

SISTEMA CARDIO-CIRCOLATORIO

- Permette gli scambi rapidi tra tessuti
- Distretti capillari importanti sono: polmonare, epatico, renale e la barriera e.e.
- Necessità di mantenere un flusso costante di 5 L/minuto
- Il cuore è vascolarizzato dalle a. coronarie (cattiva perfusione→angina pectoris; necrosi di parte del tessuto→infarto)
- Distribuzione del sangue secondo necessità
- Le pressioni sistolica-diastolica base sono 120/80 mm/Hg; sopra e sotto ho iper-ipotensione
- Funzione termoregolatoria
- Convoglia gli scarti a fegato (bile) e reni

Il cuore

La gittata sistolica è la quantità di sangue pompata fuori dal cuore a ogni contrazione: poiché non può variare (sistema chiuso) tra cuore destro e sinistro, allora il ventricolo sinistro ha muscolatura spessa (pressione sistolica=120 a fronte di quella del piccolo circolo che è un sistema a bassa pressione, circa 20 mmHg).

La direzione del flusso è dovuta a due tipi di valvole: quelle atrioventricolari e quelle semilunari (a nido di rondine). Le prime sono chiuse dai muscoli papillari (ventricolari) durante la sistole e aperte dalla pressione del sangue e dal rilassamento muscolare in diastole. Le seconde sono chiuse dalla pressione della colonna di sangue nel comparto arterioso (sangue in uscita dal cuore, nell'arteria polmonare e nell'aorta).

Esistono due tipi di miocellule, le comuni e le specifiche. Le prime sono il 99% e hanno un potenziale di -85mV (potenziale di equilibrio del K^+), costituiscono un sincizio funzionale con GAP junctions e dischi intercalari (le prime per la comunicazione elettrica, i secondi per la fissità cellulare). Consumano circa l'80% dell'ossigeno che arriva con le coronarie per contrarsi.

Il meccanismo di contrazione è identico a quello del muscolo scheletrico (solo più lenta).

Il restante 1% sono cellule autoritmiche, con contrazione autonoma ma regolata da SNA.

In condizioni a riposo ci sono 60 battiti/minuto, con tono dettato dal parasimpatico (se si esclude quello i battiti salgono a 100). Il SNA invia fibre alle cellule del miocardio specifico, fibre che partono dai centri del bulbo cardioacceleratore e cardioinibitore (vicini a quelli per la respirazione).

Il potenziale d'azione cardiaco

Lo stimolo nasce nel nodo del seno atriale (NSA, pacemaker primario). Il PDA ha una caratteristica particolare: una lunga durata (300-450 ms). Lo stimolo innesca il PDA depolarizzando a -65mV

Presenta una fase rapida di depolarizzazione, una fase di plateau e una fase di ripolarizzazione.

- 1) ingresso di Na^+ a valanga ($145 > 12\text{ mmol/L}$ e carica - interna) fino a $+40\text{ mV}$ (overshoot di 1-2 ms, cui segue disattivazione dei canali per il sodio)
- 2) plateau: lento ingresso di ioni Ca^{2+} ($1,25\text{ mmol/L} > 0,1\text{ }\mu\text{mol/L}$, 10000 volte maggiore extra)
- 3) ripolarizzazione: il K^+ esce ($4 < 150\text{ mmol/L}$)

E' il punto 2, che porta a ingresso di calcio, a innescare la contrazione. Il plateau è mantenuto anche grazie a uscita di potassio (canali rapidi, mentre nel 3 sono coinvolti quelli lenti). I canali del calcio possono essere stimolati ad aprirsi più volte da adrenalina (surrenalica) e NA (SNS), con effetto inotropo positivo.

Il numero di canali per il sodio dipende dal pm prima dello stimolo: se si abbassa (es da -90 a -55), ad esempio per una iperkalemia, il PDA ha pendenza minore (fase 1), fino a inattivazione:

- a) se la membrana è depolarizzata c'è fase refrattaria assoluta: puoi stimolare quanto vuoi ma non inneschi PDA. Vi è una fase refrattaria relativa a pm intorno a -40 mV , in cui alti stimoli innescano l'eccitazione

- b) poiché la contrazione muscolare avviene in fase 2, e questa cade nella fase refrattaria assoluta, allora è impossibile la tetania (nel musc. sch. Invece il PDA dura 2-4 ms, cioè quanto la contrazione meccanica della fibra).

Si diceva della $[Ca^{2+}]_i$ quale più importante fattore nell'inotropia: essa passa da 10^{-7} a 10^{-5} (dipende dalle scorte e dalla $[Ca^{2+}]_e$ extracellulare). Bisogna notare il minor rilievo dei depositi sarcoplasmatici rispetto al musc. sch. (il cosiddetto rilascio di calcio-calcio indotto). In assenza di calcio dopo pochi battiti c'è arresto cardiaco, mentre un muscolo scheletrico può contrarsi più a lungo.

L'abbassamento della $[Ca^{2+}]_i$ avviene tramite una Ca^{2+} -ATPasi verso il RS, fenomeno mediato dal fosfolambano (che se P da PKA aumenta l'attività di riassunzione, come in caso di stimolazione β -adrenergica, da adrenalina e noradrenalina, con rilassamento più veloce).

Inoltre c'è trasporto all'esterno via antiporto $3Na^+/1Ca^{2+}$, alimentata dalla sodio-potassio-ATPasi. I glicosidi cardioattivi inibiscono quest'ultima e aumentando così la $[Ca^{2+}]_i$.

Adrenalina e noradrenalina, tramite recettori β_1 (e $G_s \rightarrow$ adenilato ciclasi \rightarrow PKA), determinano P e maggiore frequenza d'apertura dei canali per il calcio, mentre il parasimpatico, via acetilcolina, fa il contrario, inibendo la adenilato ciclasi via G_i .

Cellule autoritmiche e trasmissione stimolo

A livello dei nodi del seno atriale e atrioventricolare non ci sono canali rapidi del Na^+ , quindi la depolarizzazione spetta solo al Ca^{2+} . La depolarizzazione è quindi più lenta, con plateau più corto. Il potenziale di riposo è instabile, con spontanea depolarizzazione diastolica dovuta alla presenza di canali If (f=funny, funny income), che aprendosi fanno entrare cationi (Na^+), fino a un possibile valore di innesco del PDA. Sulla pendenza della depolarizzazione agisce il SNA e l'adrenalina surrenalica, determinando così la frequenza cardiaca (cronotropia):

- 1) il parasimpatico (nervo vago, Ach su recettori muscarinici): provoca maggiore permeabilità al K^+ , con iperpolarizzazione ed effetto cronotropo negativo. Inoltre ha effetto sul nodo AV, dromotropo negativo, ritardando ulteriormente la trasmissione
- 2) il simpatico (NA e A 95 a 5, in più A dal surrene): recettori β_1 , aumento permeabilità al K^+ ma anche al Na^+ e al Ca^{2+} (vedi sopra), con effetto cronotropo positivo. Effetto dromotropo+

La via di trasmissione: la contrazione deve essere simultanea. Il segnale iniziale è del nodo SA, mentre il nodo AV (pacemaker secondario) causa un ritardo di trasmissione agendo da selettore di frequenza. Le giunzioni comunicanti consentono coordinazione tra miociti comuni.

La frequenza varia da 70 a 200 battiti al minuto. Il nodo SA è localizzato nell'atrio destro, vicino all'immissione della vena cava superiore. L'eccitazione si propaga agli atri via gap junctions, con velocità di 0,3-0,6 m/s (simile a fibre amieliniche). Il seno AV trasmette l'eccitazione al fascio di His, ma lo fa con un ritardo (velocità 1/10 di quella atriale), a causa del ridotto diametro delle fibre. Due motivi principali:

- 1) impedire propagazione di impulsi anomali (fibrillazioni atriali), visto che tali alte frequenze arrivano al nodo AV e li trovano l'onda lenta, cioè anche il periodo refrattario
- 2) consente di ritardare la sistole ventricolare rispetto a quella atriale (tempo di riempimento diastolico dei ventricoli durante la sistole atriale sufficientemente lungo)

In seguito abbiamo nuovo aumento di velocità (His e Purkinje, fino a 4 m/s)

Dopo 210 ms tutto il miocardio è eccitato. Tale tempo ricade nei 300 ms del PDA, cioè nel periodo refrattario: non è possibile una nuova eccitazione da rientro.

Nota: i centri pacemaker sono organizzati in modo gerarchico, assume il comando quello a frequenza più elevata (70-40/50-25/40)

L'elettrocardiogramma

Due elettrodi applicati sulla superficie di una fibra in cui scorre un PDA si trovano, a un certo momento, nella condizione che uno misura il pm di una fibra già eccitata e l'altro di una fibra non ancora eccitata. Anche durante la ripolarizzazione è misurabile una $D(V)$, opposta alla precedente. Il potenziale, quindi, oscilla, con due fasi ben definite.

