

8/10/19

Prof. Antonio Colantuoni

FISIOLOGIA

Bernard introdusse il concetto dell'**omeostasi**, ovvero l'equilibrio del nostro organismo. Il sistema cardiovascolare è un sistema propulsivo, cioè noi riusciamo a vivere se il cuore batte. Al centro di questo sistema esiste una pompa meccanica (cardiaca) che è rappresentata da un muscolo molto efficiente, il cuore. Il cuore è organizzato in due atri e due ventricoli. L'atrio è la stazione in cui arriva il sangue o dal circolo sistemico o dal circolo polmonare. Il cuore ha una sezione destra e una sinistra. La prima è la parte finale del grande circolo che inizia dal ventricolo di sinistra e attraverso l'aorta porta sangue in tutti gli organi grazie ai capillari. A livello capillare avviene la cosa più importante della circolazione ovvero il trasferimento dell'ossigeno e dei nutrienti alle cellule e nello stesso tempo il drenaggio (rilascio) di anidride carbonica.

Il concetto attuale sulla circolazione risale al 1628. Fino al 1628 si ragionava in termini greci: Platone immagina che nel nostro organismo esista una fontana che produce sangue tutti i giorni, il fegato. Questo sangue, prodotto dal fegato, arriva al cuore di destra passando dall'atrio al ventricolo di destra e successivamente da destra a sinistra attraverso dei pori piccolissimi. A sinistra il ventricolo pompa, attraverso l'aorta, il sangue in tutti gli organi. Questo concetto dice che il sangue è un nutrimento, ricco di sostanze nutritive, prodotto a livello epatico. Ciò che mancava in questa ideologia era l'importanza del piccolo circolo, ignorato fino al 1500 quando a Padova cominciano degli studi seri. Nel 1088 un gruppo di studiosi pensa di stabilire la prima università dei tempi moderni, e a Bologna nasce la prima università. A Bologna nel 1300 compare un anatomico (oggi definito anatomista) che si chiama Mondino de' Liuzzi, il quale studia l'anatomia sui cadaveri. A Padova alla fine del 1500 si costituisce attorno a Galileo Galilei un gruppo di scienziati, soprattutto anatomici, tra questi Matteo Realdo Colombo. Quest'ultimo riesce a scoprire che il sangue dal ventricolo di destra non va a finire nel ventricolo di sinistra, ma attraverso l'arteria polmonare arriva al polmone e tramite le vene polmonari ritorna all'atrio sinistro. Nascono così gli studi sulla prima circolazione grazie a Colombo. Un altro anatomico del tempo è Fabrizio d'Acquapendente che tra il 1602 e il 1604 scopre l'esistenza delle valvole venose. Per fare il contrappasso William Harvey va a studiare a Padova ed elabora lo schema iniziale della nuova fisiologia cardiovascolare pubblicando il suo libro "Esercitazione anatomica sul movimento del cuore" in cui introduce il concetto per cui il sangue non può essere considerato un nutrimento che viene servito agli organi, ma un qualcosa che circola nei nostri organi (non viene consumato). Ciò risale al 1628. L'olandese Van Levenhoeck costruisce un microscopio e osserva con esso nella coda di un girino che il sangue passa attraverso dei minuscoli vasi che chiama capillari. Intanto a Padova Malpighi utilizza un microscopio per studiare il polmone della rana e soprattutto identifica il cosiddetto glomerulo del Malpighi che rappresenta l'unità funzionale del rene.

POTENZIALE DI RIPOSO O DI MEMBRANA

I neuroni più grandi in natura sono quelli dei calamari. Se prendiamo un neurone di calamaro, lo isoliamo mettendolo in un beker con soluzione di ringer, inseriamo un elettrodo attraverso la membrana, mentre l'altro lo lasciamo al di fuori e poi colleghiamo entrambi ad un galvanometro, possiamo misurare una differenza di carica: all'interno della cellula abbiamo un maggior numero di cariche negative rispetto all'esterno. Quindi in condizioni di riposo le cellule risultano essere caricate negativamente di 70 mV rispetto all'esterno. Nei neuroni umani troviamo una concentrazione di ioni potassio di 140 mEq/L e di ioni sodio di 10-30 mEq/L. All'esterno, invece, abbiamo una concentrazione di ioni K di 4-5 mEq/L e di ioni Na di 140 mEq/L. Quindi a cavallo della membrana abbiamo una differenza sostanziale: interno ricco di K ed esterno ricco di Na.

- Perché l'interno della cellula è più negativo?

Nelle cellule troviamo una grande quantità di proteine, formate da amminoacidi, che in soluzione si caricano positivamente o negativamente perché il gruppo amminico può diventare NH_3^+ e il gruppo carbossilico può diventare COO^- . Quindi ogni proteina ha un pK, cioè il pH al quale la quantità di acido eguaglia la quantità di base. Le nostre cellule hanno un pH leggermente alcalino, 7.4. Le molecole proteiche si possono dissociare in anioni o cationi, cioè possono prevalere gli COO^- oppure gli NH_3^+ . Al pH delle cellule le molecole proteiche sono caricate negativamente.

Le cellule di tutti gli organi dell'organismo hanno dei canali del potassio che ne permettono la fuoriuscita. Se l'interno ha più potassio dell'esterno la differenza è tale che spinge fuori il potassio attraverso i canali sulla membrana. Quando esce il potassio le molecole proteiche negative non lo possono "seguire", pertanto quando 130-140 ioni K escono si crea una discrepanza per cui all'interno ci sono più cariche negative. Questa differenza di potenziale la chiamiamo **POTENZIALE DI RIPOSO**.

9/10/19

POMPA NA-K

Il sodio è molto più concentrato all'esterno delle cellule rispetto all'interno (140-145 mEq/L), l'opposto, quindi, della concentrazione del potassio. Perché il sodio non entra nelle cellule? -il sodio ha una notevole capacità osmotica, cioè è in grado di orientare attorno a sé molte molecole di H₂O (atmosfera di solvatazione). La cellula è in grado di espellere il sodio quando entra, perché nella membrana cellulare c'è un meccanismo, un "ATPasi sodio-potassio dipendente", comunemente chiamato *pompa Na-K*. Il sodio entra nella cellula, si lega alla pompa e 3 ioni Na vengono espulsi, al contrario 2 ioni K vengono recuperati nella cellula.

Dal punto di vista fisiologico, perché le cellule si proteggono tanto dal sodio?

Se il sodio entrasse sempre nella cellula, porterebbe con sé troppa acqua e la cellula si gonfierebbe perdendo il controllo del suo volume. (Le prime cellule erano contenute nel cosiddetto "mare primordiale" ovvero ricco di Na; queste cellule si raccoglievano in una membrana cellulare e si organizzavano in modo da sopravvivere al mare di Na).

Il globulo rosso è una cellula senza nucleo, ha un numero ridotto di molecole presenti al suo interno. L'assenza di nucleo implica che non si possono costituire ATPasi in maggior misura. Quindi vi è un numero ridotto di pompe Na-K. Questo significa che il nostro globulo rosso può espellere sodio fino ad un certo punto; una volta finite le pompe il globulo rosso acquista sodio, si gonfia e diventa uno sferocita, cioè un globulo che viaggia nel sangue. Quando gli sferociti arrivano alla milza vengono intrappolati dai capillari ed eliminati dal circolo. Nel globulo rosso è importante il gruppo EME, quando il globulo viene distrutto dalla milza, l'emoglobina viene degradata: il gruppo eme viene staccato dalle globine, le globine sono trasformate in amminoacidi, mentre il gruppo eme dà origine alla bilirubina.

POTENZIALE D'AZIONE

Le cellule nervose sono cellule eccitabili, cioè sono in grado di rispondere ad una stimolazione esterna. Questa stimolazione induce, come risposta, il cosiddetto *potenziale d'azione*. Possiamo usare due elettrodi, uno all'esterno e uno all'interno, che ci permettono di calcolare le differenze di potenziale tra interno ed esterno. In condizioni di riposo l'interno è -70 mV . Possiamo usare un altro elettrodo e appoggiarlo sulla parete della cellula. Si può stimolare la cellula in diversi modi: posso far passare un flusso di corrente e provocare una *stimolazione elettrica*; oppure posso pungere direttamente la membrana e avere una *stimolazione meccanica*; posso, inoltre, arroventare la punta dell'elettrodo prima di metterlo a contatto con la membrana e avere una *stimolazione termica*; ancora, invece di usare un elettrodo, posso usare una micro-pipetta per far arrivare sulla membrana una sostanza stimolante e avere una *stimolazione chimica*. Le cellule eccitabili sono capaci di rispondere a queste stimolazioni. Una volta che la membrana viene stimolata, tutti i meccanismi biologici sono annullati: la pompa Na-K smette di funzionare e nel punto in cui avviene la stimolazione si aprono tutti i canali tra cui quelli del sodio. Questi mettono in contatto il citoplasma con il liquido extracellulare che è ricco di Na. Il sodio si precipita ad entrare nella cellula attraverso i canali. Se il sodio aumenta all'interno della cellula aumenta la quantità di cariche positive ($+30\text{ mV}$). Questo aumento delle cariche positive è il **POTENZIALE D'AZIONE**. La cellula nello stesso tempo mette in azione dei meccanismi che riportano il potenziale al valore di riposo: nella zona della stimolazione i canali del potassio sono aperti e il potassio esce riportando i valori di riposo. Il potenziale d'azione è formato da due parti, **DEPOLARIZZAZIONE** e **RIPOLARIZZAZIONE**. La prima avviene quando il sodio entra e porta la quantità di cariche positive a $+30$; la seconda corrisponde al ritorno

al valore di riposo, cioè quando esce il potassio a causa della forza osmotica. Talvolta il potassio esce più del dovuto e si verifica una IPERPOLARIZZAZIONE, cioè che nella cellula si carica più negativamente del normale.

Il potenziale d'azione generato nella cellula nervosa fa muovere le corde vocali che emettono impulsi meccanici. Uno di questi impulsi (la voce) raggiunge l'orecchio esterno, nel senso che batte sulla membrana del timpano, trasmette le vibrazioni attraverso i tre ossicini dell'orecchio medio alla chiocciola o organo del Corti. La membrana del Corti vibra, determina potenziali d'azione i quali dall'orecchio interno arrivano al cervello nella zona temporale.

COME SI PREPARA IL CUORE ISOLATO DI LANGENDORFF

È una tecnica che permette di esaminare la contrattilità e la frequenza cardiaca. L'animale viene anestetizzato e viene aperto il torace. Si pinzetta il cuore e si tagliano tutte le connessioni. Il cuore è messo in un baker nella soluzione di ringer e continua a pulsare. Questo breve esperimento fa capire che l'attività meccanica è intrinseca del tessuto miocardico, cioè il cuore ha una capacità intrinseca e proprietà proprie che gli permettono di contrarsi e rilassarsi anche separandosi dal resto dell'organismo. Prima si pensava, invece, che la forza contrattile del cuore dipendesse dal sistema nervoso centrale.

Il cuore è formato da un tessuto che assomiglia a quello scheletrico, ma che chiamiamo cardiaco. Due autori inglesi, Keith e Flack, isolando il cuore, trovano migliaia di cellule con struttura simile a quella delle cellule embrionali. Questa caratteristica le rende cellule cardiache ma non muscolari, che hanno la capacità di sviluppare un potenziale d'azione indipendentemente dalle stimolazioni esterne (sistema specifico del cuore).

POTENZIALE D'AZIONE NEL CUORE E L'ATTIVITA' CONTRATTILE

Cuore Mio

Anche l'attività cardiaca è una serie di potenziali d'azione, cioè una serie di fenomeni elettrici che vanno poi trasformati in attività meccaniche del cuore che si contrae e si rilassa. Distinguiamo due tipi di cellule: le cosiddette cellule da lavoro che costituiscono la struttura muscolare degli atrii e dei ventricoli. Gli atri sono in comunicazione con i ventricoli attraverso a destra la tricuspide e a sinistra la mitrale. Gli atri che sono tessuto muscolare danno origine alle due camere sovrastanti, il ventricolo di destra e il ventricolo di sinistra. È tutta una struttura muscolare costituita da cellule chiamate striate perché hanno striature rappresentate da filamenti leggeri e pesanti nei sarcomeri. I filamenti sottili sono formati da molecole di actina, mentre i filamenti spessi sono formati da molecole di miosina. La testa attiva della miosina deve congiungersi con la testa attiva dell'actina. Quando si agganciano le due teste si ha uno scivolamento per cui i sarcomeri che si contraggono permettono lo scivolamento dei filamenti leggeri e pesanti. Quindi i due tipi di filamenti scivolano gli uni sugli altri formando dei ponti trasversi tramite ATP e il muscolo si contrae. Ci sono altre molecole proteiche che regolano l'attività contrattile e sono: la troponina, composta da tre subunità C, T ed I e la tropomiosina che si stende sulle teste attive dell'actina. Il calcio si lega alla troponina C che cambia conformazione tridimensionale, manda un messaggio alla tropomiosina attraverso la subunità T e la fa scivolare sull'actina.

(23/10) La capacità contrattile deriva dal fatto che nel cuore distinguiamo due nodi di cellule pacemaker (cellule che sviluppano un potenziale d'azione autonomamente): **nodo seno-atriale** e **nodo atrio-ventricolare**. La strada che segue il potenziale d'azione così creata è: dal nodo seno-atriale il potenziale si espande a "cerchi concentrici" all'interno degli atri e nel nodo atrio-ventricolare. Da quest'ultimo poi lo stimolo prosegue nel **fascio di His** e da qui si distribuisce tra il ventricolo di destra e il ventricolo di sinistra ed è l'unica via da far percorrere al potenziale elettrico che si sviluppa nelle cellule pacemaker (se si interrompe questa via si ha una malattia che si chiama "blocco atrio-ventricolare" e se le cellule del fascio di His funzionano ancora succede che l'atrio risponde al potenziale, mentre il ventricolo ha un pacemaker accessorio che dà l'impulso). Queste tre correnti portano alla depolarizzazione delle cellule. Le cellule del miocardio hanno un potenziale più negativo, -90mV ciò significa che hanno una membrana molto poco permeabile agli ioni sodio. Le cellule pacemaker, invece, hanno una membrana molto permeabile al sodio. Quindi le cellule ventricolari per depolarizzarsi hanno bisogno del potenziale che arriva dalla cellula pacemaker; i canali del sodio hanno due porte, una chiusa la porta M e una aperta la porta H: (processo di 300 millisecondi)

- **Fase 0 (da -90 a +30):** quando arriva il potenziale sulla cellula miocardica la porta M si apre, il sodio si precipita nelle cellule portando il potenziale da -90 a +30mV (salita rapida del potenziale) -fase di depolarizzazione- si sospende la pompa Na-K.

