkühn** e le **Ghiandole di Brunner** che producono un fluido alcalino ma, non è sufficiente a contrastare l'acidità, la quale viene combattuta dal **succo pancreatico** (molto alcalino) riversato dal duodeno.

## INTESTINO CRASSO



L'**intestino crasso** è l'ultima porzione; in questa sede NON avviene assorbimento dei nutrienti bensì dell'**acqua** e il chimo viene trasformato in **chilo**.

L'**intestino crasso** si divide in:

- intestino cieco con l'appendice;
- colon;
- intestino retto;

Prevede la presenza di una **popolazione batterica** importante, la quale favorisce la produzione della **vitamina K**.

Alcuni alimenti NON possono essere digeriti in quanto le fibre che li compongono, non sono riconosciute dall'organismo o, per meglio dire, sono assenti gli **enzimi** necessari alla loro degradazione.

Le fibre non digerite vengono chiaramente espulse; esse richiamano acqua, determinando quindi un aumento del volume delle feci.

Gli effetti metabolici dei batteri intestinali limitano la proliferazione e l'invasione di microrganismi patogeni:

- sintetizzando e secernendo composti che inibiscono la crescita di organismi patogeni;
- agendo da barriera fisica che impedisce l'attacco di agenti patogeni;

Di recente, la ricerca scientifica si è focalizzata sullo studio del microbiota intestinale, quest'ultimo è infatti capace di controllare molti processi: a livello sistemico, cardiovascolare e centrale. Nello specifico controlla la produzione o riduzione di scarti che, una volta entrati in circolo, possono favorire l'insorgere di patologie.

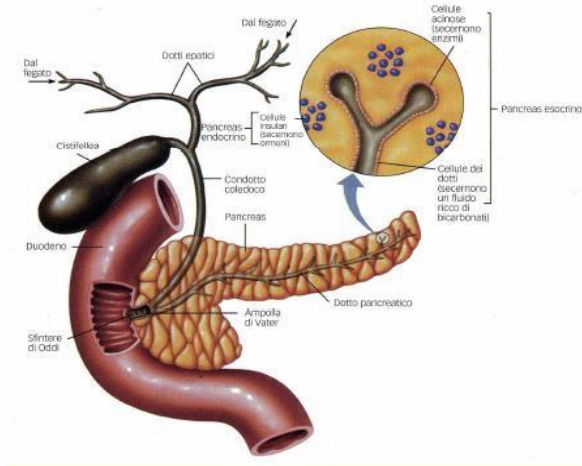
## PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola mista annessa.

Il 99% del pancreas è deputato alla funzione esocrina mentre l'1% è rappresentato dalle *isole del Langerhans* a funzione endocrina, che producono insulina, glucagone e somatostatina.

Di interesse è il pancreas esocrino, che riversa il suo contenuto nel duodeno.

Gruppi di acini formano i lobuli.

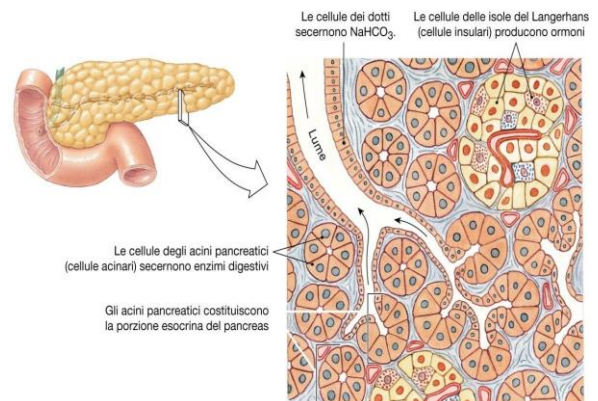


Il lume dell'acino continua nel dotto intercalato. Più dotti intercalati convergono a formare i dotti intralobulari, che convergono nei dotti interlobari.

I dotti interlobari sboccano nel dotto pancreatico maggiore o di Wirsung, che si unisce con il coledoco a formare l'ampolla di Vater che sbocca nel duodeno.

Il succo pancreatico ha una composizione prettamente basica, ricca di  $\text{HCO}_3^-$ , che neutralizza il chimo acido nello stomaco e che contiene tutti gli enzimi necessari per terminare la digestione:

- **Componente acquosa:** ricca di  $\text{HCO}_3^-$ , neutralizza il chimo acido per proteggere la mucosa duodenale dal danno da acido e portare il pH del contenuto luminale nel range ottimale per l'attività degli enzimi pancreatici.
- **Componente proteica:** piccolo volume di secreto ricco di enzimi digestivi.



Il volume secreto è di circa 2-3 litri al giorno, con un pH che va da 7,6 a 8,2.