Se considero tutte le fibre insieme posso trovare un vettore medio di somma di tutti i vettori di ogni fibra, con la loro intensità e direzione e verso. Essendo noi in presenza di un dipolo, c'è anche un campo elettrico con delle linee isopotenziali.

Quale posizione per gli elettrodi? Classica è la derivazione secondo Einthoven, con siti di derivazione in corrispondenza delle braccia e del piede sinistro a costituire un triangolo equilatero.

Cosa misuro? Osservo oscillazioni di potenziale nel tempo, cioè l'eccitazione e ottengo un'onda con vari picchi (ecg):

- 1) Onda P: in alto, eccitazione atriale (dal nodo SA al miocardio atriale)
- 2) Intervallo PQ: trasmissione dal SA all'AV, che coinvolge poche fibre (non osservo $D(V)$)
- 3) Onda Q: eccitazione ventricolare, in basso (verso la base del cuore all'inizio)
- 4) Onda R: in alto, verso l'apice, coinvolge estese masse muscolari, quindi è molto visibile
- 5) Onda S: in basso, di nuovo verso la base (del ventricolo sinistro, ultima zona coinvolta)
- 6) Onda T: di ripolarizzazione, in alto, iniziando dall'apice e andando verso la base ed essendo però una ripolarizzazione (ventricolare, quella atriale cade durante il complesso QRS)

L'insieme di QRS costituisce la fase di depolarizzazione ventricolare.

Utilità del ecg: disturbi di origine e propagazione dell'eccitazione (non della contrazione).

- 1) Il ritmo cardiaco: posso calcolare la frequenza, dalla distanza fra onde R. Se questa è >80 si parla di tachicardia, se è <60 di bradicardia. Tachicardia da sforzo fisico ma anche da stato febbrile. Bradicardia nel cuore di atleti per aumentato effetto parasimpatico. Si noti che con la inspirazione il ritmo aumenta e con l'espiazione diminuisce
- 2) Le extrasistoli: battiti supplementari; a seconda della frequenza ho due situazioni diverse: in un caso di ritmo lento il battito extra è interpolato fra due normali battiti, mentre in caso di ritmo più veloce al battito extra segue una pausa compensatoria, poiché l'impulso del nodo SA cadrà poco dopo, cioè nel periodo refrattario assoluto determinato dall'extrasistole. Sull'ecg vedo il tutto come una variazione delle distanza tra onde P (minore)
- 3) Modalità di conduzione: tipici i blocchi AV, con variazioni dell'intervallo PQ. Esistono diversi tipi di blocco. Il I tipo è conseguenza di effetti dromotropi negativi negli atleti oppure di infezioni o intossicazioni da digitale. In tal caso $PQ > 200$ ms. Nel II tipo salta la trasmissione di alcune onde eccitatorie, nel III tipo il blocco è totale e atrio e ventricolo si contraggono ciascuno col suo ritmo intrinseco (ventricolo: 25-40 battiti/minuto)
- 4) Fibrillazione atriale: la frequenza del battito va da 220 a 600 battiti/minuto portando ad aritmia assoluta, poiché il nodo AV agisce da selettore di frequenza; nell'ecg onde P fuse
- 5) Fibrillazione ventricolare: nell'ecg appare come un'onda con oscillazioni grandi e regolari; conseguenze gravi, arresto circolatorio visto che il ventricolo non si svuota né si riempie a dovere; tipico in caso di folgorazione: la soluzione è la defibrillazione, cioè una scossa molto breve e forte che depolarizza tutto il cuore a seguito della quale il nodo SA torna a fare da pacemaker primario. Le cause proposte per la fibrillazione sono 2: attivazione di più centri d'automatismo in contemporanea oppure periodo refrattario più breve con rientro dell'eccitazione (circolo dell'eccitazione)
- 6) Infarto: ostruzione di una coronaria, arresto della perfusione. Nel tessuto ischemico manca energia e il pm s'abbassa. Se interessa una zona ampia successivamente il cuore avrà gittata cardiaca minore; pericolo d'aritmie per accumulo di K^+ extracel (depolarizzazione $> PDA$).

Nell'ecg: dopo breve tempo innalzamento tratto ST, poi sprofondamento di Q, che spesso rimane depresso per sempre; dopo un giorno ho inversione onda T (negativizzazione)

Le fasi dell'attività cardiaca, il ciclo cardiaco

Pressione, flusso, volume ventricolare vanno correlati tra loro.

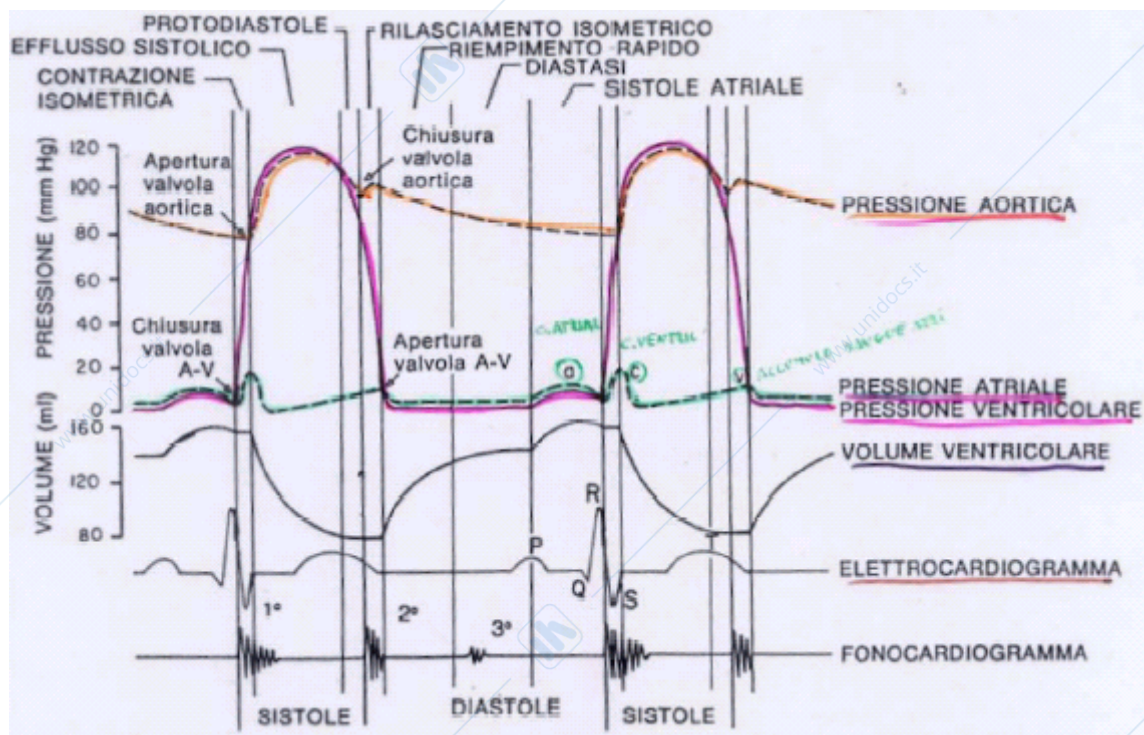
SISTOLE: TENSIONE+EIEZIONE

Abbiamo uno sviluppo di tensione in sistole ventricolare: le valvole av si chiudono per la pressione ventricolare, ma anche la valvola aortica è chiusa ($P_v < P_a$): c'è un aumento di pressione isovolumetrico finché $P_v = P_a = 80$ mmHg. Inizia la fase di eiezione, con aumento di pressione sia nel ventricolo che nell'aorta, fino a 120 mmHg. Il volume del ventricolo diminuisce di circa 70-80 ml, il volume d'eiezione, mentre in esso rimangono 40-65 ml (volume residuo). Il rapporto tra i due è la frazione d'eiezione (di solito varia tra 0.6 e 0.75). Questa fase (auxotonica) finisce quando la pressione aortica supera quella del ventricolo, con chiusura delle valvole semilunari.

DIASTOLE: RILASSAMENTO+RIEMPIMENTO

La fase dopo è quella di rilassamento isovolumetrico, fino a riapertura valvola mitrale, cosa che porta alla fase di riempimento. Il volume aumenta velocemente (80% volume d'eiezione nel primo terzo della fase), in modo da garantire riempimento corretto anche se la frequenza cardiaca aumenta (diastole più corta).

Pressione ed ecg: quando si apre la valvola aortica il miocardio ventricolare è completamente eccitato, però in fase d'eiezione la pressione aumenta, perché emesso il volume d'eiezione il ventricolo cambia geometria (raggio ↓ e parete ↑), cosicché seconda Laplace la pressione ↑.