Comincia la fase di ripolarizzazione (lo ione più importante è il potassio)

- **Fase 1 (da +30 a +10):** la porta H viene chiusa e il sodio non entra più. (picco iniziale di ripolarizz.)
- **Fase 2 (fase di Plateau-attiviamo la contrazione-):** i potenziali sono vicini allo zero, si aggirano tra i +10 e -10mV. C'è una contrapposizione di due flussi, uno in uscita che è il potassio e l'altro in ingresso che è il calcio. Il potassio esce dai suoi canali voltaggio-dipendenti (Kv o Kq). In particolare funzionano prima i canali Kto (transient outward) che costituiscono una corrente di regolarizzazione Ito1, cioè la corrente in uscita del potassio. Poi funzionano i canali: Kur (canale ultra rapido), Kr (canale rapido), Ks (canale lento). Ovviamente l'uscita del K (ione negativo) è accompagnata dall'entrata di Ca (ione positivo) (indice di corrente depolarizzante). Il calcio che entra si lega alla subunità C della troponina e determina la contrazione delle cellule muscolari ventricolari. Ciò implica il passaggio da fenomeno elettrico a fenomeno meccanico (accoppiamento elettromeccanico). *
- **Fase 3 (ripolarizzazione finale):** il calcio non entra ed esce comunque il potassio, ma questa volta attraverso i canali voltaggio indipendenti (-50) che chiamiamo Kir (inward rectifiers → rettificanti l'ingresso).
- **Fase 4 (fase di riposo):** il potenziale è tornato a -90. Si chiude la porta M e si riapre la porta H. La pompa Na-K rifunziona: il sodio viene allontanato e il potassio entra.

*LA FUNZIONE DEL CALCIO: il calcio è lo ione fondamentale per poter innescare la contrazione muscolare. Alcuni studiosi si sono chiesti se il calcio che entra dall'esterno sia in quantità sufficiente per effettuare la contrazione. Di solito entra poco Ca e quindi succede che il calcio che entra nella cellula muscolare cardiaca va a legarsi ad un recettore, sensibile alla rianodina, presente sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico. Nel momento in cui il calcio si lega al recettore dà vita ad un meccanismo che chiamiamo "Calcium induced Calcium release", cioè rilascio del calcio indotto dal calcio. Ciò significa che il calcio legato al recettore fa uscire il calcio depositato nel reticolo sarcoplasmatico. A questo punto il Ca entra nel citoplasma ed è sufficiente, per cui può legarsi alla troponina. Tuttavia il calcio è anche in grado di facilitare il rilasciamento muscolare (effetto lusitropo), quindi ha duplice funzione. Per rilasciare il muscolo bisogna interrompere la formazione dei ponti trasversi e per farlo si deve allontanare il calcio dal citoplasma. Dobbiamo recuperare calcio del reticolo sarcoplasmatico. Le cellule del miocardio hanno una membrana cellulare che forma dei canali a T che si avvicinano alle cisterne terminali del reticolo sarcoplas. che contengono il Ca. Il calcio che entra dall'esterno arriva sulla cisterna e si lega al recettore, il canale si apre e il calcio fuoriesce andandosi a legare alla troponina c. Il calcio che è uscito dalla cisterna, però, può essere ricaptato perché sulla membrana del reticolo sarcoplas. è presente una pompa del Ca che chiamiamo ATPasi calcio dipendente. Questa pompa è anche detta serca e permette al calcio di ritornare dal citoplasma al reticolo. Il meccanismo di ricaptazione del Ca è inibito dal fosfolambano, quindi il Ca nel citoplasma si lega ad una calmodulina (calsequestrina) formando il complesso Ca-calmodulina che attiva una Kinasi (Ca calmodulina-dipendente) che fosforila il fosfolambano e questi non può più inibire la serca. Durante una fase acuta di infarto del miocardio il calcio esce dalla serca in quantità eccessiva determinando un'ipercontrattura muscolare, per cui il muscolo del miocardio è in grado di contrarsi, ma non di rilasciarsi e il soggetto rischia di morire. Questo fenomeno si chiama *stunning del miocardio*.

29/10/19

ESPERIMENTO CONTRAZIONE ISOMETRICA E ISOTONICA

Se prendiamo un ratto, isoliamo il muscolo gastrocnemio, lasciando intatto il nervo che entra nel muscolo, e agghianciamo le due estremità. Se prendiamo il moncone del nervo che entra nel muscolo e lo stimoliamo con la corrente, questo muscolo si contrae, ma non si accorcia, perché è fissato ai due cavi. Chiamiamo questa contrazione "isometrica", cioè la lunghezza del muscolo non cambia. Se, invece, lasciamo il polo inferiore libero, quando stimolo, il muscolo si contrae e si accorcia. Chiamiamo questa contrazione "isotonica", cioè il muscolo si accorcia.

CICLO CARDIACO

La contrazione e il rilasciamento cardiaco li ritroviamo nel cosiddetto ciclo cardiaco. La fase di contrazione ventricolare è chiamata *sistole* cardiaca e la fase di rilasciamento ventricolare *diastole*. Anche l'atrio si contrae e lo fa nella fase finale della diastole ventricolare. La contrazione atriale contribuisce al riempimento del ventricolo e quindi possiamo considerare una fase prima della sistole che chiamiamo *presistole atriale*. In totale il ciclo cardiaco si divide in tre fasi. Il ventricolo di destra è 1/3 di spessore del ventricolo di sinistra, per cui quest'ultimo è in grado di contrarsi e rilasciarsi, ma sviluppando una pressione maggiore. Il ventricolo di destra è definito "pompa a volume". Il ventricolo di sinistra raggiunge una pressione di 120-130 mmHg, mentre quello di destra una pressione di 20-30 mmHg.

- **(sistole isovolumetrica)**

Nella prima fase abbiamo che un individuo ha un volume telediastolico di sangue tra 120-130 ml. Quando questo volume riempie il ventricolo i due nidi della valvola mitrale si accollano, ma la valvola non è chiusa. La vera chiusura, quella serrata, si ha quando parte la contrazione del ventricolo. La contrazione preme sul sangue e fa alzare la pressione da 10-20 mmHg a 80 mmHg e in questo caso la pressione intraventricolare supera quella intratriale. Le fibre si contraggono ma il volume del ventricolo non cambia.

- **(sistole isotonica)**

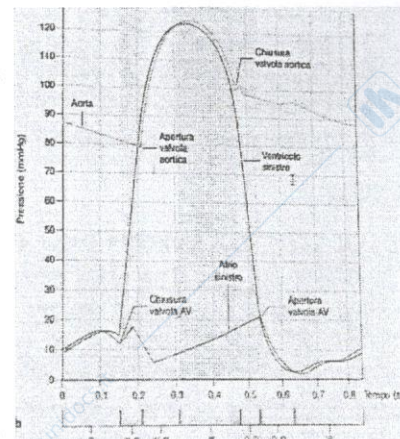
L'aumento della pressione ventricolare rispetto a quella in aorta fa aprire la valvola semilunare (valvola aortica), per cui c'è una comunicazione diretta tra ventricolo e atrio. In questo caso il ventricolo si contrae e riduce il suo volume.

La pressione va da 80 a 120-130 mmHg, il volume si riduce quindi è come se schiacciasse il sangue, ma il sangue è incompressibile e quindi passa in aorta. La pressione massima in aorta che misuriamo è detta sistolica. Dei 120 ml totali di sangue immettiamo in aorta (in circolo) 70 ml (GITTATA SISTOLICA), il ventricolo si svuota di oltre la metà e la pressione di esso si abbassa. Quando il sangue nel ventricolo ha una pressione minore a quella nell'aorta tende a tornare indietro verso il cuore (flusso retrogrado), ma questo non accade perché riempie i nidi di rondine che si erano accollati e chiude la valvola semilunare. Comincia la fase del rilasciamento ventricolare (diastole). La pressione si abbassa per le due valvole chiuse, non c'è più tensione nelle pareti, ma il volume non cambia.

- **(diastole isovolumetrica)**

Le fibre si stanno rilasciando, non premono più sul sangue e la pressione man mano arriva da 80 a 20 mmHg. Nel momento in cui l'atrio si riempie di sangue la pressione aumenta e diventa maggiore di quella nel ventricolo. Ad un certo punto la pressione in atrio è tale che spinge e apre la valvola mitrale. Comincia il riempimento ventricolare:

(diastole isotonica): -dall'atrio al ventricolo dei 120 ml entrano 55-60 ml circa di sangue, per differenza pressoria tra atrio e ventricolo, che allungano le fibre.
-(diastasi) nella fase centrale del riempimento il sangue passa per il 5% di 70 ml



RIEMPIMENTO RAPIDO: 80% DI SANGUE PASSA PER DIFF.PRESSORIA

dalle vene polmonari direttamente nel ventricolo. -Infine si ha la sistole atriale (presistole) che fa innalzare la pressione in atrio e spinge l'ultimo 15% di sangue nel ventricolo.

Sottraendo alla pressione sistolica (120) quella diastolica (80) si ottiene la **pressione differenziale** -cioè la differenza tra la pressione max e la pressione min- (40 mmHg). Esiste, inoltre, la **pressione media** che si ottiene facendo una media integrale delle pressioni ottenute nei vari momenti del tempo (si divide la differenziale che è 40 per 3 $\rightarrow 40/3 = 14$, poi si aggiunge alla min che è 80 $1/3$ della differenziale $\rightarrow 80 + 14 = 94$ mmHg. I barocettori dell'arteriola afferente renale sentono come cambia la pressione media.

GITTATA SISTOLICA = 70 ml è la quantità di sangue messa in circolo in una sistole. Ma il cuore si contrae 70 volte in 1 min. Questa sequenza è chiamata **FREQUENZA CARDIACA**, ossia il numero di volte che il ventricolo si contrae in un'unità di tempo. Se moltiplichiamo 70 ml x 70 volte (gittata sistolica x frequenza cardiaca) otteniamo la **GITTATA CARDIACA**, cioè la quantità del volume di sangue che immettiamo in circolo nell'unità di tempo che sarebbe 5 L in 1 min. Il cuore è in grado di controllare la gittata cardiaca (per il sistema nervoso): se aumento la frequenza da 70 a 100 volte e mantengo la gittata sistolica costante, immetterò 7 L di sangue in circolo; oltre alla frequenza può aumentare anche la gittata sistolica: succede nei soggetti che fanno professioni atletiche. Questi soggetti immettono in circolo fino ai 25-30 L di sangue, perché con l'allenamento il cuore effettua un rimodellamento, cioè la frequenza da 70 scende a 40-45 battiti al minuto e il cuore è in grado di riempirsi di più, quindi il ventricolo si ingrandisce.

PROPRIETA' PRINCIPALI DELLE CELLULE DEL MIOCARDIO

- **Batmotropismo:** l'eccitabilità delle cellule miocardiche
- **Dromotropismo:** la capacità delle cellule di condurre l'impulso elettrico
- **Cronotropismo:** la capacità di mantenere una frequenza cardiaca nell'unità di tempo (70battiti/min)
- **Inotropismo:** la capacità del cuore di contrarsi (forza contrattile)

30/10/19

REGOLAZIONE NERVOSA DELLA FREQUENZA CARDIACA

Il nodo seno atriale è il pacemaker principale ed è indipendente dalle stimolazioni nervose, ma, ovviamente vi sono comunque influenze del sistema nervoso volte a poter controllare, anche se in minima parte, la gestione del sistema cardiaco; vi sono, infatti, influenze sia del sistema nervoso simpatico sia del parasimpatico (sostanzialmente identificato dal nervo vago) che regolano la frequenza cardiaca.

Effetti del sistema nervoso parasimpatico \rightarrow Il nervo vago agisce liberando **Acetilcolina** che ha, in questo caso, come recettore un particolare canale definito **Muscarinico**. Il recettore muscarinico attiva una proteina **G-inibitoria** che inibisce l'**adenilato ciclasi** e riduce i livelli di **cAMP** (AMP ciclico); questo provoca una minore stimolazione dei canali HCN che, quindi, fanno entrare una minore quantità di sodio e calcio. La riduzione della corrente ionica causa un rallentamento della depolarizzazione e una riduzione dei potenziali prodotti dal nodo seno-atriale. Quindi la stimolazione del nervo vago rallenta la frequenza cardiaca e il soggetto presenta **bradicardia**. Il nervo vago è stimolato quando si ha paura, quindi rallenta la frequenza cardiaca, si riduce la quantità di sangue a livello celebrale e il soggetto sviene. Se sta steso ha più possibilità di far giungere sangue alla testa, perché se si trova all'impiedi il sangue deve vincere la forza di gravità per arrivare al cervello. Tuttavia un altro soggetto in uno stato di paura può stimolare il sistema simpatico e presentare **tachicardia**.

PRESSIONE ARTERIOSA

Quando l'aorta riceve il sangue dal ventricolo di sinistra (sistole ventricolare), il sangue arriva in aorta sotto pressione. Questo determina una distensione della parete dell'aorta e ciò significa che stiamo passando da energia pressoria ad energia elastica. L'olandese Bernoulli afferma che l'energia totale del cuore è formata da tre componenti: l'energia che il sangue esercita perpendicolarmente sulla parete arteriosa (**pressione**); l'energia dovuta alla contrazione (**energia cinetica**); l'energia che il sangue acquista in rapporto alla gravità (**forza gravitazionale**). La pressione che il sangue esercita a livello arterioso, cioè 120 mmHg, quando arriva a livello celebrale è un po' ridotta a causa della gravità. Mentre sugli arti inferiori la componente gravitazionale fa aumentare la pressione.

Quindi quando il sangue è immesso in circolo l'aorta si distende e la forza pressoria diventa forza elastica, mentre nella fase in cui l'aorta non riceve più sangue essa ritorna su stessa, comprime il sangue al suo interno e lo spinge verso la periferia in modo che tutti gli organi ricavano nutrienti e ossigeno fondamentali per le cellule stesse che catabolizzano e producono grandi quantità di anidride carbonica. Questo fu definito effetto Windkessel, camera di compensazione.