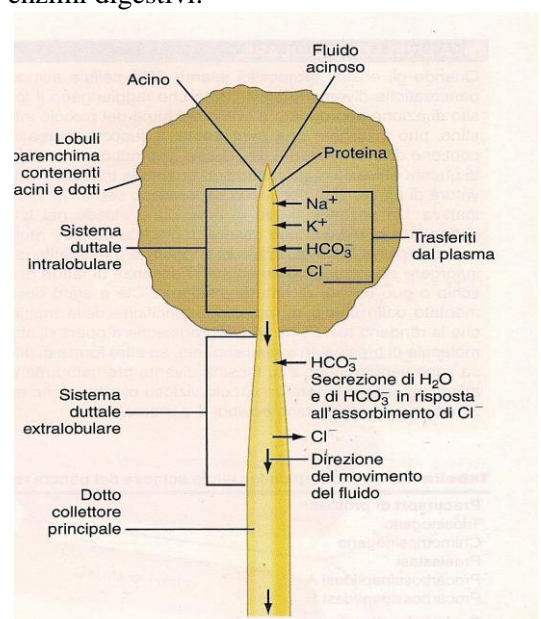
Nel pancreas le cellule acinose producono secreto proteico (enzimi), mentre le cellule dei dotti e centro-acinose producono una secrezione acquosa ricca di  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{Na}^+$ .

Il liquido secreto dagli acini è simile al plasma per quanto concerne le concentrazioni di Na, K, Cl e  $\text{HCO}_3^-$ .

La componente duttale è fondamentale poiché tutti i processi utilizzano bicarbonato, sodio, cloro etc...

Nella fibrosi cistica a livello pancreatico si osserva una grave diminuzione della secrezione della componente acquosa dovuta ad un difetto di sintesi della proteina canale CFTR (regolatore della conduttanza trans membrana della fibrosi cistica). Aumenta la concentrazione relativa della componente proteica con possibile precipitazione all'interno del lume dei dotti (aumento della viscosità del fluido), cui può far seguito ostruzione duttale e distruzione dell'organo. (Meccanismo non descritto nello

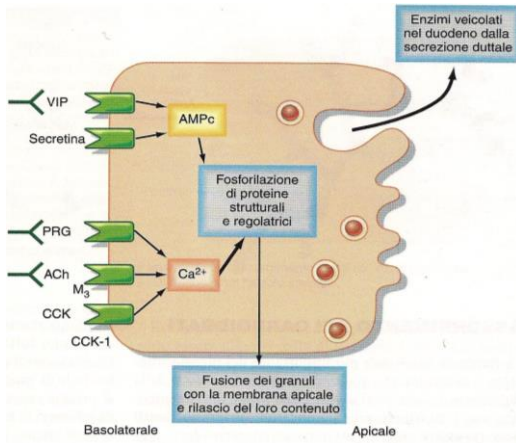
specifico dal prof, ma presente sul Conti pag.370 "secrezione della componente acquosa").





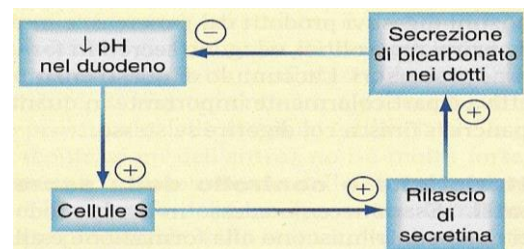
La secrezione della componente **enzimatica** è stimolata dalla **colecistochinina** secreta dalle cellule “**I**” del duodeno. La **secretina**, secreta dalle cellule “**S**” del duodeno, stimola invece la secrezione della componente **acquosa**.

### Regolazione della secrezione a livello delle cellule acinose



### SECREZIONE DI BICARBONATO

Il rilascio di secretina è stimolato dalla discesa del **pH gastrico**, quindi dall'aumento dell'acidità del suo contenuto. Non a caso, la secretina agisce primariamente sul pancreas, stimolandolo a secernere un **succo pancreatico** diluito e ricco di **bicarbonato**, importantissimo per tamponare l'acidità del **chimo gastrico**. Questo meccanismo, oltre ad assicurare condizioni ottimali all'attività degli **enzimi digestivi** (che lavorano al meglio a pH lievemente basici), protegge la **mucosa duodenale** dall'insulto dell'acidità del chimo.



### SUCCO PANCREATICO

Nell'uomo adulto la secrezione pancreatica ammonta a 2-3l/die

Il pancreas secerne tutti gli enzimi necessari alla digestione di proteine, carboidrati e grassi; inoltre, secerne una componente acquosa che contiene bicarbonato che ha la funzione di neutralizzare il chimo acido proveniente dallo stomaco.

I più importanti enzimi **proteolitici** sono:

1. **Tripsinogeno**, fondamentale per la digestione delle proteine. Viene prodotto come *enzimogeno*, ovvero come enzima inattivo, attivato successivamente in tripsina a livello duodenale;
2. **Chimotripsinogeno**;
3. **Procarbossipeptidasi**;
4. **Proelastasi**,
5. **Nucleasi**.