Tutto il cuore:

- 1) Diastole totale: ingresso di sangue (80%) ai ventricoli in modo passivo (grazie anche al piano delle valvole che s'abbassa verso il diaframma in sistole ventricolare, determinando dilatazione atriale ed effetto risucchio dalle vene centrali: poi con dilatazione ventricolare il piano torna su con risucchio di sangue nei ventricoli in diastole totale)
- 2) Sistole atriale: il restante 20% passa: volume fine diastolico (EDV=135 ml)
- 3) Sistole totale

- 4) Sistole ventricolare: intanto gli atri si rilasciano e si riempiono; alla fine ho un volume fine sistolico (ESV=65 ml)

Toni cardiaci: durante l'attività cardiaca alla parete toracica arrivano vibrazioni percepibili con uno stetoscopio. I toni sono distinguibili dai soffi, d'origine patologica. Il 1° tono è durante la fase di tensione, il 2° con la chiusura delle valvole semilunari (tono valvolare, più acuto)

Diagramma di lavoro del cuore (Pressione contro Volume)

Correliamolo con 1-4 esposti sopra:

- 1= *aumento di volume* (pari a quello di eiezione): è la fase di riempimento (edv)
 2= *contrazione isovolumetrica* (tensione), *aumenta la pressione*, fino a 80 mmHg
 3= *aumento di pressione* fino a 120 mmHg ma anche *rilascio del volume* d'eiezione (esv)
 4= *rilascio isovolumetrico* (fino a pressione minore di quella atriale e apertura valvola mitrale)

Regolazione della capacità di pompa del cuore

Gittata= volume d'eiezione X frequenza (L/minuto, di solito 5, cioè tutto il sangue di una persona)

- 1) Meccanismo di Frank-Starling: lo sviluppo di tensione dipende dalla distensibilità passiva. La base ultrastrutturale è nei miofilamenti che si possono estendere prima di contrarsi fino ad un optimum (sono in gioco il numero di ponti trasversi actina-miosina e la sensibilità, lunghezza dipendente, della miosina per il Ca^{2+}). In caso di aumento di volume telodiastolico (EDV), aumenta la distensione passiva e quindi la forza di contrazione della successiva contrazione: il punto 1 nel diagramma di lavoro è più a destra (per un carico di volume, *preload*), quindi cambia anche il punto 2 e l'area del diagramma è maggiore (più lavoro!). La conseguenza finale è un aumento di volume di eiezione. Se invece ho un carico di pressione aortico, la valvola si apre dopo (*afterload*) e la gittata diminuisce, incrementando l'ESV. Però il battito dopo esso si somma al volume di riempimento e si torna alla condizione di prima (1 a destra). Riassumendo: *preload* (aumenta il volume di eiezione e la pressione aortica è fissa); *afterload* (il volume è invariato a fronte di una pressione aumentata). Questo fino a 170 mmHg. Il lavoro pressorio consuma di più. Il meccanismo di F-S serve a coordinare gittata e flusso venoso refluo, nonché a mantenere coordinati i due ventricoli (evitare maggiore gittata in uno dei due circoli!).
- 2) Il SNS: aumenta la forza di contrazione ($\uparrow Ca^{2+}$ a causa di P dei canali) e la velocità di rilassamento (rapido riassorbimento ioni calcio grazie a P del fosfolambano, il che favorisce lo riempimento diastolico in caso di aumento di frequenza). L'effetto inotropo positivo che ne consegue è abbinato a quello cronotropo consentendo aumento di gittata cardiaca. Solo oltre i 200 battiti/minuto lo riempimento è scadente e il volume d'eiezione diminuisce. Il sistema simpatico regola per lo più la gittata del cuore sotto sforzo.

Il cuore, come organo endocrino, produce il fattore natriuretico atriale: viene rilasciato in seguito a dilatazione (maggiore volume ematico), ha azione diuretica (emissione di sodio aumentata a livello renale).

Sistema circolatorio

Si basa su differenze di pressione. Il sangue è distribuito prevalentemente nel comparto venoso, dove si trova il 64%, poi nel sistema arterioso (13%), nella piccola circolazione (9%) nel cuore e nei capillari (7% ciascuno).

L'ossigeno arriva ai tessuti, quindi, per convezione e in piccola parte per diffusione. Del litro di ossigeno che si trova nei 5 litri di sangue, 0.25 litri sono utilizzati e 0.75 tornano al cuore. Solo il 25% dell'O₂ viene estratto, in condizioni di riposo. Sotto stress (da lavoro fisico) il fabbisogno aumenta di 10-20 volte: con esso la gittata cardiaca (fino a 25 litri/minuto) e la percentuale d'estrazione, che arriva al 75% (adattamento)

Altro compiti del circolatorio è il trasporto rapido di sostanze (energia termica, metaboliti, ormoni) teso all'omeostasi dell'organismo.

Volume ematico= 5 litri

Pressione arteriosa (iniziale) = 120 mmHg (max): sistema a alta pressione (100 mmHg nell'aorta)

Pressione venosa= 5 mmHg (grandi vene, finale): sistema a bassa pressione (include circ. polm.)

Mantenuti e regolati dalla gittata cardiaca e dalle resistenze periferiche (se ho lavoro da fare aumenta la gittata e diminuiscono le resistenze, in modo che la pressione sia invariata).

Il mantenimento della pressione costante è vantaggioso: variando la sola R posso ridistribuire i volumi ematici; garantisce la possibilità di fare scambi a livello capillare; consente di non dover sforzare troppo il cuore (cosa che avverrebbe con resistenze basse)

$$\Delta P = P_1 - P_2 = 100 - 3 = 97 \text{ mmHg} \quad F = \Delta P / R \text{ (Ohm)} \quad R = (8l\eta) / (\pi r^4)$$

(il valore 100 è una media tra 120 e 80, max e min sistolico/diastolico; questo valore dipende dal volume di eiezione e dalla resistenza periferica totale che fanno aumentare, rispettivamente, la pressione sistolica e diastolica nell'aorta). Per la misura della pressione vedi sotto. Valori di pressione sistolica oltre 140 o diastolica sopra 90 sono indice d'ipertensione.

$$\text{Legge di Poiseuille: } F = \Delta P \pi r^4 / 8l\eta$$

(il flusso è definito anche come volume passante in una certa sezione nell'unità di tempo)

$$F = \Delta P / R \text{ coincide con VGC (volume di gittata cardiaca, 5 L/min) = } (P_a - P_v) / R_{PT} \text{ (res.per.tot)}$$

Compliance: $\Delta V / \Delta P$ (dipende dal windkessel, quindi è maggiore nelle vene che nelle arterie): anche basse variazioni pressorie nel sistema venoso portano a elevati volumi ematici che sono immagazzinati. Dipende anche da variazioni di forma della sezione della vena: da ovale a circolare.

Sistema a alta pressione: ventricolo sinistro in sistole, aorta e collaterali (con sistema windkessel), arterie medie-piccole e arteriole (sistema di resistenza); riserva di pressione (scarsa dilatazione)

Sistema a bassa pressione: vene, circolazione polmonare, atri e ventricoli (in diastole); riserva di volume (si dilatano di più)

Microcircolazione: arteriole-capillari-venule e vasi linfatici (vasi di diffusione)

La regolazione del flusso concerne le arteriole e le piccole arterie, in quanto costituiscono gran parte della sezione totale ($F = V/A$). La regolazione è sia locale che del SNA. Esempi sono la termoregolazione e lo sforzo fisico (dislocazione sangue verso muscoli, vasocostrizione G.I.).

In ogni modo al cervello il flusso è costante. Il simpatico esercita la sua azione in ogni momento (stimolazione tonica a basse frequenze) che può essere regolata (in su e in giù).

Un altro fattore importante è l'effetto Bayliss: vale specie per arterie afferenti a rene, encefalo e sistema g.i.: è una risposta attiva alla dilatazione passiva, cioè a un aumento di pressione, che porta a contrazione e diminuzione del calibro del vaso (autoregolazione della perfusione)

La perfusione di un organo è legata alla densità di capillari al suo interno.

I vasi possono crescere (angiogenesi) in modo differenziale (ad esempio ad alte quote c'è crescita a livello della muscolatura scheletrica), a causa di fattori angiogenici ma anche di una diminuita irrorazione.