(12/11) **COME SI MISURA LA PRESSIONE?** La pressione viene misurata attraverso lo sfigmomanometro. Per misurare la pressione viene posto un manicotto intorno al braccio, nel quale si trova l'arteria omerale o brachiale. Il manicotto contiene una borsetta di gomma, nella quale immetto aria attraverso una pompetta. Il tutto è connesso al manometro, quindi attraverso questo strumento controllo la pressione presente nel bracciale. Per avere queste misurazioni è necessario usare il fonendoscopio, il quale presenta una membrana in grado di vibrare e quindi di emanare dei suoni. Se inizio a infiltrare aria nel manicotto fino a 150 mmHg, questo si gonfia e preme sull'arteria brachiale. Quando la pressione nel manicotto supera la pressione arteriosa succede che la pressione esterna schiaccia e chiude l'arteria. Dopodiché svito una valvola presente sullo strumento, la pressione nel bracciale si riduce e arriva a livello della pressione dell'arteria brachiale. L'arteria a 120 si apre e si richiude e comincia a comparire il tono arterioso (uno schiocco) detto tono di Korotkoff. Questo tono stabilisce che la pressione dell'arteria e quella del bracciale sono in equilibrio. Andando ad abbassare la pressione si avranno diversi toni perché la pressione del bracciale riduce il diametro del vaso. Scendendo al di sotto del valore di 80 mmHg non si percepiranno più toni, perché non ci sarà più compressione dell'arteria. Quindi l'ultimo schiocco che sentiamo è la pressione minima.

TONI CARDIACI → Se pongo il fonendoscopio sul torace (sul 2° spazio intercostale a dx dello sterno, sul 2° spazio intercostale a sx dello sterno e sul 5° spazio intercostale della clavicola dove c'è la punta del cuore) sento una serie di rumori detti toni cardiaci. Il primo è molto più lungo (bum bum), il secondo è più breve e concentrato (bum-tan) ed è detto tono arterioso.

- ❖ **Primo tono:** deriva dalle fasi iniziali della sistole ventricolare (tre componenti): quando nel ventricolo entra il sangue si chiude la valvola atrioventricolare, quindi la chiusura della mitrale e della tricuspide provoca la prima serie di vibrazioni; l'aumento della pressione nel ventricolo determina la seconda componente e infine l'apertura delle valvole semilunari, cioè aortica e polmonare, rappresenta la terza causa delle vibrazioni del primo tono.
- ❖ **Secondo tono:** dipende dalla fase diastolica: il sangue che ha una pressione alta nell'aorta tende a tornare indietro perché nel ventricolo la pressione si è ridotta. Si chiude prima la valvola aortica e poi la polmonare. Dopodiché si ha la caduta rapida della pressione (diastole isovolumetrica) che porta all'apertura della valvola tricuspide e della mitrale.
- ❖ **Terzo tono:** si ascolta quando il cuore è in condizioni disagiate cioè ammalato. Dovuto al fatto che il sangue dall'atrio entra nel ventricolo e urta contro le sue pareti che si stanno distendendo.
- ❖ **Quarto tono:** si ascolta se il cuore è malato. Dovuto alla presistole: l'atrio si contrae e il sangue sotto pressione passa nel ventricolo.

RITMO DI GALOPPO
(tan tan tan)
3 o 4 tempi

FORMAZIONE LIQUIDO INTERSTIZIALE

I capillari assicurano nutrienti e ossigeno alle cellule e assorbono sostanze cataboliche come la CO₂.

I nutrienti giungono alle cellule attraverso la formazione del **liquido interstiziale**. Se poniamo una mano all'altezza del cuore e facciamo entrare una pipetta nelle arteriole possiamo definire la pressione presente al loro interno, mediamente è 32 mmHg (versante arterioso). Tra le cellule endoteliali si formano dei pori, i quali permettono il passaggio di molecole d'acqua e altre molecole piccole nell'interstizio.

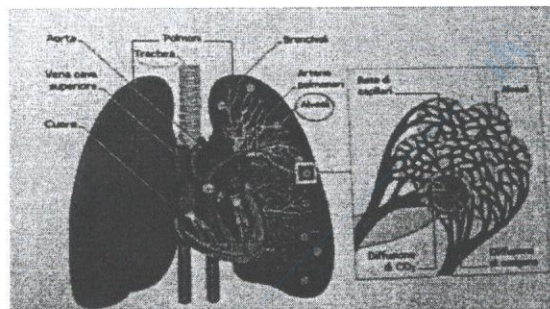
Questa fuoriuscita del liquido interstiziale è dovuta a un fenomeno chiamato **filtrazione**. La forza idrostatica di 32 mmHg è quella che spinge fuori le molecole. A questa forza che spinge fuori si oppone la capacità delle proteine plasmatiche, principalmente le albumine (taxi del plasma), di trattenere acqua all'interno del capillare. Questa capacità è chiamata **pressione osmotica delle proteine plasmatiche** o **pressione oncologica** e ha un valore di 25 mmHg. Quindi ci ritroviamo con una forza che spinge fuori e una che attira dentro l'acqua, facciamo la differenza 32-25 e troviamo la forza sul versante arterioso del capillare di 7 mmHg. Man mano che si va verso il versante venoso si perde acqua e quindi, ovviamente, si abbassa anche la pressione

idrostatica e viene richiamata acqua nel capillare. Tutto ciò comporta la formazione di 24 litri al giorno di liquido interstiziale, di cui però 22 vengono assorbiti sul versante venoso e 2 litri vanno a formare il liquido interstiziale (linfa) che poi viene assorbito dai capillari linfatici. Questi capillari linfatici trasportano la linfa a tutto il corpo e confluiscono nella **cisterna di Pecquet**.

13/11/19

POLMONI

Il sistema respiratorio inizia con le narici (cavità nasali) da cui si arriva alla faringe e poi alla trachea. Nel mezzo troviamo una struttura particolare, l'epiglottide che chiude l'ingresso della laringe per non permettere al bolo di finire nelle vie aeree (tratto comune delle vie aeree e delle vie digestive). La trachea è formata da anelli cartilaginei e si divide nel grosso bronco di dx e nel grosso bronco di sx. Ma la struttura fondamentale dei polmoni è rappresentata dagli **alveoli** che permettono lo scambio di CO_2 e O_2 . Al di sotto di ogni alveolo c'è il capillare alveolare che contiene sangue che viene dall'arteria polmonare ed è sangue venoso. La superficie alveolare equivale a circa 40 volte la superficie corporea, 80 m². Quando si parla di polmone si intende una struttura molto elastica contenuta nella **gabbia toracica**. La gabbia toracica è formata da un'impalcatura ossea, ricoperta da particolari muscoli. Al di sotto di essa, ad esempio, c'è il **diaframma**, muscolo che divide il torace dall'addome. Esso costituisce una cupola che si abbassa quando si contrae e ritorna in alto al suo rilascio. Le coste anteriormente si uniscono allo sterno formando la struttura della gabbia, quest'ultima è ricoperta completamente da muscoli (intercostali). Queste strutture delle coste sono ancora ricoperte al loro interno da due membrane che sono chiamate pleure polmonari, la **pleura parietale** e la **pleura viscerale**. La pleura parietale è adesa alla parte interna della cassa toracica, mentre quella viscerale è adesa alla parte esterna del polmone. Peraltro le due pleure sono adese l'una all'altra, perché c'è un sottile strato di liquido, il liquido pleurico. La presenza del liquido è importante perché significa che aumenta la tensione superficiale tra le due pleure e non si staccano. Questo è lo stesso effetto di due vetrini da laboratorio bagnati e incollati tra loro: il liquido crea una tensione superficiale enorme e impedisce il distacco (è possibile solo lo scorrimento).



COME FA L'ARIA AD ENTRARE NEI POLMONI? (meccanica respiratoria)

- **Inspirazione:** Il diaframma si abbassa e i muscoli intercostali esterni innalzano le coste. Tutto ciò porta ad una caduta della pressione e ad un aumento del volume del polmone. Nello stesso tempo la parete toracica viene portata fuori e trascina con sé il polmone tramite la pleura parietale; la pleura viscerale segue il movimento della pleura parietale. Quindi il movimento del polmone è passivo. L'abbassamento di pressione provoca l'ingresso dell'aria per differenza pressoria con l'esterno.
- **Espirazione:** il diaframma si porta verso l'alto e i muscoli intercostali interni riportano le coste nella posizione iniziale riducendo il volume della cavità toracica e di conseguenza il volume del polmone, con conseguente aumento pressorio e fuoriuscita di aria.

VOLUMI RESPIRATORI → L'aria introdotta può essere calcolata con lo spirometro. L'uomo respira 12 volte al min in condizioni di riposo, che equivalgono a 500 ml di aria (0.5L) detti **volume corrente**. Questo mezzo litro di aria riempie lo **spazio morto** di 150 ml dove non c'è scambio, perché i bronchi non lo permettono e i restanti 350 ml vengono convogliati a livello alveolare (nei 3L). Il **volume di riserva inspiratoria** (3L) è il volume di aria che posso introdurre durante un'**ispirazione forzata**. Il **volume di riserva espiratorio** (1.5L) è il volume di aria che esce più del normale. Esiste un **volume residuo** (1.5L <3-1.5>) che viene introdotto col primo vagito (prima respirazione alla nascita), questo serve a distendere il polmone che fino alla nascita non ha funzionato e intrappola un volume di aria che non è possibile eliminare.

SCAMBI GASSOSI → A livello del mare la pressione è 760 mmHg, la concentrazione di ossigeno è del 21% e cioè 159 mmHg. L'anidride carbonica è circa 0.03%. L'aria che è inspirata è riscaldata ed umidificata ad opera delle vie respiratorie superiori, cioè la mucosa bagnata è in grado di produrre vapore acqueo che ha pressione parziale di 47 mmHg. Una volta entrata nelle vie aeree quindi, la percentuale di ossigeno presente non è più calcolabile sui 760 mmHg, ma è necessario sottrarre la pressione parziale dell'acqua aggiunta, è quindi da calcolare su 713 mmHg; l'ossigeno nel corpo, una volta umidificata l'aria, ha una pressione di 148 mmHg. Nell'aria alveolare la pressione parziale dell'ossigeno è 100 mmHg (da 148 perché si mescola con l'anidride carbonica), quella della CO₂ 40 mmHg. Arriva nel capillare il sangue venoso che ha ossigeno con pressione 40 mmHg e CO₂ con pressione 46 mmHg. L'ossigeno abbondante nell'alveolo passa nel capillare, viceversa l'anidride carbonica in eccesso nel capillare passa nell'alveolo.

Gas	Pressione parziale alveolare	Pressione parziale capillare
O ₂	100 mmHg	40 mmHg
CO ₂	40 mmHg	46 mmHg

19/11/19 L'aria alveolare è a contatto con il sangue che passa nel capillare attraverso la *membrana alveolo-capillare*. La sottile membrana è formata da uno strato di cellule epiteliali, gli pneumociti che poggiano su una membrana basale, da un'altra membrana basale, quella dei capillari e dall'endotelio. Attraverso questi quattro strati devono passare l'ossigeno e l'anidride carbonica. Quindi gli scambi gassosi vengono effettuati per differenza pressoria e il gas viaggia dalla pressione parziale maggiore verso quella minore. La pressione nel capillare alveolare si riduce tra 8-10 mmHg, ciò significa che la pressione idrostatica è minore di quella oncotica che è 25 mmHg. Quindi nell'alveolo non entra il liquido interstiziale. Tuttavia se parliamo di scambi gassosi ci riferiamo alla pressione dei gas disciolti nel sangue e non della pressione del sangue stesso.

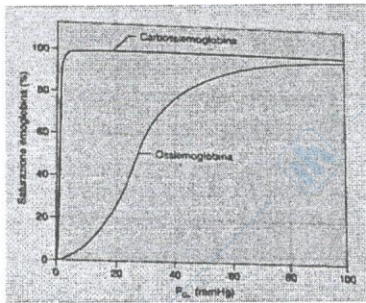
QUOZIENTE RESPIRATORIO → Quando si deve bruciare una molecola di glucosio che ha la formula C₆H₁₂O₆, si necessita per formare 6 molecole di CO₂ di 6 molecole di O₂. Quindi il rapporto tra la quantità di CO₂ e quella di O₂ che deve essere somministrata, cioè il quoziente respiratorio, è uguale a 1.

TRASPORTO EMATICO DEI GAS

COME FA LA CO₂ AD ARRIVARE A LIVELLO POLMONARE? CHE FINE FA L'OSSIGENO NEL SANGUE? La CO₂ è prodotta a livello periferico, mentre l'ossigeno è immagazzinato nel nostro sangue a livello polmonare. Le differenze pressorie tra l'alveolo e il capillare sono rispettivamente 60 per l'ossigeno e 6 per l'anidride carbonica, questo perché le due molecole hanno caratteristiche diverse. Il CO₂ passa più facilmente, è più diffusibile.

Il sangue che è in contatto con l'aria alveolare presenta una quantità di ossigeno fisicamente disciolta (l'O₂ che i pesci usano per respirare, per esempio). Quindi in 100 ml di sangue abbiamo 0.3 ml di ossigeno fisicamente disciolti. Anche la CO₂ è in piccola quantità fisicamente disciolta. Queste molecole libere nel sangue ci danno la pressione parziale di ossigeno e la pressione parziale di anidride carbonica. È importante ricordare che nei globuli rossi è presente l'emoglobina, indispensabile per trasportare l'ossigeno in periferia. L'emoglobina è una molecola globulare di cui distinguiamo due parti importanti: il gruppo EME unito a 4 unità proteiche dette globine (2α e 2β) in una struttura compatta.

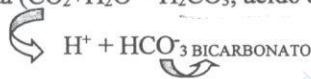
Questa struttura impedisce una rapida assunzione dell'ossigeno da parte dell'emoglobina. Una volta che l'O₂ si lega al primo gruppo EME la molecola si rilascia, si apre e avremo due strutture dell'emoglobina: quella *deossigenata*, densa e compatta e quella *ossigenata*, aperta, con le molecole di ossigeno che man mano si legano più facilmente agli eme. L'emoglobina è contenuta esclusivamente nei globuli rossi e mai nel plasma in quantità di 15 g per 100 ml di sangue e questa quantità è in grado di legare l'ossigeno che trasportiamo in periferia. Quindi avremo 19.7 ml di ossigeno legati all'emoglobina e 0.3 ml disciolti in soluzione nel plasma. In totale in 100 ml di sangue troviamo, normalmente, 20 ml di ossigeno trasportati dall'emoglobina.



La curva sul grafico non presenta una diretta proporzionalità tra la pressione e la saturazione dell'emoglobina, perché a 40 mmHg (pressione del sangue venoso) l'emoglobina è ossigenata al 75% (15 ml di ossigeno rispetto ai 20 ml a disposizione). Il sangue arterioso ha 20 ml di ossigeno, mentre quello venoso 15, quindi sono stati usati al passaggio 5 ml di O₂. A 100 mmHg la saturazione sfiora il 100%.
 -Immaginiamo che nel sangue passino 100 molecole di CO₂, di cui 10 restano nel plasma e 90 entrano nel globulo rosso.