Fra gli enzimi della digestione dei **grassi** ricordiamo:

1. **Lipasi pancreatiche**;

2. **Colesterolo esterasi;**
3. **Fosfolipasi.**

Fra gli enzimi per la digestione dei **carboidrati** ricordiamo:

1. **Amilasi pancreatica;**
2. **Nucleasi.**

### ATTIVAZIONE ENZIMATICA

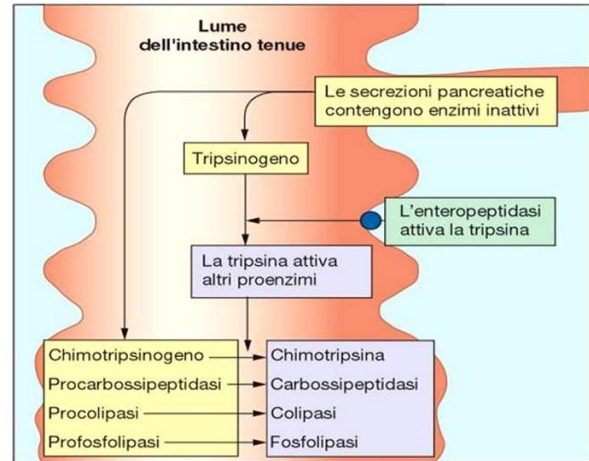
Gli enzimi pancreatici vengono convertiti nella rispettiva forma attiva solo a livello duodenale.

Questo evita l'**autodigestione del pancreas**.

Se gli enzimi proteolitici diventano attivi prima di raggiungere il piccolo intestino, può insorgere una **pancreatite**.

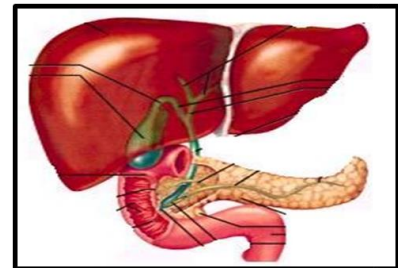
Nello specifico, il tripsinogeno pancreatico arriva a livello del duodeno dove viene trasformato grazie all'enteropeptidasi in tripsina.

La tripsina, a cascata, trasforma il chimotripsinogeno in chimo tripsina, la procarbossi-peptidasi in carbossipeptidasi, la procolipasi in colipasi e la profosfolipasi in fosfolipasi.



### FUNZIONI DEL FEGATO

- **Regolazione del metabolismo proteico:**
  - Conversione dell'ammoniaca in urea;
  - Sintesi degli aminoacidi non essenziali;
  - Sintesi delle principali proteine plasmatiche.
- **Regolazione del metabolismo lipidico:**
  - Sede della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi;
- **Regolazione del metabolismo dei carboidrati:**
  - Glicogenosintesi;
  - Glicogenolisi;
  - Gluconeogenesi.
- **Deposito:** Importanti il Ferro ed alcune vitamine (A, D, B12);
- **Sintesi e secrezione della bile;**
- **Distruzione dei globuli rossi invecchiati;**
- **Detossificazione dei prodotti di scarto;**



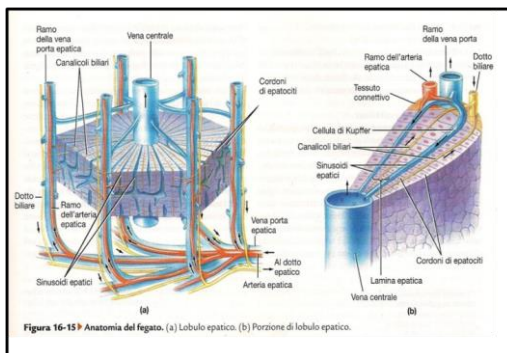
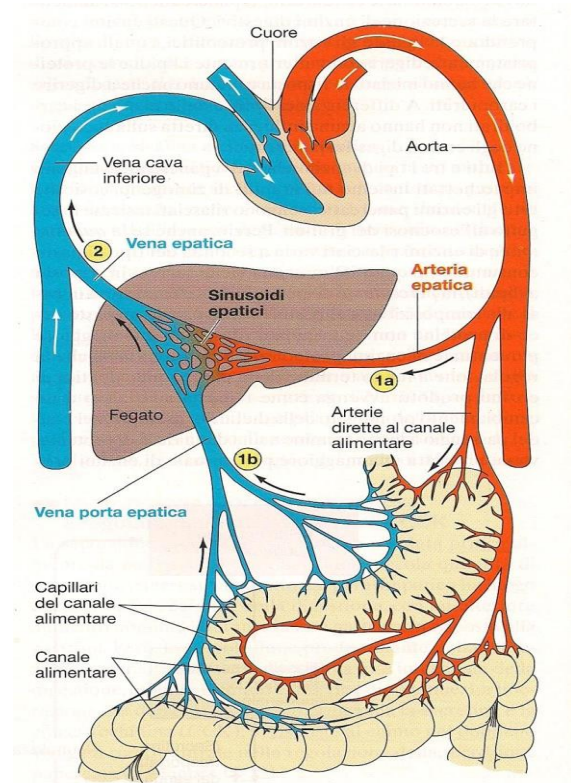
## FLUSSO SANGUIGNO EPATICO