Come si misura la pressione? Con un manicotto dotato di una camera d'aria interna, applicato al braccio o alla gamba. Si immette aria fino a superare la pressione sistolica, poi si lascia sgonfiare. Mediante uno stetoscopio applicato distalmente si sentono rumori tipici: con pressione sotto la Ps c'è una pulsazione (durante i picchi sistolici il sangue ce la fa a giungere oltre il manicotto). Con pressione inferiore alla Pd i suoni scompaiono o si attenuano di molto. Questo è il metodo Riva-Rocci (RR)

Aspetti strutturali

- 1) l'endotelio: è una barriera regolabile (permeabilità selettiva); costituisce i capillari; produce fattori anti-coagulanti; regola il tono vasale locale (tramite endoteline e NO, vedi avanti); media l'adesione dei linfociti (diapedesi); gioca un ruolo nell'angiogenesi (VEGF) e nella cicatrizzazione delle ferite (VEGF, il cui ruolo è importante anche nei tumori)
- 2) la muscolatura liscia: possiede un tono, tramite il quale regola il calibro (r); questo tono esiste anche a riposo (tono miogeno basale); è particolarmente spessa nelle arterie medio-piccole e nelle arteriole (da 40 a 3-4 strati di fibrocellule muscolari lisce). Le arteriole in particolare diminuiscono di calibro molto più che le venule (\uparrow la R tramite \downarrow di r). Nel caso delle anastomosi artero-venose cutanee si arriva all'obliterazione completa (termoregolaz.)
- 3) fibre elastiche e collagene: servono a diffondere nutrimento per la parete (solo le arterie più grandi hanno i vasa vasorum) e a determinare le proprietà meccaniche (windkessel: le fibre elastiche sono abbondanti nelle grandi arterie dove consentono una dilatazione quando arriva il sangue, ma anche un ritorno elastico di propulsione)
- 4) Le arterie hanno in generale parete più spessa delle vene a causa della maggiore pressione che devono tollerare. La dilatabilità è invece proporzionale alle fibre elastiche, e in rapporto inverso alle fibre muscolari: i grandi vasi attenuano il "polso" pressorio e di flusso con meccanismi compensatori elastici (windkessel, effetto mantice)
- 5) Le vene hanno parete piuttosto sottili, con scarsa muscolatura liscia. Sfruttano per il ritorno all'atrio destro la ΔP e le valvole semilunari. Inoltre sfruttano il lavoro dei muscoli circostanti (di "spremitura") che facilitano il flusso, spesso contro gravità. Essendo più superficiali e avendo parete sottile possono sfiancarsi: vene varicose. La pressione venosa centrale, ossia nell'atrio destro (2-4 mmHg) varia a seconda del volume ematico e delle propulsività del ventricolo destro (se è alta forse c'è insufficienza cardiaca...)

Una visione d'insieme

Quindi, per riassumere, a livello delle arterie minori e delle arteriole (vasi di resistenza) abbiamo una caduta pressoria, tale per cui a livello dei capillari ammonta a circa 25 mmHg. A riposo e sotto sforzo cambia il VGC, aumentando e così irrorando di più i polmoni, ma anche la redistribuzione dello stesso, cioè la RPT, a favore del muscolo scheletrico e del cuore e a sfavore del g.i.

I vasi cambiano di calibro tramite risposte passive (effetto mantice) e attive (risposta miogena e regolazione simpatica): l'effetto windkessel rende i vasi dissimili da tubi rigidi (prop diretta tra

pressione e perfusione), poiché risponde con effetto contrario sia a \uparrow che a \downarrow della ΔP . Nel caso di rene, digerente ed encefalo poi c'è l'effetto bayliss (miogeno) che risponde a una ΔP con una contrazione attiva ($\uparrow R$), valida per pressioni comprese tra 80 e 180 mmHg nel rene (80/120 nell'encefalo).

I vasi posti a valle delle arteriole vedono una caduta pressoria con la costrizione delle arteriole, o un aumento di pressione con una loro dilatazione: cioè, oltre a variare la RPT, varia anche come essa è distribuita tra arterie, capillari e vene. La RPT regola la perfusione di un organo, la differente distribuzione regola lo scambio nei capillari (vedi oltre).

Il sangue ha anch'esso effetti importanti, per la sua η_{app} (viscosità apparente) variabile a seconda del flusso.

A un flusso rapido corrisponde una viscosità apparente minore e viceversa: a causa della formazione di aggregati eritrocitari (a pila di monete) il sangue diventa meno fluido.

Quindi c'è correlazione tra ematocrito e viscosità apparente: in caso di anemia la RPT è bassa, con minore afterload e sovraccarico per il cuore (maggiore gittata d'eiezione). Se l'ematocrito è alto la RPT aumenta e con essa il lavoro cardiaco. Se il cuore è quello di un atleta il cuore ce la fa e le prestazioni sono migliori.

Un ultimo aspetto riguarda il tipo di flusso: esiste un flusso laminare e uno turbolento (che è anche trasversale al flusso). Di solito è laminare, a meno di velocità di F molto elevate (fase d'eiezione, lungo l'arco aortico, per esempio)

L'andamento pulsante del flusso

La pressione e il flusso hanno, nel sistema arterioso, andamento pulsante (polso di pressione), che si smorza con l'aumentare della distanza dalle valvole aortiche. Questo significa anche che il sangue non si ferma mai, cosicché il ventricolo non deve accelerare tutto il volume sanguigno, ma solo il volume d'eiezione. Il lavoro d'accelerazione aumenta se diminuisce la distensibilità delle arterie.

Scambi a livello dei capillari, sangue-liquidi extracellulari (LEC)

Gli scambi avvengono in ragione di tre fattori:

- 1) differenze di pressione (idrostatica e osmotica, determinano filtrazione e riassorbimento)
- 2) differenze di concentrazione (i soluti possono essere idrofili e idrofobici: i primi sfruttano le fenestrate/pori e il trasporto paracellulare, le seconde l'intera superficie endoteliale)
- 3) mediante vacuoli (fagocitosi e pinocitosi)

Sono sostanze lipofile i gas respiratori (scambio passivo per diffusione semplice). In generale i trasporti attivi hanno un ruolo solo a livello delle barriere (ematoencefalica, ematourinaria, ematotesticolare).

La diffusione avviene in ragione di differenze di concentrazione, dell'area di diffusione, dello spessore e del coefficiente di diffusione (legge di Fick: $dn/dt = D A (C_i - C_o) / x$). Essendo la permeabilità per i gas, per il glucosio e gli elettroliti elevata, l'equilibrio di scambio si stabilisce e la quantità che passa è legata alla perfusione. I gas sono lipofili e sfruttano l'intero endotelio, il glucosio e altre piccole sostanze polari sfruttano le fenestrate e il trasporto paracellulare.

Le proteine più piccole (come l'albumina) passano con grande difficoltà mentre le altre non passano proprio. Si stabilisce quindi per esse una pressione oncologica (o colloidale-osmotica, π , 25 mmHg), che è diversa da quella osmotica (es glucosio) perché è essenzialmente fissa.

La filtrazione: alla pressione idrostatica, ΔP , che tende a far uscire l'acqua dal vaso, è contrapposta una pressione osmotica, dovuta alle proteine. L'acqua esce dai pori secondo la legge di Starling: $P_{eff} = \Delta P - \Delta \pi$ (interni ed esterni); per determinare il flusso devo aggiungere la superficie di scambio e la conducibilità della parete, riassunti nel coefficiente di filtrazione, K_f : $F = K_f (\Delta P - \Delta \pi)$
Ad esempio nel rene e nel intestino K_f è molto alto (l'endotelio è fenestrato!)

Nel primo tratto del letto capillare (quello arterioso) la P_{eff} è >0 e c'è filtrazione; poi la pressione idrostatica intracapillare diminuisce e si ha assorbimento nella parte venosa. Poiché il filtrato eccede l'assorbito del 10% risulta indispensabile il drenaggio linfatico, con un flusso di 3 L/die.

In ogni caso ad un aumento di perfusione corrisponde una autoregolazione, in quanto aumenta la pressione P_e e pure quella π_i . Se il flusso è troppo elevato il tessuto interstiziale cede, si ha accumulo di liquidi (edema). Gli edemi sono tipici delle sostanze vasodilatatrici che aumentano la permeabilità (istamina) oppure si originano per aumento della pressione venosa, ad esempio se si sta a lungo in piedi. Anche la cellulite è legata a malfunzionamento del sistema.

Linfatico: anche funzioni immunitarie, di trasporto dei lipidi dal g.i., di recupero delle proteine filtrate. Il flusso della linfa è promosso da: muscoli, cell. musc. lisce, arterie vicine.

Regolazione del circolatorio

I fattori controllabili per aggiustare la pressione arteriosa sono:

- 1) Il volume ematico
- 2) La gittata cardiaca
- 3) Le RPT
- 4) La distribuzione relativa del sangue (arterie-vene)

I meccanismi sono: neurogeno, ormonale sistemico, ormonale locale, miogeno

Il controllo è integrato con quelli per il controllo idrico-salino, della respirazione e della termoregolazione; sulla lunga durata ci sono anche processi di angiogenesi e di accrescimento della muscolatura cardiaca (ipertrofia)

Regolazione a breve termine della pressione arteriosa

Sfrutta i recettori di dilatazione dei vasi che mandano fibre afferenti al bulbo, a nuclei del SNA, che mandano fibre efferenti ai muscoli lisci della parete e al cuore. Hanno ruolo importante i baro- (o presso-) recettori carotidei e aortici. I primi sono a livello della biforcazione della carotide comune, i secondi a livello dell'arco aortico. Le terminazioni nervose libere sono nella tonaca media e avventizia e percepiscono la dilatazione traducendola in frequenze di impulsi. Essi hanno varie soglie di sensibilità, cosicché si reclutano recettori via via che la pressione aumenta (curva a S).