- 7 sono fisicamente disciolte
- 2 viaggiano legate all'albumina
- 1 legata difficilmente all'acqua ($CO_2 + H_2O = H_2CO_3$, acido carbonico)

10 nel plasma



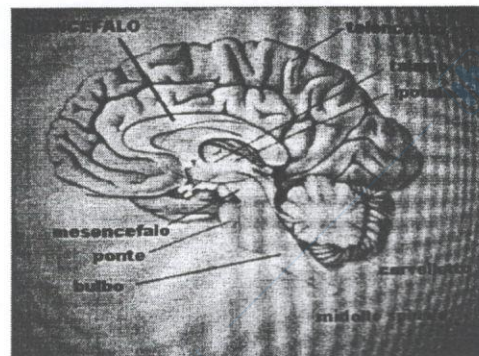
- 7 sono fisicamente disciolte
- 50-55 si legano all'acqua in una reazione veloce, perché nel globulo rosso c'è l'enzima *anidrasi carbonica* che facilita l'idratazione. Si forma sempre H₂CO₃ che si scinde in H⁺ e HCO₃⁻. L'H⁺ se si accumulasse in maniera elevata nel globulo rosso, porterebbe ad una drastica riduzione del pH o addirittura alla gelificazione dei globuli rossi. Quindi l'H⁺ viene tamponato dall'emoglobina che contiene molti gruppi NH₂ e si formano NH₃. Il bicarbonato HCO₃⁻ passa nel plasma andando a costituire la cosiddetta *riserva alcalina*, quindi il globulo rosso perde cariche negative con il rilascio del bicarbonato. La fuoriuscita del bicarbonato è facilitata dalla presenza di un *antiporto*, cioè mentre l'HCO₃⁻ esce dal globulo rosso, dal plasma entrano nel globulo ioni cloruro. Il cloro ha una notevole capacità osmotica, cioè quando si sposta nel globulo rosso porta con sé acqua determinando un aumento degli sferociti (globuli rossi sferici e non biconcavi, gonfi di acqua). Si deve al fisiologo Hamburger la scoperta degli shift, ovvero del passaggio degli ioni cloruro dal plasma al globulo rosso, accompagnato dalla fuoriuscita dal globulo rosso verso il plasma degli ioni bicarbonato.
- Le restanti 30 molecole circa di CO₂ si legano ai gruppi amminici terminali della globina e costituiscono la cosiddetta *carboamino-emoglobina* (NH₂+CO₂). Quindi a differenza dell'ossigeno non si utilizza il gruppo EME per trasportare la CO₂, bensì la globina dell'emoglobina. Il composto che si forma non è da confondere con la carbossi-emoglobina che si forma quando all'emoglobina si lega il CO, ovvero il monossido di carbonio. Il CO è un gas tossico che legandosi al ferro dell'emoglobina le impedisce il trasporto dell'ossigeno, provocando un'anemia acutissima e il soggetto può morire in pochissimo tempo. Usato dagli americani nelle camere a gas.

90 nel Globulo Rosso

20/11/19

IL CERVELLO E LA CONNESSIONE CON IL POLMONE

La respirazione viene regolata dai centri nervosi che sono situati a livello del bulbo ponte, dove è appoggiato il **cervelletto**. Il cervello presenta alla superficie una struttura caratteristica che è la **corteccia cerebrale** costituita da una sostanza grigiata. La corteccia cerebrale ha diversi solchi che prendono il nome dai loro scopritori; ad esempio troviamo il **solco del Rolando** o scissura che è importante, perché divide due parti della corteccia, quella anteriore e quella posteriore. La prima costituisce la cosiddetta **corteccia motoria** (per parlare ad es.); la seconda parte è detta **corteccia sensitiva** e ci permette di differenziare le



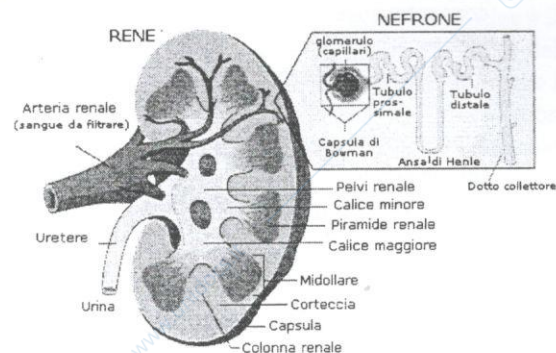
sensazioni, che siano tattili, dolorifiche o termiche. Nel corso della maturazione embrionale fetale il sistema nervoso centrale è rappresentato da un tubo che si chiama **tubo neurale**. Questo è formato da diversi ingrandimenti: la parte superiore dà luogo al **telencefalo** che a sua volta forma la corteccia cerebrale. Le altre vescicole che si formano durante lo sviluppo embrionale danno origine ad altre parti del cervello: il **diencefalo** al di sotto della corteccia cerebrale, il **mesencefalo** a metà dell'encefalo e infine il **ponte** su cui poggia il **cervelletto**, mentre al di sotto del ponte c'è il **bulbo**. Il **ponte** e il **bulbo** sono la parte finale del sistema nervoso centrale prima che origini il **midollo spinale** che scende nel canale vertebrale formato dalla sovrapposizione delle vertebre. Il midollo spinale rappresenta i nervi, le fibre nervose che dalla corteccia si portano alla periferia o viceversa.

Il cervello umano è costituito da circa 90 miliardi di cellule e tutti i neuroni devono lavorare in maniera coordinata per permettere le nostre attività giornaliere. A livello del bulbo ponte ci sono molti centri che regolano la nostra vita vegetativa, cioè che regolano il cuore, i polmoni, lo stomaco e così via. Ad esempio per il cuore c'è un centro detto cardio-inibitore che rallenta la frequenza cardiaca e anche un centro cardio-acceleratore che l'aumenta. Dal punto di vista dei polmoni esiste un centro respiratorio formato da neuroni **inspiratori** e **neuroni espiratori**. Questi neuroni sono collegati tra loro, per cui gli uni inibiscono gli altri.

MALATTIA DA MEMBRANE IALINE POLMONARI → Riguarda il neonato che nasce e deve dare il primo vagito per cominciare a respirare. Molti neonati, soprattutto se prematuri, hanno difficoltà respiratorie, perché il polmone non si espande normalmente. Questo accade poiché alla prematurità si accompagna la difficoltà del polmone a secernere delle molecole che sono fondamentali all'interno degli alveoli. L'alveolo è come una bolla, ciò vuol dire che c'è un'interfaccia aria-acqua e quindi la bolla stessa cerca di essere quanto più piccola possibile fino a scomparire e lo stesso vale per l'alveolo. Nei nostri polmoni abbiamo gli **pneumociti** di tipo 2 che producono una lipoproteina detta **surfactante** che favorisce l'espansione dell'alveolo e ne impedisce la tendenza a collassare.

IL RENE

Il rene è un organo pari, quindi abbiamo il rene di destra e il rene di sinistra che sono ampiamente irrorati. Dei 5 L di sangue che immettiamo in circolo in 1 minuto 1,2 L, cioè il 20-25 % vanno direttamente ai reni. Il rene è importante, perché ci permette di eliminare i cataboliti del nostro organismo attraverso l'urina. L'uomo ne produce circa 60 ml/h, "alias" 1500 ml/die. 132



PROCESSI FONDAMENTALI DEL RENE:

- **Filtrazione:** il rene ha la funzione di filtrare il sangue, producendo un liquido, l'**ultrafiltrato** (125 ml/min, il 10% del litro e 2). Questo liquido che darà origine all'urina è prodotto a livello del **glomerulo**, cioè la parte iniziale dell'elemento fondamentale del rene che è il **nefrone**. Quest'ultimo è la struttura più semplice del rene; all'inizio ha un ciuffo di capillari formato dall'**arteriola afferente**, da cui nasce la rete di capillari glomerulari che converge nell'**arteriola efferente**. È un caso particolare, perché i capillari non sono drenati da una vena, bensì da un'arteria. Intorno ai capillari si avvolge la membrana viscerale della **capsula di Bowman**, ovvero la parte più esterna del glomerulo. Questa capsula, quindi, è formata da un foglietto parietale e da un foglietto viscerale. Il primo è costituito da cellule epiteliali, il secondo da cellule endoteliali chiamate **podociti**. Questi insieme ai capillari rappresentano il vero e proprio filtro. I podociti presentano dei prolungamenti, i **pedicelli** che poggiano sulla membrana basale del capillare. I podociti insieme ai pedicelli, quindi costituiscono una trama (rete) a filtro; l'altra trama a filtro è rappresentata dall'endotelio che ha una membrana basale continua e tra una cellula e l'altra sono presenti delle "fenestre" che fungono da filtro con pori molto piccoli che permettono il passaggio di molecole grandi, ma non come le **albumine** (peso non > 69 kilodalton). Quindi mediante la filtrazione le proteine non vengono filtrate, ma vengono filtrati aminoacidi liberi, acqua, acidi grassi liberi, urea e glucosio.

Quando le arterie renali formano degli archi la quantità di globuli che arriva nelle arterie più piccole si riduce. Questo meccanismo si chiama effetto Fahraeus. La filtrazione è data da un "gioco" di pressione: la **pressione idrostatica** dei capillari glomerulari è 45 mmHg (è la pressione che fa uscire il plasma, cioè l'ultrafiltrato, dal glomerulo); le proteine plasmatiche non passano, quindi esercitano una **pressione oncotica** pari a 25 mmHg, che tende a richiamare l'ultrafiltrato all'interno dei capillari glomerulari. La pressione oncotica, quindi, si oppone a quella idrostatica. In più, quando l'ultrafiltrato passa nella capsula di Bowman, esso subisce la **pressione idrostatica della capsula**, la quale si oppone al passaggio del liquido ed è pari a 10 mmHg. Quindi facendo: $45 - 25 - 10 = 10$ mmHg otteniamo la **pressione di filtrazione** netta che produce 125 ml di ultrafiltrato al minuto.

Il nefrone presenta, dopo il glomerulo, il tubulo contorto prossimale, l'Ansa di Henle, il tubulo contorto distale e il dotto collettore che passa all'interno della midollare. Il dotto collettore porta l'ultrafiltrato nel bacinetto renale (o pelvi renale) a sua volta collegato con l'uretère che trasporta il liquido nella vescica dove diventa urina. Dei 125 ml di ultrafiltrato 1 ml diventa urina, mentre i restanti 124 sono riassorbiti lungo i tubuli.

- o **Riassorbimento:** (l'assorbimento avviene a livello intestinale). Il 70% dell'ultrafiltrato viene riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale e costituisce il cosiddetto *riassorbimento obbligatorio*. Quindi dei 125 ml di ultrafiltrato ne restano alla fine del tubulo prossimale 40 che entrano nell'ansa di Henle dove sono riassorbiti 15 ml di ultrafiltrato. Nel dotto collettore arrivano 5 ml di ultrafiltrato e attraverso quest'ultimo si arriva ad 1 ml.
 - > Nell'ansa di Henle e a livello del dotto collettore avviene il meccanismo di moltiplicazione controcorrente, cioè c'è un passaggio di ioni e acqua nell'interstizio. Dal tratto ascendente fuoriescono cloruro di sodio e di potassio che si addensano intorno al dotto collettore con una concentrazione che arriva fino a 1200 mOsm. Questo aumento di concentrazione, in presenza di vasopressina, che è un ormone antidiuretico, permette di aprire i pori e di attivare il riassorbimento di acqua dal tratto discendente.
 - > Abbiamo poi il riassorbimento di glucosio con una soglia di 180 mg per 100 ml di sangue. Se si supera questa soglia, come nel caso dei soggetti diabetici, si inizia a eliminare glucosio con le urine (**glicosuria**). Ci sono due trasportatori detti SGLUT 1 e 2 (a livello renale ed intestinale) che trasferiscono il glucosio agganciato al sodio presso il tubulo contorto prossimale per riassorbirli. Una volta esauriti i trasportatori, perdiamo il glucosio nelle urine. Nel tubulo contorto distale arrivano 25 ml di ultrafiltrato. Qui avviene l'acidificazione delle urine, quindi bisogna riassorbire tutto il bicarbonato che è stato filtrato.
- o **Secrezione:** è il processo opposto al riassorbimento: nel riassorbimento il materiale viene recuperato, nella secrezione viene allontanato. Il passaggio avviene nella direzione opposta rispetto al riassorbimento, cioè dai capillari peritubulari al lume del tubulo. Le arteriole efferenti si dirigono direttamente nella midollare e danno luogo ai "vasa recta", cioè i vasi retti che sono molto vicini all'ansa di Henle e al dotto collettore. Il nostro catabolismo produce essenzialmente sostanze acide, in particolare la CO_2 . Tutte le urine sono acide proprio perché il rene ha la funzione di eliminare le sostanze acide laddove non è riuscito il polmone con la respirazione. Secrezione degli ioni H^+ → Nel tubulo contorto distale esiste un trasportatore detto ATPasi H^+ dipendente che trasferisce gli ioni H^+ nel lume del tubulo dove vengono tamponati da dei buffers.
 - A livello distale c'è un tampone che è rappresentato dall'ammoniaca: la glutammina ha due gruppi NH_2 , l'enzima glutaminasi stacca uno dei due gruppi che subito si lega ad uno ione H^+ e si forma l'ammoniaca NH_3 . Nel lume tubulare l'ammoniaca aggancia uno ione H^+ e si forma lo ione ammonio NH_4 che eliminiamo sotto forma di cloruro o solfato di ammonio.
 - Il fosfato basico di sodio ha 2 Na (Na_2HPO_4). Nel tubulo distale perde un sodio e diventa $NaHPO_4$ che si lega ad un protone e diventa NaH_2PO_4 , cioè fosfato acido di sodio. Elimino H^+ legandoli a dei tamponi, non si possono eliminare da soli perché si avrebbe una riduzione elevata del pH fino a livelli gastrici che potrebbero ledere i tubuli renali.