Il fegato riceve sangue da due fonti:

- il **sangue arterioso**, che fornisce ossigeno e trasporta i metaboliti veicolati dal sangue per essere elaborati, è condotto al fegato dall'arteria epatica.
- Il **sangue venoso**, che drena il canale alimentare, è condotto al fegato dalla vena porta per l'elaborazione e l'accumulo dei nutrienti appena assorbiti.

Il sangue esce dal fegato mediante la vena epatica. Quando si assumono farmaci è necessario tener in considerazione il circolo epatico, poiché è a questo livello che molti di essi vengono denaturati mediante il **citocromo p450**.

Le supposte sfruttano un circolo sanguigno connesso direttamente a quello epatico. Molti farmaci, somministrati come supposte, possono passare dal fegato dove il loro principio attivo viene inattivato.

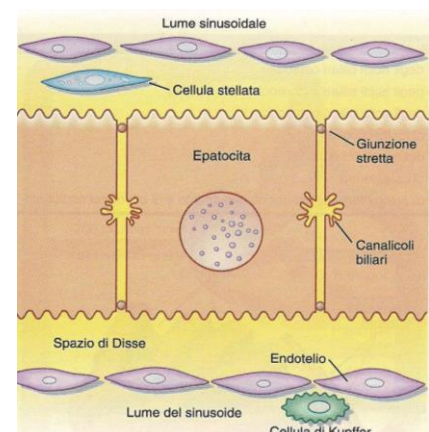


## FEGATO

Il fegato si trova annesso al canale digerente e immette le sue secrezioni, mediante il dotto biliare comune, nel duodeno. Le unità elementari che costituiscono il fegato sono dette lobuli epatici.

## RELAZIONE TRA I PRINCIPALI TIPI DI CELLULE DEL FEGATO

Le cellule di Kupffer sono dei macrofagi specializzati localizzati nel fegato, che fanno parte del "sistema dei macrofagi".



## VIE BILIARI E CISTIFELLEA

Il fegato produce la bile che viene in seguito raccolta nella colecisti. La bile viene prodotta per mezzo di acidi biliari e componente liquida. Qual è la differenza tra la bile prodotta dal fegato e quella contenuta nella colecisti?



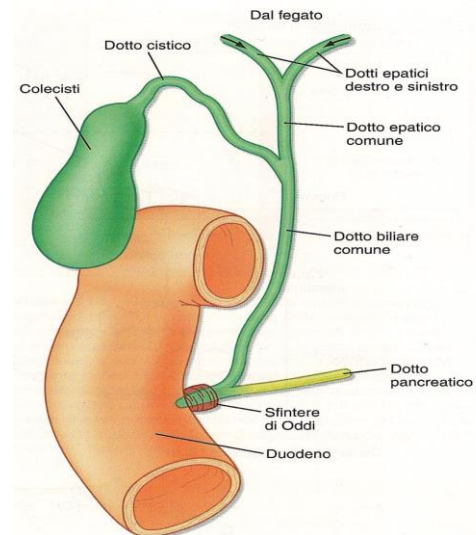
Quella contenuta nella colecisti risulta più concentrata, poiché vi è l'assorbimento dell'acqua.

La bile della colecisti viene rilasciata mediante un meccanismo che sfrutta lo stimolo digestivo individuando la presenza di grassi nel cibo.

Durante i periodi interprandiali, piccoli quantitativi di bile sono secreti periodicamente nel duodeno attraverso lo sfintere di Oddi.

Appena dopo il pasto, la muscolatura della colecisti si contrae ritmicamente con conseguente svuotamento graduale. Il principale stimolo è rappresentato dalla CCK (colecistochinina) liberata dalla mucosa duodenale in risposta alla presenza dei prodotti della digestione, soprattutto lipidica. La bile colecistica è più concentrata, di conseguenza se permane per troppo tempo (durante digiuni prolungati) forma sali di fosfato. Questi sali, sebbene non abbiano natura riconducibile a calcificazione, si depositano.

Il problema sorge quando vengono espulsi dalla colecisti. Il dotto, in prossimità dello sfintere di Oddi, si interseca con il dotto pancreatico. Se questi calcoli si bloccano allo sfintere di Oddi, bloccano contemporaneamente anche il rilascio di succo pancreatico, che permanendo nel pancreas provoca pancreatite.