Le afferenze dei barocettori hanno effetto inibitorio sul SN simpatico, così se la pressione diminuisce esso si attiva e vasocostringe (\uparrow RPT) e aumenta la gittata (\uparrow frequenza e vol. eiezione).

I riflessi pressocettori influiscono su altre attività di controllo del SNA, come quella respiratoria, sulla motilità g.i., ed anche su attività del SNC più integrate (es stato di veglia).

In assenza del riflesso la pressione oscilla molto di più oltre che a incrementarsi il valor medio; il riflesso, in condizioni patologiche (ipertensione) è in grado di resettarsi a valori più alti.

Regolazione a medio-lungo termine della Pa

Risulta collegata alle variazioni di volume. A medio termine abbiamo l'azione del sistema renina, angiotensina, che sente un abbassamento di pressione arteriosa nell'arteriola afferente o di sodio nel tubulo distale e porta a vasocostrizione periferica. Il rene controlla la perdita di liquidi e quindi il volume extracellulare (organo emuntore): l'aldosterone porta a diminuire l'acqua eliminata, così come l'ADH. Il volume ematico così aumenta, come aumenta con l'assunzione di liquidi (sete): questa interazione tra pressione sanguigna e equilibrio idrico-salino, operata dal rene, è attiva sul lungo periodo; il volume ematico diminuisce anche per perdite passive, come il sudore, la respirazione e il contenuto d'acqua nelle feci. L'abbassamento di pressione incrementa il riassorbimento capillare, l'incremento l'opposto.

In caso di pressione alta per alcuni giorni, al contrario (per un volume ematico elevato), si ha la diuresi pressoria (vedi rene), che porta ad aumento dell'emissione di liquidi e alla normalizzazione della pressione. Infatti la gittata cardiaca diminuisce per un minor afflusso venoso.

Regolazione della perfusione

A riposo varia da organo a organo, sotto stress può variare di un massimo che varia anch'esso da organo a organo. Così il rene ha alta perfusione, ma scarsa riserva di perfusione, mentre il muscolo scheletrico, il cuore e la cute hanno alta riserva di perfusione (elevata variazione %).

I meccanismi di controllo:

- 1) fibre nervose: neuroni simpatici → NA → recettori α_1 = vasocostrizione (che dipende dalle condizioni locali perché gli ormoni tissutali regolano il rilascio di NA, la quale si autoregola legandosi a recettori α_2 presinaptici). Una innervazione parasimpatica generale dei vasi non esiste, tranne a livello di ghiandole salivari e sudoripare, organi genitali e vasi encefalici. L'effetto del simpatico è importante a livello di pelle, rene e g.i.
- 2) ormoni: sia locali che sistemici; l'adrenalina surrenalica agisce in prevalenza sul cuore, mentre sui vasi la sua azione dipende dalla concentrazione: a basse concentrazioni lega recettori β_2 , inducendo vasodilatazione; a alte concentrazioni si lega agli α_1 portando a vasocostrizione. Fattori locali sono prostaglandine e prostaciline (vasodil.) e i trombociti, il cui ruolo prevale nel controllo della coagulazione, più che della perfusione. L'endotelio sicuramente influisce sulla perfusione sintetizzando e rilasciando endotelina e NO: il monossido d'azoto si forma dalla degradazione dell'arginina, ha emivita breve e effetto dilatatorio. Anche l'emoglobina lega e rilascia NO, con continua azione rilassante sui vasi periferici.

Cooperazione di tali meccanismi:

- 1) iperemia funzionale: è quella di organi la cui perfusione varia grandemente (cuore, muscolo scheletrico, ghiandole); ne sono responsabili soprattutto fattori locali, che superano gli effetti opposti del sistema simpatico (che è attivo durante uno sforzo fisico). La vasodilatazione si trasmette in senso opposto al flusso, anche ai vasi arteriosi più grandi posti subito a monte, producendo l'aumento di perfusione (forse avviene tramite iperpolarizzazione trasmessa tramite gap junctions)
- 2) iperemia reattiva: dopo un ischemia (interruzione del flusso), dovuta a vasodilatazione per accumulo locale di metaboliti e per $\downarrow P_{O_2}$ tissutale

Regolazione del volume ematico

Il volume è per l'80% nel sistema a bassa pressione; esso può essere regolato in base al contenuto di plasma ematico e al volume del liquido extracellulare (regolazione del contenuto idrico, assunzione e emissione di liquidi) nonché in base al volume eritrocitario.

- 1) rapida variazione: es. un'emorragia, porta a $\downarrow Pa$, attivazione simpatico, costrizione arteriole e riassorbimento di liquidi dall'interstizio
- 2) medio-lungo termine: agiscono dispositivi ormonali, l'ADH viene liberato per $\downarrow Pa$ (ci sono sia osmocettori a livello dei neuroni supraottici, sia recettori di dilatazione negli atri del cuore) e porta a diminuzione della diuresi nonché a vasocostrizione periferica che redistribuisce il sangue verso il cuore. Inoltre il simpatico è attivo e i reni ricevono meno sangue per questo: ciò attiva l'app. iuxtagl. e innalza i livelli di angiotensina II nel sangue, con vasocostrizione e rilascio di aldosterone: questo $\uparrow Na^+$ nel sangue e con esso il volume. Infine il peptide natriuretico atriale diminuisce di livello: infatti è rilasciato in seguito a dilatazione atriale e ha effetto di potenziamento della filtrazione glomerulare e d'inibizione del riassorbimento di Na^+ . Tutti questi ormoni sono anche implicati nel controllo della sete
- 3) Un aspetto importante: non è il volume ematico in sé, ma lo stato di dilatazione del sistema a bassa pressione l'elemento di controllo più importante. Questo vuol dire che se si sta a letto per molto tempo, per una malattia, il volume ematico diminuisce in quanto il sangue tende a ristagnare di più in prossimità del cuore; idem per una insufficienza cardiaca destra

La posizione eretta

Si deve considerare la pressione idrostatica, che ha un piano d'indifferenza a livello del diaframma. Il piano è dove la pressione idrostatica è fissa anche se si varia posizione.

Se si passa da sdraiati a eretti, nei vasi sotto il piano la pressione aumenta, sopra diminuisce.

La compliance venosa elevata porta a una redistribuzione di volume nel comparto venoso, che interessa per lo più gli arti inferiori. Invece nel cranio la pressione diminuisce. Il sangue (0.5 l) che si sposta proviene per lo più dal volume ematico polmonare (tessuto a alta compliance).

Reazione dell'organismo: diminuisce il sangue venoso refluo e il volume d'eiezione, quindi la pressione arteriosa. I pressocettori per la minor dilatazione attivano il simpatico con effetti sulla frequenza e la RPT. Questa si chiama risposta ortostatica all'ipotensione (passiva).

In effetti quando uno si alza in piedi attiva comunque il simpatico con contrazione muscolare.

La temperatura gioca un ruolo importante, se $\uparrow T$ aumenta anche la compliance delle vene, fino a superare il range di variazione di volume gestibile (collasso ortostatico, con perdita di coscienza per ridotto volume ematico all'encefalo).

Perché non si formano edemi quando ci si alza? Per la risposta miogena delle arteriole che mantiene così la pressione capillare costante e con essa la filtrazione, a fronte di un aumento di pressione del comparto venoso (in pratica aumenta la pressione idrostatica ma diminuisce quella idrodinamica). Inoltre agiscono i muscoli scheletrici, favorendo con la loro contrazione il ritorno venoso al cuore. Se questi meccanismi funzionano male ho vene varicose e edemi (gonfiore dei piedi).

Integrazione con altri sistemi

Respirazione

Se $\downarrow P_{O_2}$ si attivano i chemocettori delle arterie (glomero carotideo e aortico), che mandano afferenze al centro respiratorio bulbare, con successivo aumento di ventilazione, ma anche di gittata cardiaca.

Temperatura

I termocettori cutanei e dei vasi mandano afferenze all'ipotalamo, che attiva il simpatico o il parasimpatico (centri del raffreddamento e del riscaldamento), con vasocostrizione o vasodilatazione cutanea (anastomosi arterovenose e circolazione nelle papille dermiche). A livello centrale il cuore è messo a dura prova dal caldo, poiché c'è trasferimento di volume alla cute e abbassamento della RPT (vasodilatazione, non bilanciabile con vasocostrizione intestinale). Quindi aumenta la frequenza e il volume di eiezione (gittata a 15 l/minuto).

Centri di controllo corticali

- 1) risposta mordi-fuggi: attivazione recettori adrenergici, $\uparrow O_2$ al muscolo tramite redistribuzione della perfusione
- 2) riflesso vaso-vagale: arrossire/svenire per emozioni, media l'ipotalamo tramite vasodilatazione parasimpatica ($\downarrow Pa$)

Sistema circolatorio polmonare

$P_s=20$; $P_d=7$ mmHg: è a bassa pressione.