3/12/19

APPARATO DIGERENTE

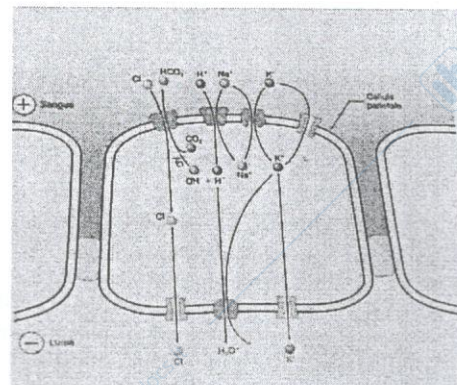
1. Il cibo che ingeriamo con l'alimentazione diventa *bolo alimentare*, perché lo impastiamo con la saliva che è una soluzione alcalina. (**secrezione salivare, perlopiù acquosa, pH alcalino**) In questa soluzione sono presenti alcuni enzimi interessanti:
 - a) **Amilasi salivare:** agisce sull'amido cotto attaccando i legami glicosidici che sono stati già in parte degradati con la cottura.
 - b) **Lipasi linguale:** agisce sui trigliceridi (meno importante di quella gastrica)
 - c) **Lisozima:** attacca la parete dei batteri, quindi ci protegge dall'ingresso dei batteri.

Il bolo passa attraverso il retrofaringe e chiudendo la glottide arriva a livello esofageo, mentre l'aria passa con la glottide aperta e arriva alla laringe e poi alla trachea. Se ci sono problemi di apertura e chiusura dell'epiglottide il bolo può intraprendere le vie aeree e si va incontro a delle polmoniti "ab ingestis". La muscolatura dell'esofago si contrae e favorisce il passaggio del bolo alimentare all'interno dello stomaco.

2. Una volta che il bolo arriva allo stomaco diventa *chimo gastrico*, perché si mescola con il succo gastrico. (**secrezione gastrica, acida, pH 2-1, potrebbe essere dannosa per la stessa parete gastrica, perciò ci proteggiamo dall'HCl con mucoproteine e bicarbonato prodotto dalle cellule gastriche**) Quest'ultimo contiene acido cloridrico (HCl) e anche una serie di enzimi. Innanzitutto bisogna dire che nello stomaco c'è la mucosa gastrica che presenta una serie di ghiandole. Al loro interno troviamo le cellule parietali che producono HCl. Accanto a queste ci sono le cellule principali che producono gli zimogeni (enzimi gastrici digestivi). Quindi nel succo gastrico c'è una famiglia di pepsinogeni (enzimi inattivi) che sono attaccati dall'acido cloridrico e daranno vita agli enzimi detti pepsine. (La pepsina è il più importante enzima proteolitico del nostro stomaco). Questi enzimi si dividono in due classi dal punto di vista immunologico: tipo 1 e 2 e ci sono 7-8 isoforme; sono delle endopeptidasi che attaccano i legami amminoacidici delle molecole proteiche dopo che, per intervento dell'acido cloridrico, sono precipitate e hanno subito una riduzione del pH. Quindi l'HCl ha un effetto sterilizzante sul contenuto gastrico (funzione protettiva). Il succo gastrico permette la prima digestione.
 - d) **Lipasi gastrica:** attacca i trigliceridi staccando i 3 acidi grassi dal glicerolo. Questo enzima agisce con pH tra 4 e 5, al di sotto di questi valori la lipasi è inibita.
 - e) **Rennina:** agisce sul caseinogeno che viene trasformato in caseina che poi precipita.

A livello gastrico c'è una molecola proteica che definiamo come fattore facilitante l'assorbimento della vitamina B12.

LA CELLULA PARIETALE PRODUCE HCl, MA COME? → all'interno delle cellule ci sono delle tubulo vescicole che sono sede di ATPasi H^+ dipendenti. Quando stimoliamo l'attività delle cellule parietali queste vescicole sono esposte sui canalicoli intracellulari, in questo modo possiamo secernere H^+ nei canalicoli che non stanno nel citoplasma e sono direttamente collegati al lume ghiandolare senza acidificare le cellule parietali. Quando produciamo H^+ proteggiamo la parete dello stomaco con il bicarbonato. La produzione di acido cloridrico parte dalla CO_2 . Questa viene idratata grazie all'anidrasi carbonica presente nella cellula parietale e si forma l'acido carbonico H_2CO_3 che si scinde in H^+ e HCO_3^- . L' H^+ è legato ad una molecola di acqua e lo chiamiamo ione idronio H_3O^+ . Questo è lo ione che noi attivamente immettiamo nei canalicoli intracellulari. L' HCO_3^- esce, va nel sangue e viene scambiato con ioni cloruro Cl^- che portano con sé acqua. Aumentando la concentrazione intracellulare di Cl^- , la cellula si carica e l' H^+ prodotto nel lume è bilanciato dal Cl^- che va più facilmente nel lume tubulare attraverso il suo canale.



COME' REGOLATA LA SECREZIONE DELL'HCl (secrezione gastrica) → lo stomaco è innervato dal nervo vago e ci sono dei recettori sensibili allo stiramento. Con l'introduzione di cibo la parete gastrica si distende e nello stesso tempo si ha una stimolazione delle terminazioni vagali che producono un potenziale d'azione. Le terminazioni vagali arrivano al nucleo del tratto solitario e all'ipotalamo. [Il nervo ottico è diviso da una parte temporale su cui arrivano immagini da sx e da una nasale su cui arrivano immagini da dx. Le fibre che partono dalla parte esterna temporale vanno a finire sulla corteccia omolaterale, invece le fibre che partono dalla parte nasale si incrociano, formando un chiasmo ottico e in questo modo abbiamo una visione chiara di quello che ci sta intorno. Al di sotto c'è il talamo e poi l'ipotalamo. In quest'ultimo ci sono due centri uno della fame e uno della sazietà che ricevono dei segnali dal nucleo del tratto solitario.] Il vago si accorge che lo stomaco è disteso e attiva una scarica vagale. Scarica *acetilcolina* che va a finire sulla cellula parietale dove riconosce un recettore. La cellula parietale, così stimolata, produce HCl. Il nervo vago oltre a innervare le cellule parietali, manda informazioni anche sulla cellula G o cellula **gastrina**. La gastrina è un ormone gastrointestinale, prodotto dalle cellule G su cui arriva la stimolazione vagale e il vago rilascia un peptide che a sua volta, legandosi sul recettore della cellula G, rilascia la gastrina. La gastrina ha 4-5 isoforme: **big gastrina** (34 amminoacidi), **little gastrina** (17 a.a), **mini gastrica** (14 a.a), **pentagastrina** (sintetica, per stimolare le cellule C tiroidee). La gastrina entra nel sangue, raggiunge le cellule parietali e stimola la secrezione di acido cloridrico legandosi ad un recettore: il CCK-2 (colecistochinina). Il recettore accoppia le G proteine che attivano una fosfolipasi C e si forma fosfatidilinositolo 4-5 bifosfato che si trasforma in inositolo trifosfato e diacilglicerolo. L'inositolo fa rilasciare calcio dal reticolo endoplasmatico. Il calcio facilita l'esposizione delle tubole vescicole sui canalicoli intracellulari, in questo modo si attiva l'ATPasi H⁺ dipendente e gli H⁺ sono secretati.

3. Superato lo stomaco si arriva al **duodeno** (intestino): il chimo diventa chilo intestinale; avviene la **secrezione pancreatica (succo alcalino che neutralizza il chimo)** insieme alla bile che è formata a livello epatico. Il duodeno è costituito da tre parti; all'interno del duodeno c'è una valvolina che si chiama *ampolla di Vater* in cui sboccano due condotti fondamentali: il *coledoco* e il *dotto pancreatico (di Wirsung)*. Il dotto pancreatico immette nell'ampolla a livello duodenale la secrezione pancreatica trasportando degli zimogeni, quindi degli enzimi che non possono essere attivi altrimenti il pancreas si distruggerebbe autonomamente (pancreatite acutissima e fulminante). Dall'ampolla esce tutta la secrezione che viene dal fegato attraverso il coledoco e la *colecisti*. La **secrezione epatica** è rappresentata da un liquido giallognolo che è la bile. Questa contiene acqua in cui sono disciolti dei cataboliti del colesterolo, cioè gli acidi (sali) biliari che a loro volta sono accompagnati da colesterolo e bilirubina. Il chimo che esce dallo stomaco è una potente soluzione acida: il dotto pancreatico trasporta un succo pancreatico ricco di bicarbonato, per cui è una soluzione alcalina che neutralizza (tampona) l'acido che arriva dallo stomaco. Nel duodeno ci sono le cellule I e le cellule S che attivano la liberazione rispettivamente di due ormoni gastrointestinali: la colecistochinina e la secretina. La prima ha un effetto sul pancreas aumentando la produzione di enzimi; la seconda produce il succo ricco di bicarbonato a livello del pancreas. Gli enzimi prodotti a livello pancreatico:

SUI CARBOIDRATI

(POLISACCARIDI) → **-amilasi pancreatica**: agisce sui carboidrati, ed è più potente dell'amilasi salivare perché agisce anche sugli amidi crudi, formando maltosio, maltotriosio e destrine. Amido: catene di molecole di glucosio unite da legami 1,4 o 1,6 glicosidici.

(DISACCARIDI) → enzimi disaccaridasi: [-**maltasi**: scinde i legami tra glucosio e glucosio; -**isomaltasi**: staccano le catene laterali 1,6; -**saccarasi**: agisce sul saccarosio, scinde il legame tra glucosio e fruttosio che vengono poi assorbiti a livello intestinale; -**lattasi**: scinde il legame tra galattosio e glucosio, con l'età può ridursi la produzione e ci sono condizioni di intolleranza: il lattosio è fermentato dai batteri intestinali]. Assorbiamo glucosio in presenza di sodio, per cui a livello intestinale abbiamo dei trasportatori: GLUT1 trasporta glucosio e galattosio; GLUT5 trasporta il fruttosio; GLUT2 trasporta galattosio, glucosio e fruttosio.

SULLE PROTEINE (zimogeni, enzimi proteolitici)

-**tripsinogeno**: darà vita alla tripsina (endopeptidasi, cioè agisce sui peptidi all'interno della loro catena). L'attivazione avviene mediante l'**enterochinasi**.

-**procarbossipeptidasi**: è un'eso-peptidasi (agisce sulla parte terminale delle molecole proteiche). Attraverso la tripsina si trasforma in *carbossipeptidasi*. (A o B)

-**chimotripsinogeno**: attaccato dalla tripsina diventa *chimotripsina*.

-**proelastasi**: attivata dalla tripsina diventa *elastasi*.

Nell'intestino si ha un pool di aminoacidi, tripeptidi e dipeptidi, che entrano direttamente nella cellula intestinale dove sono a loro volta attaccati dalle peptidasi intracellulari, diventando aminoacidi semplici. Questi vengono captati da trasportatori fino ad arrivare al fegato dove vengono risintetizzati in molecole proteiche, perlopiù albumine. Se le molecole assorbite sono troppo lunghe vengono riconosciute da cellule immunocompetenti che formano degli anticorpi, γ globuline (I fase allergizzazione).
SUI LIPIDI (trigliceridi)

-**lipasi pancreatica**: (meno efficace della gastrica) scinde in monogliceride e 2 acidi grassi.

Ha bisogno di 2 fattori:

- **Sali biliari (secrezione biliare)** che emulsionano i grassi che galleggiano nella soluzione acquosa (derivano dall'attività del fegato sul colesterolo); fungono da "attaccapanni" nell'intestino e permettono la formazione di micelle dove sono presenti fosfolipidi, monogliceridi, digliceridi e acidi grassi. Le micelle aumentano la superficie di attacco dei lipidi. Il monogliceride è assorbito a livello intestinale ed usato "ex novo" per formare un nuovo trigliceride. Questo viene ricoperto da un sottile strato proteico che ne permette il viaggio nella linfa, con la conseguente formazione di chilomicroni (lipoproteine) fino a farlo arrivare nel vaso chilifero (linfatico) e dall'intestino passa nella cisterna del Pecquet che raccoglie tutta la linfa. Attraverso il dotto toracico, invece, si svuota nelle vene del collo. I chilomicroni raggiungono prima i polmoni e poi il fegato. A livello polmonare i trigliceridi nei chilomicroni sono aggrediti dalla **lipoproteina lipasi**. Si distinguono diversi tipi di lipoproteine:
-VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN (VLDL) → a livello epatico, chilomicroni, contengono trigliceridi
-LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) → contengono prevalentemente colesterolo
-HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL, A1 e A2)

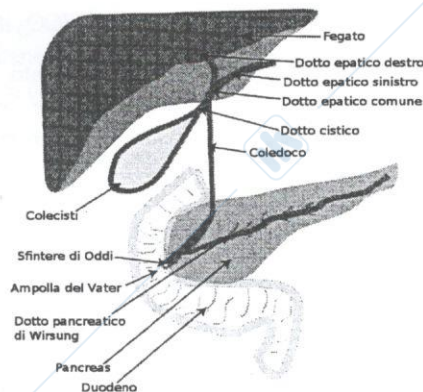
Queste lipoproteine permettono di far circolare grassi nel sangue che altrimenti farebbero solo emulsione. Questi grassi possono depositarsi a livello arterioso, determinando ostruzione delle arterie.

- **Colipasi** che facilita l'attacco della lipasi sui trigliceridi.

CIRCOLO ENTEROEPATICO

L'intestino è connesso al fegato attraverso il sistema della vena porta che assicura che tutto ciò che è assorbito a livello intestinale raggiunga il fegato. Quest'ultimo, quindi, oltre ad essere irrorato dall'arteria epatica, che porta ossigeno alle cellule epatiche, è drenato dalla vena. A livello epatico arrivano i prodotti dall'intestino che sono captati dagli epatociti e riversati nei canalicoli biliari per ritornare nell'intestino; oppure restano nel sangue e arrivano a livello renale dove vengono eliminati. La bilirubina, risultato della degradazione dell'emoglobina, dalla milza arriva al fegato e viaggia legata ad una molecola proteica. A livello epatico la bilirubina indiretta che è liposolubile diventa idrosolubile, diretta (processo di glucuronizzazione). La secrezione biliare è rappresentata dagli acidi biliari, dalla bilirubina e dal colesterolo (se si mangiano troppi grassi il colesterolo può precipitare nella bile e causare i calcoli biliari che potrebbero occludere il coledoco e provocare ittero).

In totale con tutte le secrezioni si raggiungono 7 L di secrezioni a cui si aggiungono 2 L di liquidi e nutrienti che introduciamo con la dieta. Di questi 9 L, 7 sono assorbiti fino all'ileo. Nel colon arrivano soltanto 2 L ed è assorbita soprattutto acqua.