## BILE

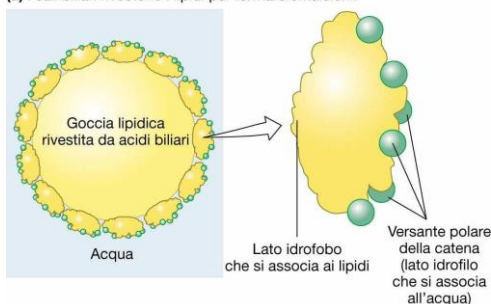
Nell'uomo adulto la produzione di bile ammonta a 0.6-0.8 l/die.

La variazione della concentrazione di colesterolo e pigmenti biliari può portare alla formazione di diversi tipi di calcoli (di colesterolo, di pigmenti biliari o misti).

La bile svolge un ruolo fondamentale per la digestione e l'assorbimento intestinale dei lipidi e per un'efficiente escrezione di varie sostanze di natura sia endogena (pigmenti biliari e colesterolo) che esogena (come metalli pesanti e alcuni farmaci).

Componenti (mmol/l)	Bile epatica	Bile cistica
Na <sup>+</sup>	140-160	230-250
K <sup>+</sup>	4-5	6-14
Ca <sup>2+</sup>	1-2,5	2,5-16
Cl <sup>-</sup>	62-112	1-10
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20-50	8-10
Sali biliari	20-40	200-300
Bilirubina	1-3	5-30
Colesterolo	2-4	10-25
Fosfolipidi	3-7	18-40

(a) I sali biliari rivestono i lipidi per formare emulsioni.



La bile in circolo non deriva esclusivamente da quella alimentare ma anche da quella endogena.

## FUNZIONE DELLA BILE

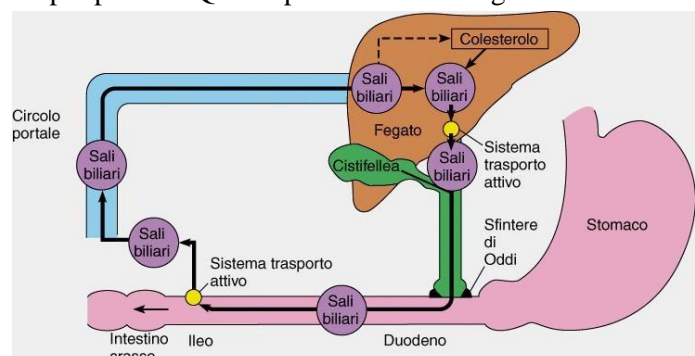
La bile, attraverso i sali biliari, ha la funzione di emulsionare i lipidi, facilitando il loro assorbimento nell'intestino.

In particolare, riveste le gocce lipidiche e le divide in gocce di dimensioni più piccole. Questo perché altrimenti gli enzimi

impiegherebbero troppo tempo a degradarla. Il tempo di digestione dunque si riduce.

## CIRCOLAZIONE ENTEROPATICA DEI SALI BILIARI

I sali biliari sono riciclati tra intestino e fegato. Il 90% dei sali biliari è assorbito nell'ileo terminale con trasporto Na-dipendente. Modeste quantità sono assorbite passivamente nel tenue e nel digiuno. La quantità rimanente viene eliminata con le feci (responsabili del tipico colore).





## DIGESTIONE ED ASSORBIMENTO DELLE MACROMOLECOLE

Non tutti i nutrienti ingeriti con la dieta possono essere assorbiti come tali. Pertanto, le macromolecole, come i carboidrati, le proteine ed i lipidi devono prima subire delle trasformazioni:

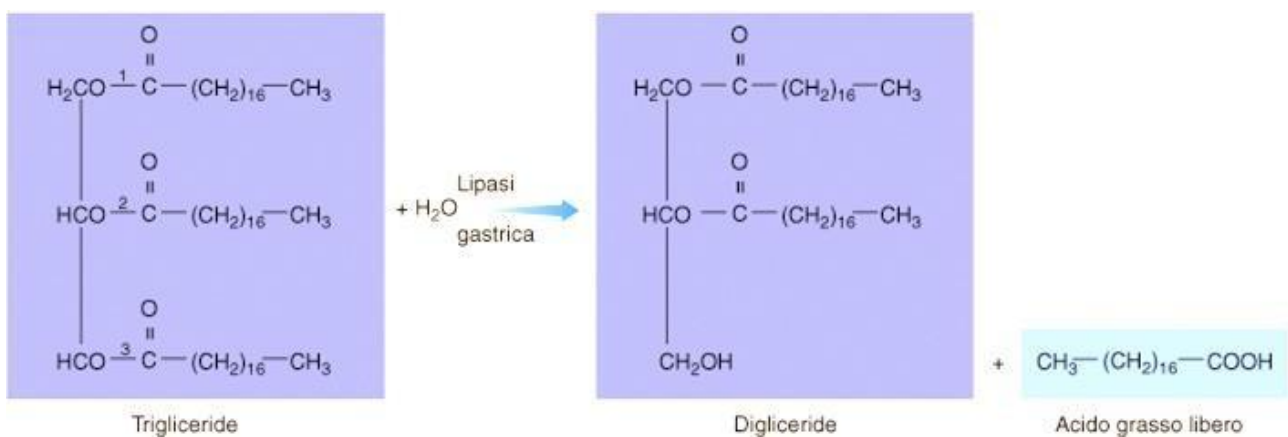
- **DIGESTIONE:** le macromolecole ingerite con la dieta vengono degradate mediante reazioni chimiche catalizzate da enzimi al fine di ottenere molecole più semplici;
- **ASSORBIMENTO:** le molecole semplici ottenute dalla digestione vengono trasportate all'interno degli enterociti e da qui passano al sangue, o alla linfa, mediante precisi processi di trasporto.

### **DIGESTIONE DEI LIPIDI**

Lipidi: 60-100 g/die (90% trigliceridi + 10% esteri del colesterolo, fosfolipidi e vitamine liposolubili)

Trigliceridi: parte centrale di glicerolo unita da legame estere a tre catene di acidi grassi a catena lunga (ac. palmitico, stearico, oleico e linoleico)

I lipidi vengono digeriti dalla lipasi, gastrica o pancreatica, che forma di gliceridi e acido grasso libero.



I sali biliari riducono le gocce in parti più piccole favorendone la digestione.

Le lipasi sfruttano l'aiuto di una colipasi e dei sali biliari per ridurre la tensione superficiale delle gocce lipidiche.

Gli acidi grassi essendo liposolubili non necessitano di sistemi di trasporto, ma vengono assorbiti direttamente.

L'unica differenza è data dal colesterolo che, non potendo essere assorbito direttamente, negli enterociti viene rivestito da un involucro proteico dal reticolo endoplasmatico insieme all'apparato del Golgi. La struttura proteica che va a inglobare il colesterolo forma i chilomicroni.

Il chilomicrone non può entrare direttamente nell'arco sanguigno perché l'endotelio dei vasi è molto stretto.

È questo l'unico caso in cui il chilomicrone viene assorbito dal sistema linfatico, il cui endotelio è più ampio.

Il chilomicrone finito nel sistema linfatico passa nel sangue a livello del dotto toracico comune, zona in cui vi è la comunicazione tra sistema linfatico e circolo ematico.

### **DIGESTIONE E ASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI**

I carboidrati alimentari forniscono la maggior parte delle calorie richieste giornalmente. Da un punto di vista digestivo è importante distinguere:

- **monosaccaridi:** non richiedono alcun processo digestivo prima di poter essere assorbiti;
- **disaccaridi:** necessitano dell'intervento di enzimi presenti sulla superficie dell'intestino tenue per essere idrolizzati a monosaccaridi che poi saranno assorbiti;
- **polisaccaridi:** richiedono l'intervento, oltre che degli enzimi intestinali, dell'amilasi salivare e pancreatica.

Il primo step per la digestione dei polisaccaridi è l'azione della Ptialina, o  $\alpha$ -amilasi salivare, che inizia nella bocca e cessa nello stomaco.

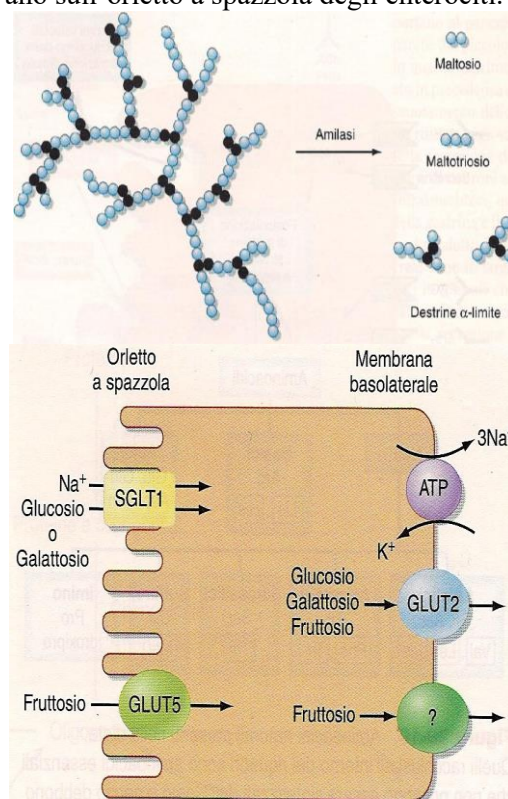
Il secondo passo è costituito dall'azione dell' $\alpha$ -amilasi pancreatica che comincia nel duodeno.