Presenta una bassa resistenza al flusso, con vasi a parete sottile e scarsamente muniti di fibrocellule muscolari lisce. I vasi hanno elevata distensibilità perché circondati da strutture che danno loro scarso sostegno meccanico. Perciò la P trasmurale subisce molte influenze dallo spazio alveolare: la resistenza e il volume ematico sono dipendenti fortemente dalla ventilazione. Durante una

inspirazione la capacità del sistema vasale intratoracico aumenta (diminuisce la pressione pleurica), con maggiore preload e minore afterload e aumento del volume d'eiezione del ventricolo destro, ma non del sinistro: ciò immette un volume maggiore di sangue nei vasi polmonari. Questi effetti sono rilevanti sotto respirazione forzata.

Per quanto riguarda l'idrostatica: in posizione eretta il polmone non è perfuso in modo uguale.

Ci sono tre zone, l'apice (dove i vasi sono collassati perché la $P_{alveolare} > P_{arteriosa}$, tranne che durante la sistole), la zona II (dove la $P_a > P_{alv} > P_{ven}$, cosicché la perfusione dipende dalle prime due) e la base (dove la $P_a > P_{ven} > P_{alv}$, cosicché tutti i vasi sono dilatati e la perfusione dipende dalla differenza di pressione arterovenosa). In caso di lavoro fisico la P_a aumenta cosicché la zona II s'espande e la zona I (apice) scompare (maggiore perfusione = maggiore scambio).

Le regolazioni dei vasi sono per lo più dipendenti in modo passivo dalla pressione.

Benchè la superficie di scambio sia elevata (fino a 100 m^2) essa è minore di quella periferica (solo il 10%): però nel polmone i capillari e gli alveoli sono attaccati uno all'altro, colle membrane basali fuse (basso tragitto di diffusione: $1 \mu\text{m}$ a fronte dei 20-80 periferici).

Il mantenimento dell'equilibrio di filtrazione è qui molto importante per evitare accumuli di liquidi interstiziali (edemi polmonari) che rallentano la diffusione.

LA RESPIRAZIONE

Sono in gioco, negli scambi respiratori, ventilazione, diffusione e perfusione.

Per quanto riguarda il circolatorio: gittata e capacità di trasporto del sangue dell' O_2 e CO_2

Per quanto riguarda la respirazione: perfusione, diffusione e metabolismo (consumo di O_2).

La respirazione esterna è lo scambio gassoso polmonare, quella interna è la resp. tissutale.

- Superficie di contatto aria-sangue estesa (arborizzazione di trachea e arterie polmonari)
- Cavità orale, vie nasali, faringe, laringe, trachea e bronchi: spazio morto anatomico (150 ml) con funzione di trasporto (vie aeree superiori), preriscaldamento, umidificazione e purificazione dell'aria inspirata
- Superficie di scambio mantenuta umida (satura), per ottimizzare lo scambio, tramite cellule dell'epitelio respiratorio ciliato delle vie aeree secernenti una soluzione salina; ci sono poi ghiandole mucose (uni e pluricellulari) per la purificazione: le ciglia muovono il muco verso il digerente e la cavità orale; a livello degli alveoli il tutto è sostituito da macrofagi (cellule della polvere) mentre l'epitelio è formato da pneumociti di I e II tipo; a livello del naso una funzione purificatoria è assolta dalle vibrisse
- Barriera sottile a livello degli alveoli (3 litri di capacità a riposo): pneumociti di I tipo
- I pneumociti di II tipo producono un tensioattivo (surfactante) che impedisce agli alveoli di collassare (espirazione) o di espandersi troppo (inspirazione); inoltre eguaglia la pressione in alveoli di raggio diverso: secondo Laplace $P = 2T/R$; negli alveoli più piccoli sarebbe maggiore creando movimenti dell'aria da zone a alta P a zone a bassa P.
- Fibre elastiche avvolgono ogni alveolo; se sono scarse si ha un enfisema polmonare con problemi di espirazione per scadente ritorno elastico.
- Possibilità di espansione/contrazione che creano variazioni di volume e quindi di pressione: contrazione muscoli intercostali interni e del diaframma = espansione gabbia toracica; presenza delle pleure e del liquido pleurico = mantiene espanso il polmone tramite una pressione negativa che si crea durante lo sviluppo embrionale, poiché la pleura esterna s'ingrandisce più velocemente dell'interna (che viene tirata). Sono -3 mmHg rispetto a quella atmosferica e se vengono a mancare s'origina uno pneumotorace.
- A livello della trachea: anelli cartilaginei; a livello dei bronchi: placche; poi scompaiono e si sviluppa una muscolatura a spirale che consente regolazione del calibro dei bronchi
- La laringe è l'organo della fonazione
- Il polmone produce l'ACE che converte l'angiotensina I in angiotensina II
- Il polmone è implicato nel mantenimento del pH plasmatico (avanti)

La fisica dei gas

$$PV=nRT$$

Pressione totale= somma delle pressioni parziali di ciascun gas in miscela

$$P_x V = n_x RT$$

Per la P_{H_2O} non vale l'equazione dei gas perfetti quindi va sottratta alla P_{tot} : l'aria che arriva ai polmoni è sempre satura di vapor acqueo ($P_{H_2O}=47$ mmHg): condizioni BTSP (37 °C, P_{atm}), ossia body temperature pressure saturated.

Gas aria: 70% N, 21% O₂, 0-3% di vapor acqueo, 0,03% CO₂

$P_{atm}=760$ mmHg=100 KPa; risente di T, altitudine (dimezza ogni 5,5 Km) e % di vapor acqueo

$P_{gas}= P_{atm}$ (%gas) [pressione parziale]

Gas disciolto in un liquido: legge di Henry: $C_x = \alpha_x P_x$,

laddove α è il coeff di solubilità (temperatura, natura del gas, natura del liquido)

α ossigeno a 37 °C nel plasma=0,21 l

α_{CO_2} a 37 °C nel plasma=5,06

La CO₂ è 20 volte più solubile dell'ossigeno, deve intervenire l'emoglobina/mioglobina a mantenere bassissima la C_x dell'O₂ in modo che continui il passaggio aria→sangue.

La CO₂ circola come bicarbonato o come carbammato

Ciò che varia nella legge di Henry è la P_x di un gas, all'interno dell'organismo (dove la temperatura è mantenuta costante).

Distinguiamo una

- 1) respirazione a riposo: 12-20 atti al minuto, con inspirazione attiva (diaframmatica profonda e costale superficiale) e espirazione passiva (ritorno elastico). Il diaframma si appiattisce.
- 2) respirazione forzata: 30-40 atti al minuto, sia inspirazione che espirazione attive, con reclutamento di ulteriori muscoli toracici e addominali (addominali nell'espirazione)

I volumi polmonari e volumi correnti

Volume polmonare: volume di aria nei polmoni, circa 3 litri a riposo a termine dell'espirazione

Volume corrente: volume d'aria inspirata/espirata

Se c'è necessità è possibile mobilizzare parte del volume polmonare ma rimane sempre una certa quantità d'aria nei polmoni.

Con lo spirometro (respiri l'aria di una campana collegata a una penna con una carrucola, così se la campana s'abbassa, inspirando, la penna si alza e viceversa) valuto vari volumi correnti:

- 1) volume corrente: V_t , circa 0,5 litri
- 2) volume di riserva espiratoria, VRE, che si può espirare dopo il V_t (1,5 litro)
- 3) volume di riserva inspiratoria, VRI, che si può inspirare dopo il V_t (2,5-3,5 litri)
- 4) Capacità vitale (CV): $VRI+V_t+VRE$
- 5) V_t+VRI =capacità inspiratoria (3-4 litri)

Lo spirometro mi da una misura della compliance polmonare ($\Delta V/\Delta P_{tm}$, distensibilità dovuta all'elastina): nell'adulto questa diminuisce con aumento del volume residuo (diminuita elasticità e retrazione elastica).

Invece collo spirometro non posso valutare il volume residuo, VR, che vale circa 1,5 litri e il volume morto (150 ml)

Grazie al VR definisco

- 1) CFR (capacità funzionale residua): $VR+VRE$ (che poi è il volume a riposo, circa 3 litri)
- 2) CPT (capacità polmonare totale): $CV+VR$

Variazioni di compliance:

↑ in caso di enfisema, con scarso ritorno elastico che crea problemi d'espiazione

↓ in caso di patologie restrittive, con diminuzione della superficie aria-sangue, come in caso di cicatrici da polmoniti o di diminuzione di surfactante (tipica dei bambini prematuri), o ancora di fibrosi reattiva da corpo estraneo; i polmoni sono rigidi ed è difficile l'inspirazione

Meccanica respiratoria

Si è detto che la compliance è $\Delta V/\Delta P_{tm}$. La ΔP_{tm} è $P_{int}-P_{ext}$. La pressione nel polmone è la pressione alveolare, quella esterna sul polmone è quella pleurica. Poi all'esterno del torace abbiamo una pressione barometrica (atmosferica). Lo 0 è definito in base alla P_b . La distensibilità del polmone è passiva (elastina), quella della gabbia toracica dipende dai muscoli intercostali e dal diaframma: in condizioni di riposo respiratorio (muscoli respiratori rilassati) è 0 e la P_{pl} è -3 mmHg (negativa). Il polmone è espanso e aderisce alla gabbia toracica per il liquido pleurico: altrimenti le forze sarebbero di contrazione del polmone (retrazione) e dilatazione della gabbia toracica. Se l'adesione viene meno perché aria entra nella cavità pleurica si verifica uno pneumotorace e polmone e torace si separano con collasso polmonare.