MECCANISMI A LIVELLO EPATICO

Dopo la fase digestiva arriva al fegato una grande quantità di glucosio che entra liberamente, senza trasportatori. L'insulina (liberata dalle cellule β del pancreas quando il glucosio si innalza) determina l'attivazione di un enzima, la **glicogeno sintasi** che trasforma il glucosio in glicogeno, abbassando, così, la glicemia e creando un deposito di energia. L'insulina non agisce solo sul fegato, ma anche sul tessuto adiposo e sul tessuto muscolare, facilitando la captazione di glucosio che si scinde in CO_2 e acqua, liberando ATP. Il glucosio e gli acidi grassi, in presenza dell'insulina, a livello del tessuto adiposo, sono depositati sotto forma di trigliceridi, mentre nel tessuto muscolare sotto forma di glucosio. Gli aminoacidi che arrivano a livello epatico sono utilizzati per la sintesi delle proteine plasmatiche. Inoltre avviene il ciclo dell'urea: l'urea rappresenta un indice della capacità catabolica del fegato che degrada gli aminoacidi, producendo l'urea, mentre il resto degli aminoacidi può essere scisso in acqua e anidride carbonica. $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

Il fegato è una meccanica metabolica che produce colesterolo, se ne produce troppo ci troviamo di fronte a casi di ipercolesterolemia difficilmente trattabili. Bisogna trovare un giusto equilibrio tra colesterolo endogeno e alimentare. È necessario seguire una giusta alimentazione con al giorno meno di 200 mg di colesterolo.

DIETA

Nell'organismo ci sono delle molecole organiche che attraverso la loro ossidazione liberano energia sotto forma di ATP, necessaria alle funzioni cellulari. Con questo meccanismo si perde anche energia sotto forma di calore. Quindi l'equilibrio del nostro organismo e il peso dipendono dal bilancio tra le calorie introdotte e quelle consumate.

-Come misurare le kcal che contiene ciascuna sostanza? Attraverso la **bomba calorimetrica**: si mettono all'interno le sostanze, vengono bruciate e producono calore \rightarrow 1 g di proteine sviluppa 5 kcal, 1 g di zucchero sviluppa 4 kcal, 1 g di grassi sviluppa 9 kcal. La bomba calorimetrica degrada totalmente le proteine fino a rilasciare azoto, mentre il nostro organismo non libera azoto, ma produce urea che contiene ancora energia, per cui nella bomba cal. 1 g di proteine dà circa 5 kcal, però nel nostro organismo abbiamo energia nell'urea che è escreta e quindi 1 g di proteine dà 4 kcal.

-Come misurare calore prodotto dal corpo? Esiste una **camera metabolica** che misura quanta energia è prodotta e consumata dal soggetto in una permanenza più o meno lunga. Tuttavia è complicato, perché generalmente le persone non resistono, quindi si usa la **calorimetria indiretta**: si considera cosa ha mangiato il soggetto, se ha mangiato più carboidrati allora da una molecola di glucosio se ne ottengono 6 di H_2O e 6 di CO_2 . Quest'ultime si liberano con l'utilizzo di 6 molecole di O_2 . Il quoziente respiratorio è uguale a 1. Il QR delle proteine è intermedio tra quello del glucosio e quello degli acidi grassi ed è tra 0.82-0.86, perché non tutti gli aminoacidi hanno la stessa quantità di ossigeno. Gli acidi grassi per essere degradati hanno bisogno di più molecole di ossigeno, $\text{O}_2 > \text{CO}_2$ e il QR è 0,7. Conoscendo il quoziente respiratorio del soggetto da esaminare, facciamo respirare ossigeno puro, senza far mangiare proteine per 3 giorni e possiamo calcolare quanto ossigeno il volontario produce e assorbe e quanto CO_2 produce in unità di tempo. Calcolando, quindi, il volume di ossigeno consumato, possiamo definire quante calorie il soggetto ha sviluppato e consumato in 10 minuti. In 24h si raggiungono 1500-1700 kcal che rappresentano il cosiddetto **metabolismo basale**, cioè l'energia consumata dal nostro organismo per mantenere le funzioni vitali. A questo bisogna aggiungere **l'attività fisica e l'azione dinamica specifica degli alimenti**, cioè se mangiamo proteine queste produrranno il 10% in più delle calorie perché attivano tutto il metabolismo. Esiste un indice che dice se una persona è normopeso, sottopeso o sovrappeso. **INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI, body mass index)**

$$\text{BMI} = \frac{\text{peso(kg)}}{\text{altezza(m)}^2}$$

	NORMOPESO	SOTTOPESO	SOVRAPPESO
BMI	18-24	<18	25-29.9

Da 30 in poi è OBESITA':

I GRADO \rightarrow 30-34.9

II GRADO \rightarrow 35-39.9

III GRADO \rightarrow 40 e oltre (obesità mostruosa)

Se una persona non fa attività fisica accumula energia sotto forma di grasso.

-Come si valuta la massa grassa? Ci sono diversi indici: pliche cutanee (plicometria), si misura lo spessore del tessuto adiposo; DEXA (tecnica dispendiosa, computerizzata). Si differenzia la massa grassa dalla massa magra.

	MASSA GRASSA	MASSA MAGRA
DONNE	45-50%	<70%
UOMINI	20-40%	80%

Ci sono le cosiddette misure antropometriche: misure di circonferenza → altezza della vita, circonferenza fianchi, circonferenza addominale che ci dice il grasso viscerale che produce delle molecole proinfiammatorie (citochine). Circonferenza braccio, polso, polpaccio ecc. (17/12) I soggetti obesi sono più a rischio cardiovascolare.

SISTEMA FAME-SAZIETA'

I meccanismi che regolano l'assunzione di cibo sono complessi. Un ratto normale ha un'assunzione periodica di cibo; se, invece, ad un altro ratto facessimo una fistola gastrica, cioè un catetere nello stomaco, quest'animale non si soddisferebbe mai, mangiando in maniera incostante. Un meccanismo che ci aiuta nella periodicità è rappresentato dai riflessi vago-vagali a livello dello stomaco: quando distendiamo i recettori, dopo l'assunzione di cibo, inviamo dei messaggi al nucleo del tratto solitario per segnalare che il nostro stomaco si è riempito. Dal nucleo del tratto solitario, poi, le informazioni arrivano all'ipotalamo. Se distruggiamo la parte laterale di esso l'uomo non mangia più, se distruggiamo quella mediale il soggetto mangia di più. Quindi l'ipotalamo può essere diviso rispettivamente in due centri: uno della fame e uno della sazietà. L'ipotalamo è collegato all'ipofisi che si trova nella sella turcica dello sfenoide. L'ipofisi è la più importante ghiandola endocrina del nostro organismo e si divide in due parti, una anteriore e una posteriore. La parte anteriore o adenoipofisi produce almeno 6 ormoni importanti:

- ✦ **ormone della crescita (GH)**
- ✦ **adrenocorticotropo (ACTH)** che agisce a livello della corteccia surrenale
 - cortisolo, ormone glicocattivo, contro lo stress
 - aldosterone, composto mineralocattivo, agisce sul metabolismo degli elettroliti in particolare del Na e del K (aumenta assorbimento del Na a livello renale)
- ✦ **ormoni estrogeni**, sessuali femminili e maschili (deidroepiandrosterone e androstenedione)
 - ✦ **tirotropina**, ormone tireostimolante (TSH). La tiroide regola il metabolismo di tutte le cellule. Se un soggetto è ipotiroideo mancano il T₃ e il T₄ e quindi ingrassa, le energie si conservano sotto forma di grasso. Se un soggetto è ipertiroideo il catabolismo è accelerato e si consumano molte energie, dunque è magro e iperattivo.
 - ✦ **prolattina (PRL)**, agisce sulla ghiandola mammaria e la stimola a produrre latte
 - ✦ **gonadotropine (FSH-LH)**, agiscono sulle gonadi. Nella donna l'FSH fa maturare il follicolo ovarico, l'LH fa scoppiare il follicolo da cui esce la cellula uovo che va nella tube e nell'utero. Se viene fecondato si ha una gravidanza sennò la sindrome da privazione detta mestruazioni.
 - ✦ **melanotropo (MSH)**, ormone che stimola i melanociti, fa scurire la pelle.

prodotti dalla ghiandola surrenale con precursore l'ACTH

La parte posteriore o **neuroipofisi** è formata da terminazioni nervose ed è collegato con l'adenoipofisi attraverso il sistema portale. Tra i nuclei che stanno a livello ipotalamo c'è uno fondamentale che è il **nucleo arcuato (ARC)**, che è vicino ai nuclei ottico e paraventricolare. Sul nucleo arcuato arrivano tutte le informazioni che partono dallo stomaco. E' una struttura che è capace di coordinare tutte le informazioni che vengono dalla periferia, quindi dallo stomaco ma anche dal sangue. E nel sangue i due messaggi importanti che arrivano sono rappresentati dai livelli di due ormoni: insulina e leptina. Quest'ultima è un polipeptide prodotto dagli adipociti, ed è l'indicatore del livello di pienezza degli adipociti. Le informazioni nel nucleo arcuato danno vita a due gruppi di sostanze: **oressigene**, aumentano la fame e **anoressizzanti**, diminuiscono la fame. Queste sostanze a loro volta agiscono sul nucleo paraventricolare e sulla parte laterale dell'ipotalamo (centro della fame). La parte laterale produce oressigeni, mentre quella paraventricolare riduce l'introduzione di cibo e aumenta il catabolismo delle sostanze già depositate.

STILE DI VITA... quando consideriamo l'equilibrio del nostro organismo dobbiamo tener conto delle componenti del dispendio energetico giornaliero.

Esse sono tre:

- 60/75% dell'energia per il metabolismo basale;
- 10% per l'azione dinamica specifica degli alimenti;
- 15/30% per l'attività fisica.

Inoltre bisogna considerare che c'è una distribuzione precisa dell'introduzione dei macronutrienti:

- introduzione delle proteine: 15-20%
- introduzione dei carboidrati: 50-60%
- introduzione dei lipidi: 25-30%

DIETA MEDITERRANEA → Tiene conto di alcuni aspetti fondamentali: introdurre nella dieta dell'uomo molti vegetali, perché contengono fibre che aiutano il transito intestinale e al tempo stesso sono mezzi importanti per ridurre l'assorbimento dei grassi e soprattutto del colesterolo. Inoltre per quanto riguarda i lipidi la scelta è molto mirata, sono da limitare gli acidi grassi saturi (vedi burro), perché sono capaci di depositarsi a livello delle arterie. In questa dieta è utilizzato perlopiù l'olio d'oliva che contiene l'acido oleico insaturo che favorisce l'eliminazione del colesterolo e contiene una grande quantità di polifenoli che sono antiossidanti naturali e agiscono contro i radicali liberi. *la pasta, poco carne rossa*

15/10/19

ORMONI

SISTEMA ENDOCRINO vs SISTEMA NERVOSO

- Sono i principali sistemi di comunicazione dell'organismo
- Integrano stimoli e risposte a cambiamenti interni ed esterni
- Entrambi sono fondamentali nel coordinare funzioni di cellule altamente differenziate, tessuti e organi
- A differenza del sistema nervoso, il sistema endocrino è anatomicamente discontinuo.

Il sistema endocrino è un sistema di comunicazione intercellulare, che regola le attività che richiedono durata, anziché velocità. È deputato alla regolazione, integrazione e coordinamento di svariati processi fisiologici: digestione, crescita e sviluppo, metabolismo idrico-elettrolitico, funzione riproduttiva. Esso trasmette i segnali ormonali a tutte le cellule rilasciando gli ormoni nel sangue. Il segnale verrà ricevuto solo dalle cellule "bersaglio" che hanno il recettore specifico per quell'ormone. Gli ormoni agiscono sulle cellule bersaglio: -controllando la velocità di reazione enzimatica; -controllando il trasporto di ioni o molecole attraverso le membrane plasmatiche; -controllando l'espressione genica e la sintesi di proteine. L'ormone è definito **autocrino** se ha la cellula bersaglio è anche quella che lo ha rilasciato; **paracrino** se la cellula che lo ha rilasciato e quella bersaglio sono vicine; oppure **endocrino** se l'ormone attraversa il torrente circolatorio per raggiungere la cellula bersaglio. I neurormoni sono ormoni rilasciati dai neuroni.

CLASSIFICAZIONE ORMONI

1. POLIPEPTIDI: catene di amminoacidi (per esempio l'insulina)
2. DERIVATI DEGLI AMMINOACIDI: (catecolamine e ormoni tiroidei)
3. ORMONI STEROIDEI: (glucocorticoidi, androgeni, estrogeni)

Le prime due classi hanno recettori di membrana perché non sono liposolubili, mentre la terza essendo liposolubile hanno il recettore all'interno della cellula bersaglio.

- (1) ORMONI PEPTIDICI: La loro grandezza può variare da un minimo di 3 fino a centinaia di amminoacidi. Spesso sono sintetizzati come precursori molto più grandi che sono clivati per raggiungere la forma attiva. Sono idrosolubili. Sono il gruppo con il maggior numero di molecole.

LA SINTESI E IL RILASCIO: L'mRNA sui ribosomi congiunge gli amminoacidi in una catena peptidica detta proormone. Gli enzimi nel RE scindono la sequenza segnale generando un proormone inattivo. Il proormone passa nell'apparato del Golgi in cui viene processato. Gli enzimi tagliano il proormone generando uno o più peptidi attivi e frammenti addizionali. La vescicola secretoria rilascia il proprio contenuto nello spazio extracellulare e l'ormone entra in circolo per essere trasportato al proprio bersaglio. Gli ormoni contenuti nelle vescicole secretorie vengono trasportati sulla membrana plasmatica in attesa del segnale per il rilascio. Successivamente vengono poi rilasciati nel torrente circolatorio. In alcuni casi vengono rilasciati come preormoni e convertiti in ormoni attivi nella cellula bersaglio.

ELABORAZIONE DEGLI ORMONI PEPTIDICI: da una singola catena peptidica si possono produrre più ormoni, un esempio è il TRH, ormone di 3 amminoacidi sintetizzato da una catena più lunga che ne rilascia 6 alla volta; oppure da una catena come la proopiomelanocortina si possono avere più ormoni attivi come l'ACTH, la γ ipotropina e la β endorfina. Il processamento può servire a far assumere all'ormone la sua forma definitiva: l'insulina è costituita da due frammenti uniti da ponti disolfuro. Per poter mettere vicini i due frammenti c'è bisogno di un frammento, il quale permette il folding della proteina, e nel momento in cui la proteina ha raggiunto la sua forma stabile esso viene tagliato e si ha l'ormone attivo.