Entrambi gli enzimi catalizzano l'idrolisi dei legami  $\alpha$ -1,4-glicosidici interni dei polisaccaridi ma non dei legami  $\alpha$ -1,6-glicosidici. I prodotti di questa reazione sono oligosaccaridi, maltosio e maltotriosio.

Il terzo step è costituito dall'azione degli enzimi che si trovano sull'orletto a spazzola degli enterociti.

Questi enzimi sono:

Enzima	Specificità/substrati	Prodotti
Saccarasi	Legami $\alpha$ -1,4 del maltosio, del maltotriosio e del saccarosio	Glucosio, fruttosio
Isomaltasi	Legami $\alpha$ -1,4 del maltosio e del maltotriosio; legami $\alpha$ -1,6 delle destrine $\alpha$ -limite	Glucosio
Glucoamilasi	Legami $\alpha$ -1,4 del maltosio e del maltotriosio	Glucosio
Lattasi	Lattosio	Glucosio, galattosio



## ASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI

L'assorbimento dei carboidrati sfrutta vari meccanismi, tra i quali troviamo:

- glucosio: a monte sodio/glucosio, trasporto attivo secondario governato dalla sodio-potassio ATPasi a livello basale. Il glucosio entra nella cellula e poi attraverso Glut2, trasporto passivo facilitato, passa per differenza di concentrazione.
- Il fruttosio: passa attraverso il Glut5 a livello apicale, non è noto a livello basale quale trasporto ci sia.

## DIGESTIONE DELLE PROTEINE

- La prima tappa della digestione delle proteine inizia nello stomaco. L'enzima coinvolto in questa fase della digestione è la pepsina, secreta in forma inattiva come pepsinogeno ed attivata dal pH acido dello stomaco.
- La seconda parte della digestione delle proteine avviene nel duodeno ad opera degli **enzimi pancreatici**. Gli enzimi pancreatici sono secreti come zimogeni che vengono attivati nell'intestino tenue. La loro azione idrolizza le proteine in aminoacidi ed oligopeptidi.
- La terza tappa è opera di enzimi presenti sulla superficie luminale dell'orletto a spazzola degli enterociti. Queste peptidasi idrolizzano ulteriormente gli oligopeptidi derivanti dall'azione degli enzimi pancreatici generando aminoacidi, dipeptidi e tripeptidi.

I dipeptidi e i peptidi vengono digeriti dagli enzimi presenti sull'orletto a spazzola, gli oligopeptidasi. I piccoli peptidi o amminoacidi vengono dunque assorbiti mediante meccanismi di trasporto. Dei trasporti sono sodio dipendenti che funzionano come quelli del glucosio, ovvero a monte sodio-amminoacido e a valle vengono spostati. Altre volte sono trasporti sodio indipendenti.

### ASSORBIMENTO AMMINOACIDI

#### Membrana dell'orletto a spazzola

- 5 trasportatori identificati:
  - 3 sono trasporti attivi secondari dipendenti dal gradiente del sodio;
  - 2 mediano un trasporto facilitato.

#### • Membrana basolaterale

- 5 trasportatori identificati:
  - 3 sono indipendenti dal gradiente del sodio;
  - 2 sono sodio dipendenti.

### ASSORBIMENTO VITAMINE

Le vitamine liposolubili (A, D, E, K) sono assorbite come gli altri lipidi incorporate in micelle miste.

Le vitamine idrosolubili (C, complesso B, acido folico) assorbite per diffusione o per trasporto attivo.

L'assorbimento della vitamina B<sub>12</sub> è complesso.

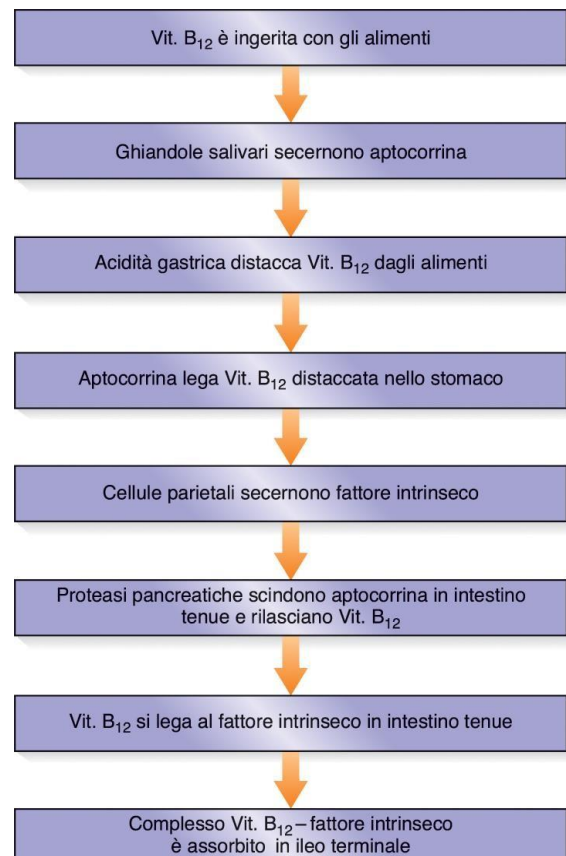
La sua carenza porta anemia perniciosa. La quantità quotidiana richiesta corrisponde a 6 microgrammi.