L'elasticità polmonare è dovuta a

- 1) fibre elastiche disposte in un reticolo
- 2) presenza del tensioattivo alveolare (diminuisce la tensione: $P_{tm}=2T/r$, specie a livello degli alveoli più piccoli che per l'alta forza di retrazione dovuta a r piccolo potrebbero collassare)
- 3) ancoraggio di ogni alveolo al tessuto circostante: un alveolo non collassa per la retrazione di quelli adiacenti; risulta importante anche per mantenere pervi i bronchioli: nel polmone "floscio", ad esempio per enfisema, si ha collasso bronchiale

forza statica della muscolatura respiratoria

Se si prova a espirare a vie respiratorie chiuse si può, da riposo, arrivare a 15 kPa (maggiore se prima si aveva inspirato, minore se prima si aveva espirato): è una misura della forza della muscolatura espiratoria.

Nel caso di sforzo massimo di inspirazione a vie chiuse si arriva a -10 kPa (pressioni più negative se prima si aveva espirato). Questo ci dice che con lo snorkel non si va oltre 1 metro di profondità, visto che c'è un ΔP di 10 kPa: l'apparato polmonare inspira alla pressione superficiale ma è costretto (pressione toracica) a 10 kPa e i muscoli inspiratori non ce la fanno.

Le resistenze delle vie respiratorie

Al momento dell'inspirazione la pressione del cavo orale deve essere maggiore di quella alveolare, e nell'espirazione viceversa, cosa che si raggiunge con variazioni di volume ($PV=K$).

La resistenza è il rapporto $\Delta P/\text{flusso}$ (ventilazione), in analogia colla legge di Ohm. La resistenza è localizzata prevalentemente a livello delle vie aeree superiori, poiché la sezione trasversale complessiva delle vie interne ne compensa il ridotto calibro. Nelle vie interne è concentrata invece la compliance.

Regolazione della resistenza:

- 1) all'aumentare del volume polmonare la resistenza diminuisce a causa della trazione elastica
- 2) la resistenza è regolata anche in modo attivo dal SNA: il parasimpatico l'aumenta, il simpatico e l'adrenalina surrenalica la diminuiscono (via recettori β_2)
- 3) anche l'istamina regola la R, portando a broncocostrizione
- 4) ostruzione fisica delle vie aeree superiori, enfisemi, edemi, tumori
- 5) $\downarrow P_{CO_2}$ porta a broncocostrizione che insieme alla vasocostrizione ipossica migliora la distribuzione dell'ossigeno (quel che c'è...)

La respirazione forzata

Una persona sana può espirare in un secondo l'80% della CV. Il soggetto espire il più profondamente possibile (fino al VR) poi inspira profondamente (CPT) e infine espira rapidamente e profondamente: quest'ultima è una espirazione forzata, possibile finché la pressione pleurica diventa positiva comprimendo i condotti aerei minori (compressione dinamica, assente nella respirazione tranquilla a causa della retrazione polmonare).

La perfusione polmonare, la ventilazione e lo scambio gassoso

Circolazione polmonare: 0.5 litri; flusso= 5 litri/minuto

Pa=25 mmHg

Pv=8 mmHg

Resistenza molto bassa (effetti passivi, i vasi si dilatano; l'unico meccanismo attivo dimostrato è la vasocostrizione ipossica, che riguarda i vasi che irrorano l'alveolo dove cade la P_{O_2} : questo effetto è opposto a quello del grande circolo, dove l'ipossia porta a vasodilatazione)

A causa della bassa pressione, mancando un sistema di vasi che determinano la resistenza, la corrente dipende da fattori idrostatici e dalle pressioni perivascolari.

I vasi sono divisi in:

- 1) extrapolmonari: di dimensioni maggiori e soggetti a dilatazione dalla pressione pleurica
- 2) i rami vasali che accompagnano i bronchi: subiscono trazione elastica
- 3) i capillari perialveolari: su cui agisce solo la pressione alveolare

Ventilazione

Viene definita: $V = V_t f_r$ (V_t : volume corrente; f_r : frequenza respiratoria)

La ventilazione dipende dalla composizione dell'aria inspirata; inoltre non è direttamente coinvolta nello scambio gassoso perché esiste lo spazio morto (150 ml): per avere la ventilazione alveolare questo deve essere sottratto (prima agli alveoli arriva quello, poi aria fresca in misura di $V_t - V_d$, il restante V_t rimane nello spazio morto). Il gas che arriva agli alveoli (gas alveolare) è coinvolto negli scambi gassosi: durante l'espirazione esso si mescola con quello dello spazio morto (rimescolamento): il gas espirato è un misto del V_d (fresco) e del $V_t - V_d$ (alveolare).

Tanto più elevata è la ventilazione quanto più "fresco" è il gas alveolare, cioè simile all'aria inspirata: il volume corrente varia con il tipo di respirazione: a riposo è 0,5 litri, in una respirazione veloce ma poco profonda 0,3 litri, in una respirazione lenta e profonda 0,75 litri. Questo è rilevante sulla ventilazione alveolare, benché magari quella polmonare sia simile. Infatti

- 1) ventilazione polmonare= frequenza X volume corrente
- 2) ventilazione alveolare= frequenza X $V_c - V_d$

Essendo V_d costante, ogni incremento di frequenza migliora la ventilazione dello spazio morto, a discapito di quella alveolare, cioè dell'ossigenazione e con aumento della Pa di CO_2 (esempio quando si ansima). L'iper ventilazione alveolare la si ottiene con una respirazione profonda e lenta.

Tipi di ventilazione:

- 1) eupnea: a riposo
- 2) iperpnea: \uparrow frequenza in risposta a \uparrow metabolismo (sforzo fisico)
- 3) tachipnea: respirazione rapida ma poco profonda (ansimo)
- 4) dispnea: respirazione difficoltosa, "fame d'aria" (sforzi fisici intensi e patologie varie: un esempio è il diabete di tipo I, in cui l'acidità del sangue porta a $\uparrow Pa$ di CO_2)
- 5) apnea: interruzione della respirazione

Riguardo la ventilazione:

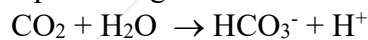
- 1) normoventilazione: ventilazione alveolare normale, $P_{CO_2}=40$ mmHg
- 2) iperventilazione: ventilazione alveolare incrementata, $P_{CO_2}<40$ mmHg
- 3) ipoventilazione: ventilazione alveolare abbassata, $P_{CO_2}>40$ mmHg

Scambio gassoso

Nel sangue l'O₂ passa grazie a una differenza di pressione (100>40), alla elevata area di scambio, al limitato spessore delle membrane e della loro liposolubilità. Nel sangue diffonde e si lega subito all'Hb, viene trasportato in periferia dove si dissocia e diffonde fuori dai capillari (100>40--)

Per il 98% l'ossigeno è legato all'Hb (HbO₂), per il 2% disciolto.

La CO₂ è per il 20% legata all'Hb, per il 10% disciolta e per il 70% presente come HCO₃⁻: questa si forma in periferia grazie all'anidrasi carbonica, all'interno del globulo rosso:



Il bicarbonato è pompato fuori da un antiporto col Cl⁻; a livello alveolare avviene il contrario e la CO₂ diffonde in virtù di un gradiente di pressione (46>40 mmHg, fino all'equilibrio, cosicché in periferia il sangue s'arricchisce di CO₂: ++46>40)

A livello alveolare serve circa 1 secondo per l'uguagliamento delle pressioni.

Il consumo a riposo di O₂ è di 0,3 litri/minuto: senza Hb non sarebbe sostenibile (max 3 ml di O₂ per litro di sangue!). Invece con l'Hb arriviamo a 1 litro/minuto (3+197, X5). Lega 4 O₂ al massimo, in modo cooperativo (allosterismo), ai suoi 4 Fe²⁺ (nei gruppi eme).

In carenza di O₂:

- 1) altitudine
- 2) ipoventilazione
- 3) edemi
- 4) insufficienza ventricolare destra

l'Hb riesce comunque a mantenere la minima richiesta, pur essendo meno saturata.