(2) ORMONI AMMINOACIDICI: Uno degli amminoacidi è la tirosina precettore sia della tiroxina che è un ormone tiroideo, sia dell'epinefrina cioè delle catecolamine. Gli ormoni steroidei derivano tutti dal colesterolo. Sono prodotti solo quando è necessario e non sono immagazzinati in vescicole; interagiscono con recettori intracellulari e regolano la trascrizione di alcuni geni. Gli ormoni steroidei e tiroidei sono definiti lipofili. Gli ormoni steroidei sono sintetizzati nella corteccia surrenale, nelle ovaie, nei testicoli e nella placenta e possono essere suddivisi in 5 categorie:

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| A. Progestinici (21 C) | Ovaie e Placenta |
| B. Mineralcorticoidi (21 C) | Corticale del surrene |
| C. Glucocorticoidi (21 C) | Corticale del surrene |
| D. Androgeni (19 C) | Testicoli |
| E. Estrogeni (18 C) | Ovaie e Placenta |

RECETTORI DEGLI ORMONI: recettori legati a proteine G (azione indiretta), recettori canali e recettori legati a tirosin-chinasi.

MECCANISMI A FEEDBACK (per ripristinare l'equilibrio dell'organismo). Laddove c'è un eccesso o una carenza di qualche ormone, quindi c'è necessità di rilasciarlo o stopparlo, il nostro organismo ha dei sensori tali che questo è avvertito e si può intervenire. Il feedback può essere positivo quando c'è necessità di rilascio di un ormone perché c'è carenza di qualcosa, e negativo quando si stoppa l'attività di un ormone perché l'equilibrio è stato raggiunto o perché c'è troppa quantità di una certa sostanza. L'asse che definisce gran parte del rilascio degli ormoni è l'asse ipotalamo-ipofisi. Esempio nel caso di primo ordine (+): Se una ghiandola dell'adenoipofisi ha necessità di rilasciare un ormone stimolante la tiroide, il TSH, la tiroide produrrà l'ormone tiroideo. Quest'ultimo quando sarà in circolo in quantità sufficiente per esercitare la sua attività biologica, attraverso il torrente circolatorio, ritornerà all'adenoipofisi e stopperà il rilascio di nuovo dell'ormone tireostimolante. Caso a più livelli (-): l'ormone rilasciato dall'adenoipofisi che agisce sulla cellula bersaglio può avere feedback negativo sia a livello dell'ipofisi, sia al livello dell'ipotalamo.

DOWN-REGULATION DEI RECETTORI PER GLI ORMONI La down-regulation definisce il meccanismo per cui un ormone diminuisce il numero o l'affinità dei propri recettori nell'organo bersaglio. La down-regulation può essere conseguente: a una diminuita sintesi di nuovi recettori; a un'augmentata degradazione dei recettori esistenti; a un'inattivazione dei recettori. Lo scopo della down-regulation è quello di ridurre la sensibilità di un organo bersaglio quando i livelli dell'ormone risultano elevati per un lungo periodo di tempo.

DEGRADAZIONE DEGLI ORMONI La concentrazione plasmatica ormonale dipende dall'equilibrio tra secrezione e degradazione. La degradazione ormonale avviene principalmente a livello epatico, e in minor misura a livello renale. La degradazione ormonale comporta modificazioni enzimatiche specifiche; i prodotti metabolici derivanti sono escreti tramite l'urina. Ormoni proteici: endopeptidasi ed esopeptidasi. Ormoni steroidei: riduzione, esterificazione, ossidazione, idrossilazione, tagli specifici.

L'asse che gestisce il rilascio a livello ormonale: IOTALAMO-IPOFISI

IOTALAMO

Tutti i cervelli dei vertebrati contengono un ipotalamo. In esseri umani, è approssimativamente grande quanto una mandorla. L'ipotalamo svolge una duplice funzione:

- una funzione di controllo del sistema nervoso autonomo (motilità viscerale, i riflessi, il ritmo sonno-veglia, il bilancio idrosalino, il mantenimento della temperatura corporea, l'appetito e l'espressione degli stati emotivi)
- una funzione di controllo del sistema endocrino.

IPOFISI

L'ipofisi è una piccola ghiandola endocrina localizzata in una cavità dell'osso sfenoide, detta sella turca. L'ipofisi ha due lobi anatomicamente e funzionalmente distinti:

1. ipofisi posteriore o neuroipofisi, costituita da tessuto nervoso;
2. ipofisi anteriore o adenoipofisi, costituita da epitelio ghiandolare.

Il rilascio di ormoni sia dalla neuroipofisi che dalla adenoipofisi è regolato direttamente dall'ipotalamo, ma con meccanismi completamente diversi. La neuroipofisi è connessa all'ipotalamo mediante una via nervosa, mentre l'adenoipofisi è connessa all'ipotalamo mediante un peculiare collegamento vascolare.

Neuroipofisi → La neuroipofisi quindi non produce nessun ormone, ma immagazzina e rilascia nel sangue, in seguito a stimolazione, vasopressina e ossitocina, due piccoli ormoni peptidici. Questi sono inviati alla neuroipofisi per flusso assoplasmatico. Ciascun neurone è capace di produrre uno solo di questi ormoni. Quindi i due ormoni possono essere rilasciati indipendentemente l'uno dall'altro.

La vasopressina (o ADH) svolge sia azione antidiuretica che vasopressoria, ma il suo ruolo nel controllo della pressione mediante azione vasopressoria è minimo.

L'ossitocina stimola la contrazione del muscolo liscio uterino durante il parto e promuove l'eiezione del latte dalle ghiandole mammarie.

Sistema portale ipotalamo-adenoipofisi → c'è un circolo sanguigno preciso tra le due ghiandole, in modo che l'ipotalamo rilascia una piccola quantità di ormoni che va a stimolare l'adenoipofisi per rilasciare un altro ormone.

Ormoni dell'ipotalamo (vanno sull'adenoipofisi e rilasciano degli ormoni)

- TRH= Ormone peptidico stimolante il rilascio dell'ormone tireotropo (TSH).
- CRH = Ormone liberante l'ormone adenocorticotropo (ACTH)
- Somatostatina = Prodotta oltre che da ipotalamo anche da pancreas (cell d) e cellule epitelio intestinale, inibisce la secrezione di diversi ormoni.
- GnRH = Ormone stimolante il rilascio di LH e FSH (ciclo epatico).
- GHRH = Ormone stimolante il rilascio dell'ormone somatotropo o ormone della crescita (GH)
- PRF = Fattore stimolante il rilascio della prolattina

Ormoni dell'adenoipofisi (sintetizza ormoni che avranno attività biologica sulle cellule bersaglio)

- TSH: ormone tireostimolante o tireotropina (va sulla tiroide che rilascerà T3 e T4)
- ACTH: ormone adrecorticotropo, agisce sulla corticale del surrene rilasciando il cortisolo
- GH: ormone della crescita o somatotropina, va in circolo dove effettuerà le sue azioni biologiche con meccanismo diretto o indiretto. Agisce con un: meccanismo indiretto cioè stimolando il fegato a produrre somatomedine (IGF) che agiscono poi sul tessuto bersaglio; meccanismo diretto cioè direttamente sul tessuto bersaglio (adipocita, fegato, connettivo, epitelio).
- LH: ormone luteinizzante o luteotropina (nelle femmine è responsabile dell'ovulazione e della formazione del corpo luteo; nei maschi stimola le cellule interstiziali del testicolo a produrre gli ormoni sessuali e in particolare il testosterone).

- FSH: ormone follicolostimolante o follitropina (nelle femmine agisce sulle ovaie stimolando la secrezione di estrogeni e la crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici; nei maschi è necessario per la produzione di spermatozoi e per la crescita testicolare.)
- PRL: prolattina o mammatropina (nelle femmine promuove lo sviluppo della ghiandola mammaria e la secrezione del latte; nei maschi la sua funzione è incerta).

Il TSH, ACTH, FSH e LH sono ormoni tropici cioè ormoni che regolano la secrezione di un'altra ghiandola endocrina specifica. Il GH è talvolta classificato come ormone tropico perché stimola il fegato a rilasciare le somatomedine, mentre la PRL è l'unico ormone che non stimola la produzione di un altro ormone. FSH e LH sono chiamate gonadotropine perché regolano la secrezione di ormoni sessuali da parte delle gonadi.

Feedback endocrino: stimoli nervosi/stimoli ormonali-ipotalamo-ormone1-adenipofisi-ormone2-ormone3-cellula bersaglio; con stimoli stressori si produce cortisolo che a sua volta feedback negativo.

16/10/19

TIROIDE

È una ghiandola che si trova davanti alla laringe, costituita da due lobi congiunti da un istmo e da follicoli. Questi sono delle unità funzionali che servono a produrre l'ormone tiroideo e all'interno della tiroide oltre ai follicoli ci sono delle cellule c e molti vasi sanguigni che servono a portare sangue e nutrienti, ma soprattutto iodio. I follicoli sono circondati da una zona chiamata colloide all'interno della quale verranno sintetizzati gli ormoni tiroidei a partire dalla tirosina che va a formare la tiroxina che contiene 4 atomi di iodio o la tiroxina con 3 atomi di iodio. Lo IODIO è l'elemento fondamentale che serve alla tiroide per sintetizzare gli ormoni. Fabbisogno:

1. Adulti: 150 µg/die
2. Bambini: 90-120 µg/die
3. Gravidanza: 200 µg/die

Lo iodio che introduciamo con la dieta viene immagazzinato nella tiroide. Metabolismo:

- 1) Assorbito dall'intestino
- 2) Concentrato dalla tiroide
- 3) Escreto dal rene

Fonti:

- 1) Deiodinazione ormoni tiroidei (riciclaggio di iodio)
- 2) Acqua
- 3) Alimenti (pesce; carne; latte; uova)
- 4) Composti iodati (farmaci; sale)

Come arriva il sale sulle nostre tavole? Dal mare per evaporazione arriva nell'aria e poi sul suolo a causa delle piogge e dal suolo agli alimenti.

-Come vengono sintetizzati gli ormoni? La cellula follicolare è polare, cioè ha una funzione nella parte basale e un'altra funzione nella parte apicale. La parte basale ha uno specifico trasportatore di iodio che lo cattura dal torrente circolatorio, lo fa entrare nella cellula e lo trasporta nella parte apicale dove è presente la colloide. Da qui, attraverso una serie di reazioni chimiche, lo ione ioduro viene trasformato in iodo molecolare tramite la perossidasi tiroidea. La tiroglobulina, una proteina situata nella colloide, ha sulle sue ramificazioni delle molecole di tirosina a cui si assemblano gli ioni ioduro, sempre grazie all'enzima perossidasi, formando MIT e DIT a seconda che gli ioni siano uno o due. Il loro accoppiamento produce la formazione degli ormoni tiroidei.

In particolare: una molecola di MIT e una di DIT si accoppiano a formare la T3 (ormone tiroideo attivo) due molecole di DIT si accoppiano a formare la Tiroxina o T4.

Quando c'è necessità di rilasciare ormoni, la colloide viene riassorbita e anche la tiroglobulina che sulla sua superficie avrà MIT, DIT, T3 e T4. Gli ormoni tiroidei verranno rilasciati in circolo, MIT e DIT saranno riciclati, deionizzati, attraverso la deiodinasi, quindi lo iodio sarà portato all'inizio della catena. Il TSH determina il rilascio degli ormoni tiroidei e per farlo si lega ad un recettore.

Azioni biologiche del recettore TSH:

- attiva la produzione di cAMP e PKA (proteina chinasi A)
- determina aumento del trasporto di iodio
- aumenta la sintesi della tiroglobulina
- aumenta sintesi iodotironine e iodotirosine (T3-T4)
- promuove proteolisi tiroglobulina (per rilasciare gli ormoni)
- rilascio ormoni tiroidei
- aumento del flusso ematico (per far arrivare più iodio e per far andare via t3 e t4)
- aumenta il volume delle cellule follicolari (assorbendo la colloide, aumenta il volume delle cellule)
- diminuisce il volume della colloide

A seguito di stimolazione (quando arriva il TSH) la ghiandola si modifica: le cellule aumentano di volume, la colloide si riassorbe.

-Trasporto degli ormoni → Essendo lipofili, per il trasporto degli ormoni in circolo è necessaria una TBG (globulina di trasporto) oppure una TBPA. Solo una piccola percentuale di ormoni risulta libera e quindi attiva. La produzione di proteine leganti è sotto controllo ormonale.

-Eliminazione degli ormoni → L'emivita della tiroxina (T4) è di circa 6-7 giorni; l'emivita della triiodotironina (T3) è di circa 1 giorno; la tiroxina è catabolizzata dal fegato che la immette nell'intestino insieme alla bile.

-Interazione con le cellule bersaglio → La maggior parte delle cellule dell'organismo presenta recettori per gli ormoni tiroidei (nelle cellule perché gli ormoni sono lipofili); T3 e T4 entrano nelle cellule bersaglio; la T4 viene deiodurata tramite una deiodasi; T3 e T4 si legano ai recettori specifici; attivano la trascrizione di qualche gene.

-Effetti biologici → Stimola il consumo di ossigeno e la termogenesi; aumenta la frequenza respiratoria; aumenta l'apporto sanguigno ai tessuti e la massa circolante di globuli rossi; stimola l'accrescimento e la maturazione ossea; favorisce lo sviluppo del SNC; controlla gli effetti di altri ormoni su proteolisi, lipolisi, chetogenesi, gluconeogenesi; favorisce la ipocolesterolemia; aumenta i recettori β -adrenergici e quindi, la sensibilità all'adrenalina.

- Azioni sul metabolismo: regola il Metabolismo Basale. Aumenta il consumo di ossigeno nella maggior parte dei tessuti.
- Azioni sulla crescita: aumenta l'espressione genica del GH nelle cellule somatotrope. Aumenta la sintesi proteica.
- Azioni sull'osso: il T3 stimola l'accrescimento lineare, lo sviluppo e la maturazione delle ossa con una doppia azione: diretta, sui condrociti; indiretta, per stimolazione del GH e delle somatomedine.
- Azioni sul SNC: il T3 è critico per lo sviluppo del SNC una sua carenza nell'embrione o nel neonato porta a riduzione del contenuto di RNA e di proteine, della sintesi proteica, degli enzimi per la sintesi degli ac. nucleici, dei neurotrasmettitori e dei loro recettori, del contenuto protidico e lipidico della mielina (Cretinismo da ipotiroidismo neonatale non trattato). A tutte le età la sua carenza diminuisce l'attività del SN centrale e vegetativo (simpatico), i livelli di attenzione, l'ampiezza dei riflessi, la sensibilità a stimoli di varia natura, l'apprendimento, la memoria. Riduzione della colesterolemia: la T3 aumenta la ossidazione del colesterolo e la sua conversione ad ac. biliari, quindi riduce la riserva corporea del colesterolo e i suoi livelli plasmatici.