Sintetizzata esclusivamente dai batteri e si trova nei prodotti alimentari di origine animale (es. fegato) ma non in quelli di origine vegetale.

Capillari ematici dei villi insieme a **transcobalamina**  
Cessione ai tessuti

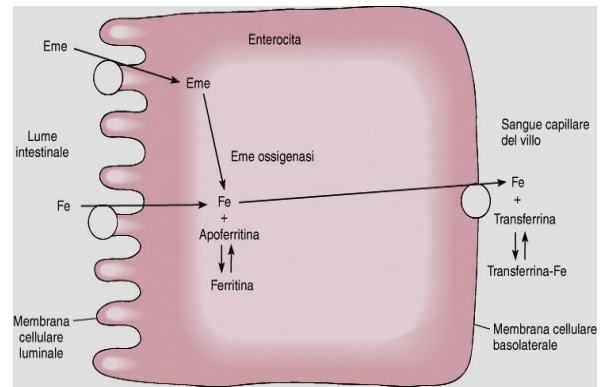
Nello stomaco viene distaccata dalle proteine della dieta dall'acido e dalla pepsina.

Le ghiandole salivari secernono l'aptocorrina. Nello stomaco invece il fattore intrinseco riconosce il legame tra aptocorrina e vitamina B<sub>12</sub>. Il fattore intrinseco permette alla vitamina B<sub>12</sub> di arrivare all'intestino dove il trasportatore per la vitamina B<sub>12</sub> riconosce soltanto la vitamina B<sub>12</sub> legata al fattore intrinseco. Nel momento in cui c'è riconoscimento la trasporta nel sangue.



### ASSORBIMENTO DEL FERRO

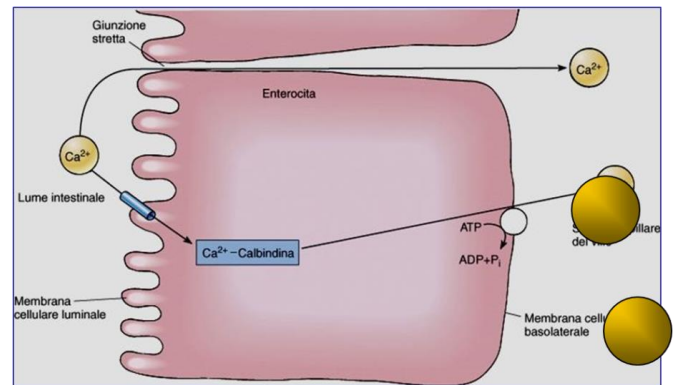
All'interno dell'enterocita vi è una molecola chiamata ferritina, che forma un legame irreversibile con il ferro. Quando c'è troppo ferro l'eccesso si lega alla ferritina e si deposita nell'enterocita. Come viene eliminato? Mediante defecazione, con il turn over cellulare degli enterociti.



### ASSORBIMENTO DEL CALCIO

Assorbimento facilitato dall'ormone calcitriolo (*1,25-diidrossi-vitamina  $D_3$* ), che aumenta il trasporto transcellulare di  $Ca^{2+}$  incrementando l'entrata nell'enterocita, la sintesi di calbindina intracellulare, l'attività della  $Ca^{2+}$ -ATPasi della membrana cellulare basolaterale ed il passaggio paracellulare attraverso le giunzioni strette.

Se la concentrazione plasmatica di  $Ca^{2+}$  libero è ridotta, si attiva la secrezione di paratormone che stimola ed aumenta la sintesi del calcitriolo che a sua volta, incrementa l'assorbimento intestinale del  $Ca^{2+}$ .



### BILANCIO LIQUIDO

L'acqua è importante perché serve a mantenere idratato il nostro organismo perché l'ormone antidiuretico non riesce a sopperire eventuali mancanze d'acqua, perciò dobbiamo assumerla.

*Tutti i processi elencati nell'immagine richiedono un apporto di acqua.*

Bilancio idrico: le secrezioni contengono acqua e finiscono all'esterno, però quest'acqua deve assolutamente essere integrata.

L'acqua è fondamentale per l'assorbimento dei soluti.