-Regolazione della secrezione dell'ormone tiroideo → L'ormone tireostimolante (TSH), l'ormone tropico secreto dall'adenipofisi, è il più importante regolatore fisiologico della secrezione di ormone tiroideo. Inoltre svolge la funzione importante di mantenere l'integrità strutturale della tiroide. In assenza di TSH la tiroide subisce atrofia (diminuzione delle dimensioni) e secerne gli ormoni a bassa velocità.

Viceversa, la tiroide subisce ipertrofia (aumento delle dimensioni) e iperplasia (aumento del numero delle cellule follicolari) in risposta ad una stimolazione eccessiva di TSH.

Anomalie tiroidee:

Ipertiroidismo Morbo di Basedow → una malattia autoimmune che produce un autoanticorpo detto stimolatore tiroideo ad azione prolungata (LATS) che si sostituisce al tsh. Il LATS stimola sia la secrezione che la

crescita della tiroide in modo simile al TSH, ma a differenza del TSH l'LATS non è soggetto a inibizione a feedback negativo da parte dell'ormone tiroideo cosicché la crescita e la secrezione della tiroide sono incontrollate. Metabolismo molto elevato e dimagrimento. Soggetto con esoftalmo: un segno clinico del morbo di Basedow ma non di altre forme di ipertiroidismo è l'esoftalmo. La ritenzione anormale di liquido dietro i globi oculari li fa sporgere dai margini orbitali. Il gozzo insorge quando il TSH o il LATS stimolano eccessivamente la tiroide. Non sempre l'ipertiroidismo causa il gozzo, es. nel caso di tumore tiroideo: la secrezione spontanea di quantità eccessive di T3 e T4 inibisce il TSH cosicché non vi sia input stimolatorio che promuova la crescita della tiroide.

Ipertiroidismo Morbo di Graves → Nel morbo di Graves l'organismo produce anticorpi chiamati immunoglobuline stimolanti la tiroide (TSI). Questi anticorpi mimano l'azione del TSH legandosi ai recettori del TSH presenti sulla ghiandola tiroide e attivandoli. In questo modo la tiroide si ingrossa e vi è una sovrastimolazione della sintesi di ormoni tiroidei.

- Ipertiroidismo: Incrementa il consumo di ossigeno e la produzione metabolica di calore. Aumenta il catabolismo delle proteine e può causare debolezza muscolare. Ipereccitabilità del SNC, insorgenza di disturbi psicologici, irritabilità, insonnia fino a psicosi. I disturbi psicotici possono essere dovuti ad alterazioni a livello dell'ippocampo o sui recettori β -adrenergici. Upregolazione dei recettori β -adrenergici del miocardio e quindi aumento della frequenza cardiaca.
- Ipotiroidismo: Rallenta il consumo di ossigeno e la produzione metabolica di calore. Aumenta l'anabolismo delle proteine e può causare un minore accrescimento osseo e tissutale e rallentamento della statura. Ipoeccitabilità del SNC, riflessi rallentati, rallentamento del pensiero e sensazione di affaticamento. Nell'infanzia causa cretinismo. Nel cuore crea bradicardia: rallentamento della frequenza cardiaca.

Terapia → Tre metodi sono in grado di sopprimere la secrezione eccessiva di ormone tiroideo: asportazione chirurgica di una parte della tiroide ipersecernente. Somministrazione di iodio radioattivo che dopo essere stato concentrato dalla pompa iodio distrukge selettivamente il tessuto tiroideo ipersecernente. Somministrazione di farmaci antitiroidei che interferiscono con la sintesi dell'ormone tiroideo.

Regolazione della calcemia → Le cellule C o parafollicolari producono la calcitonina. La calcitonina è un ormone costituito da un polipeptide di 32-aminoacidi. La principale funzione della calcitonina è l'abbassamento della concentrazione di calcio nel sangue (Ca²⁺): Riduce la calcemia. Un aumento della calcemia stimola il suo rilascio. Stimola la deposizione di calcio nelle ossa.

Ghiandole Paratiroidi → Sono 4 ghiandole che secernono il paratormone (PTH) che aumenta la calcemia. Stimolata osteoclasti – riassorbimento osseo; Stimolata il rene – riassorbimento di calcio da parte del tubulo prossimale; Promuove l'assorbimento intestinale di calcio. Effetto: aumenta la calcemia; regolata dal calcio stesso.

GHIANDOLE SURRENALI

Le ghiandole surrenali sono racchiuse in una capsula di tessuto connettivo localizzata sopra ciascun rene. Sono simili all'ipofisi in quanto derivano sia da tessuto neuronale sia da tessuto epiteliale. La parte esterna costituisce la corticale del surrene (zona glomerulare, fascicolare e reticolare) e secerne vari ormoni steroidei detti corticosteroidi; la porzione centrale, detta midollare del surrene, secerne catecolamine.

Le anomalie della funzionalità tiroidea sono i disordini endocrini più comuni: ipotiroidismo e ipertiroidismo:

Ipotiroidismo:		
Insufficienza primaria della tiroide	-T3 e -T4; + TSH	gozzo
Secondario a insufficienza ipotalamica	-T3 e -T4; -TRH e/o - TSH	no gozzo
Adenopofisiaria		
Assenza di iodio nella dieta	-T3 e -T4; + TSH	gozzo
Ipertiroidismo:		
Presenza di stimolatore ad azione prolung. (LATS)	T3 e T4; - TSH	gozzo
Secondario a ipersecrezione ipotalamica	+T3 e T4; +TRH e/o + TSH	gozzo
Adenopofisiaria		
Tumore tiroideo ipersecernente	+ T3 e T4; - TSH	no gozzo

La zona glomerulare rilascia aldosterone, la zona fascicolare e quella reticolare rilasciano cortisolo e ormoni sessuali, mentre la midollare del surrene rilascia noradrenalina e adrenalina.

Biosintesi degli ormoni steroidei → Gli ormoni steroidei del surrene interagiscono con recettori intracellulari per la natura lipofila. Derivano tutti dal colesterolo e viaggiano nel sangue legati prevalentemente alle albumine; il cortisolo invece si lega prevalentemente alla transcortina. Il fegato è la sede dove avviene l'inattivazione degli steroli. Quest'organo inattiva il cortisolo e coniuga gli steroli attivi e inattivi con glucuronide o solfato per cui possono essere escreti dal rene.

Mineralcorticoidi – Aldosterone → Sede di sintesi: Zona glomerulare

- la produzione di aldosterone avviene in risposta: all'attivazione del sistema renina-angiotensina e alla liberazione di ACTH da parte dell'ipofisi

- Gli stimoli che inducono secrezione sono:

1. IPOVOLEMIA (è la diminuzione del volume di sangue circolante a causa di un'emorragia)
2. IPONATRIEMIA (concentrazione del sodio nel plasma troppo bassa)
3. IPERKALIEMIA (eccesso di potassio nel sangue)

- L'aldosterone promuove la conservazione di sodio (e di acqua) eliminazione di potassio nel rene, nel tratto gastrointestinale e nelle ghiandole salivari/sudorifere.

Glucocorticoidi: Via per il controllo della secrezione di cortisolo → La concentrazione di cortisolo è mantenuta costante grazie ad un sistema a feedback negativo, costituito dall'asse ipotalamo-ipofisi-corticale del surrene. Tale sistema è influenzato dal ritmo circadiano e dallo stress, fattori che modulano la concentrazione plasmatica di cortisolo, agendo sulla velocità di secrezione del CRH ipotalamico. I recettori per il cortisolo sono trovati in molti tessuti del corpo e la loro concentrazione varia durante il giorno. Il ritmo circadiano segue il ciclo sonno-veglia, con il livello che aumenta durante la notte raggiungendo il massimo alla fine della fase di sonno (mattino), e il livello minimo alla fine del giorno (sera).

Azioni del cortisolo:

AZIONI METABOLICHE Determina aumento della glicemia, stimolando la gluconeogenesi epatica, inibendo la captazione di glucosio da parte di molti tessuti (ma non dell'encefalo), stimolando la degradazione proteica (soprattutto nel muscolo) e la lipolisi nel tessuto adiposo, con conseguente aumento di aminoacidi e acidi grassi liberi nel sangue.

AZIONI CARDIOVASCOLARI Il cortisolo deve essere presente in quantità adeguate per permettere alle catecolamine di indurre vasocostrizione e quindi per regolare la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Stimola la sintesi di eritropoietina e quindi un aumento di globuli rossi.

AZIONI ANTI-Infiammatorie e immunosoppressive. A concentrazioni più elevate di quelle fisiologiche, i glucocorticoidi inibiscono tutte le tappe della normale risposta infiammatoria, ed esercitano molteplici azioni inibitorie sulla risposta immunitaria complessiva.

RUOLO NELL'ADATTAMENTO ALLO STRESS Drastici aumenti della secrezione di cortisolo avvengono in risposta a tutti i tipi di situazioni stressanti: stimoli fisici (trauma, intervento chirurgico, temperature basse o elevate); stimoli chimici (squilibri acido-base, riduzione pO₂); stimoli fisiologici (esercizio fisico intenso, dolore); stimoli psichici o emozionali (ansia, paura, tristezza); stimoli sociali (conflitti personali, cambiamenti stile di vita).

AZIONE SUL SISTEMA RIPRODUTTIVO Il cortisolo diminuisce la funzione dell'asse riproduttivo a livello ipotalamico, ipofisari e gonadico. Il comportamento e la funzione riproduttiva sono ridotte in risposta allo stress.

AZIONE SULL'OSSO Esercita un effetto catabolico sul tessuto osseo causando degradazione netta della matrice ossea calcificata. Come risultato soggetti sottoposti alla terapia con cortisolo per lungo periodo sono maggiormente soggetti a fratture ossee.

AZIONE SUL RENE Inibisce la secrezione e l'azione dell'ADH. Aumenta la velocità di filtrazione glomerulare sia attraverso un aumento della gittata cardiaca che agendo direttamente sul rene.

AZIONE SUL TRATTO GASTROINTESTINALE Ha effetto trofico. In assenza di cortisolo la motilità del tratto GI diminuisce, la mucosa va incontro a degenerazione e la secrezione acida ed enzimatica

diminuiscono. Stimola l'appetito. La stimolazione della secrezione di acido e di pepsina da parte dello stomaco mediata dal cortisolo aumenta il rischio che si formano ulcere.

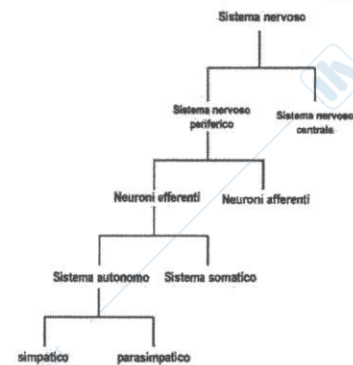
Patologie del cortisolo → - Tumore a livello surrenale che secrene autonomamente cortisolo: ipercortisolismo primario. - Tumore ipofisiario che secrene autonomamente ACTH- ipercortisolismo secondario. Malattia di Cushing- iperglicemia, catabolismo delle proteine della muscolatura, lipolisi, accumulo di grasso a livello del tronco e delle guance (faccia a luna piena). - Ipercortisolismo iatrogeno- si verifica in seguito a terapia con cortisolo per altre patologie.

Ormoni sessuali del surrene: In entrambi i sessi, la corticale del surrene produce piccole quantità sia di androgeni che di estrogeni. Tali ormoni vengono tuttavia prodotti in quantità molto più elevate dalle gonadi (testicoli e ovaie). L'unico ormone sessuale surrenalico che ha importanza biologica è l'androgeno deidroepiandrosterone (DHEA). Il DHEA surrenalico è soprafatto dal testosterone testicolare nei maschi, ma ha importanza fisiologica nelle femmine, che altrimenti sono prive di androgeni. Nelle femmine questo androgeno promuove lo scatto di crescita puberale e lo sviluppo e il mantenimento della pulsione sessuale femminile. Un aumento rapido della secrezione di DHEA comincia alla pubertà e raggiunge il massimo tra i 25 e i 30 anni, per rallentare poi gradualmente con l'età.

Suddivisione del sistema nervoso

L'Organizzazione di base del sistema simpatico e parasimpatico è costituita da: un neurone pregangliare e un neurone postgangliare. Le fibre pregangliari parasimpatiche e simpatiche rilasciano acetilcolina che agisce sui recettori nicotinici. Le fibre postgangliari parasimpatiche rilasciano acetilcolina, che agisce sui recettori muscarinici situati sugli organi effettori. Le fibre postgangliari del simpatico rilasciano noradrenalina e adrenalina (che agisce sui recettori α o β -adrenergici situati sugli organi effettori).

Midollare del surrene → La midollare del surrene è costituita da neuroni simpatici postgangliari modificati, che in questo caso non stimolano altre cellule bersaglio. I neuroni della midollare, in seguito a stimolazione da parte della fibra pregangliare, liberano il trasmettitore direttamente nella circolazione. Il trasmettitore 80% adrenalina e 20% noradrenalina. Esistono recettori adrenergici α_1 , α_2 , β_1 e β_2 , distribuiti in vari tessuti, e con diverse affinità per noradrenalina e adrenalina. Le azioni del simpatico e dell'adrenalina costituiscono una risposta di tipo "lotta o fuga", che prepara l'individuo a combattere un nemico o a fuggire da un pericolo. Risposta integrata allo stress: la risposta integrata allo stress coinvolge, oltre all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticale del surrene, anche l'attivazione del sistema nervoso simpatico (aumento attività cardiovascolare e respiratoria, etc.) che a sua volta stimola la midollare del surrene a produrre catecolamine. La concentrazione ematica di adrenalina può aumentare fino a 300 volte rispetto al livello normale. Anche altri sistemi ormonali intervengono nella risposta di stress (> glucagone, renina e ADH).



23/10/19

ORMONI (STORIA)

Gli ormoni sono sostanze prodotte dalle cellule endocrine che regolano a distanza l'attività di altre ghiandole oppure di organi.

La parola ormone risale all'intuizione di due fisiologi, Starling e Bayliss, intorno al 1902. All'epoca si stava studiando la regolazione della secrezione pancreatica; il fisiologo russo Pavlov scoprì il riflesso condizionato sui cani (secrezione salivare): notò che se cospargeva la lingua del cane con polvere di carne il cane cominciava a salivare. Questa salivazione, che era un riflesso naturale, poteva essere stimolata anche in un altro modo: se Pavlov suonava un campanello e poi somministrava al cane la carne, il cane cominciava a salivare prima ancora di iniziare a mangiare. Questo riflesso non innato Pavlov lo chiamò condizionato. In passato si discuteva sul fatto che la secrezione pancreatica potesse dipendere dal nervo vago, parte