L'entità di midollo che produce globuli rossi varia durante la vita; l'eritropoietina stimola la maturazione della linea eritrocitaria: ad esempio in quota questo aumento fa parte dell'adattamento (acclimatazione).

Fattori che determinano il legame dell'O₂ all'Hb (deossi→ossiHb):

- 1) P_{O₂} arteriosa, che dipende da quella alveolare e dall'efficienza dello scambio (diffusione)
- 2) Numero siti di legame disponibili: quantità di globuli rossi e presenza di Hb normale
- 3) Modificazioni del pH, della T, della P_{CO₂}
- 4) Presenza di composti che si legano all'Hb con >affinità dell'O₂, come il CO e l'NO

Hb mutante, Hb fetale, pH, T, effetto Bohr, etc tranne meccanismo molecolare: vedi Biochimica
Anemia perniciosa: manca il fattore intrinseco prodotto dallo stomaco, che lega e trasporta la vitamina B12, importante nella biosintesi del gruppo eme.

La bilirubina: deriva dalla demolizione del gruppo eme.

Il ferro della dieta viene assorbito nell'intestino, lega nel sangue la transferrina e viene convogliato al midollo osseo; il ferro in eccesso viene immagazzinato nel fegato legato alla ferritina.

In seguito alla distruzione degli eritrociti invecchiati (fegato e milza) l'eme viene distaccato dall'emoglobina, l'anello viene aperto (biliverdina) e infine si forma la bilirubina, che circola nel sangue legata all'albumina, fino a giungere al fegato (questa bilirubina è detta "libera"). Nel fegato viene "coniugata", dall'UDP glucoronil trasferasi, e si formano mono- e diglucoronidi che sono secreti nella bile. Nel lume intestinale la bilirubina viene deconiugata per opera di batteri, in parte riassorbita (15%, nel circolo enteroepatico) e in parte trasformata in urobilinogeno e stercobilinogeno, che vengono infine ossidati a urobilina e stercobilina che colorano le feci (83%). Un 2% di urobilinogeno finisce nel circolo sistemico e infine l'urina, cui dà colore.

La regolazione della respirazione

Esistono specifici neuroni nel bulbo per il controllo del ritmo respiratorio, che ricevono varie afferenze nervose. In particolare sono note quelle di meccanocettori sensibili alla dilatazione e dei chemiocettori nella parete delle arterie e in sede centrale.

Esistono neuroni inspiratori ed espiratori, localizzati in nuclei attigui. Nel complesso si parla di centro ritmogenerico (o centro respiratorio, CR). Questi neuroni mandano efferenze ai motoneuroni spinali che controllano la muscolatura respiratoria.

Nella respirazione passiva si ha attivazione del centro inspiratorio (DR4, dorsale), con contrazione dei muscoli inspiratori (2 secondi). Poi il CR s'inattiva e segue la respirazione passiva (3 secondi).

Nella respirazione forzata DR4 inattiva il centro espiratorio (VR4, ventrale), con anche quindi il rilassamento dei muscoli espiratori. Il tempo d'inspirazione aumenta (diventa pari a quello d'espirazione). Dopo si attiva il VR4 e si rilassano i muscoli inspiratori e si contraggono gli espiratori. Il VR4 è quindi coinvolto solo nella respirazione forzata.

Controllo nell'ambito dei meccanismi a feed-back:

- 1) i meccanocettori (riflesso di Hering-Breuer): sentono la dilatazione della trachea e dei bronchi e mandano afferenze ai neuroni del CR. Fondamentale a riposo. La dilatazione inibisce l'attività contrattile del diaframma, la costrizione l'inverso. La denervazione a carico del vago elimina l'effetto.
- 2) Chemiocettori: le variazioni di P_a di O_2 e CO_2 , e quelle del pH, variano la respirazione. Vale anche il contrario: il circuito è chiuso a retroazione e tende a contrastare le variazioni delle pressioni arteriose dei gas e anche a ristabilire l'equilibrio acido-base. I chemocettori mandano segnali al CR, che sentono le variazioni (mediante un confronto con il riferimento). I chemocettori si trovano in periferia (glomuli dell'arco aortico e dei seni carotidi) ma anche a livello centrale (centri pneumotassico e apneustico nel bulbo, che ricevono afferenze anche dalla corteccia, dal talamo e dal sistema limbico).
 - L'effetto CO_2 : aumenta lui e aumenta la ventilazione (fino a 8-10 volte)
 - L'effetto H^+ : se il pH s'abbassa sotto il valore normale (7.4) aumenta la ventilazione altrimenti diminuisce. L'aumento è modesto se la fonte di H^+ è esterno o metabolico, visto che con la ventilazione aumenta la P_{CO_2} arteriosa (ipocapnia)
 - L'effetto dell' O_2 : un impoverimento causa aumento della ventilazione, ma solo un marcato decremento ha effetti significativi.

Quale dei tre è più rilevante? Al 75% conta la P_a di CO_2 , il cui aumento causa un aumento di bicarbonato che stimola i chemocettori periferici; la pressione è aumentata anche nel liquido cerebrospinale (CFS), poiché la CO_2 bassa la barriera e.e. Lì agisce sui recettori centrali nel bulbo; in ogni caso s'attivano i DR4 e VR4. Al 25% circa conta la P_a di O_2 , la cui diminuzione causa attivazione dei chemocettori periferici (non centrali). L'aumento di ventilazione porta a diminuzione di CO_2 e aumento di O_2 (feedback negativo). Se la P_a di CO_2 è elevata in modo cronico il sistema tende a disattivarsi e assume rilevanza la P_a di O_2

L'ipossia non solo è scarsamente efficace sul controllo, ma provoca pure euforia ipossica, limitando la percezione del pericolo da parte della persona.

Stimoli non feedback

Sono stimoli che partono da cervello, cervelletto e ipotalamo. Ad esempio stimoli termici arrivano all'ipotalamo che manda afferenze ai CR. Anche lo stato emotivo e numerosi ormoni (adrenalina e progesterone, per esempio). Infine c'è il controllo volontario (aree ancora non note della neocortex), come durante il canto o la tosse consapevole: questi stimoli percorrono le vie piramidali.

Durante il lavoro fisico: nella iperpernea da lavoro contano poco i chemocettori perché le P_a di O_2 e di CO_2 vengono mantenute sotto controllo. E' probabile un'innervazione della neocortex ai CR.

L'acido lattico causa inoltre \downarrow pH con \uparrow ventilazione

La respirazione in condizioni insolite

- 1) altitudine: diminuisce la pressione totale, quindi proporzionalmente tutte le parziali; l'ipossia arteriosa stimola i chemorecettori periferici, con iperventilazione che porta a alcalosi respiratoria ($\downarrow Pa$ di CO_2), con aumento del pH: c'è competizione tra accelerazione ipossica e rallentamento ipocapnico. A lungo termine l'alcalosi è compensata da maggior escrezione renale di HCO_3^- che rimuove il freno alla respirazione. Inoltre, per l'eritropoietina, si assiste a poliglobulia. Se si va ad altitudine troppo elevate ci sono disturbi neuronali (sensibili all'ipossia) anche per diminuita irrorazione encefalica
- 2) immersione: aumento di pressione di 100 kPa ogni 10 metri di acqua, con effetto di compressione e decompressione, che possono portare a dilatazione eccessiva dei polmoni. Per quanto riguarda lo snorkel: vedi sopra, meccanica respiratoria; riassumendo la differenza di pressione (superficie-1 metro di profondità) impedisce la dilatazione del polmone e inoltre comprime i vasi venosi: diminuisce il sangue refluo e con esso la gittata e la Pa con rischio di svenimento.

Per quanto riguarda le bombole: in esse il gas è compresso e ci sono sistemi che regolano la pressione con quella idrostatica (profondità). I rischi sono legati all'avvelenamento da O_2 , alla anestesia da gas inerte e alla sindrome da decompressione:

- avvelenamento da O_2 : a elevate profondità la pressione parziale di O_2 è molto elevata, con effetti tossici a livello alveolare e convulsioni; pertanto man mano che si va giù l'ossigeno è in parte sostituito da gas inerti, creando la premessa per il secondo tipo di rischio
 - L'azoto a elevate concentrazioni porta a uno stato di euforia e di diminuita coordinazione motoria, fino al coma.
 - Embolia: con l'aumento di pressione i tessuti s'arricchiscono d'azoto (specie l'adiposo), che durante l'emersione viene liberato; nei LEC si sviluppano bolle che portano a dolori articolari e a insufficienza respiratoria (nel circolo polmonare); nel SNC si ha sordità, scompenso vestibolare e disturbi della visione, fino anche a collasso e morte. Per evitarlo si deve emergere lentamente e a tappe. In caso di sindrome da decompressione si ricorre alla camera iperbarica (pressione elevata esterna che elimina le bolle)
- 3) apnea: spesso si praticano esercizi d'iperventilazione che $\uparrow Pa$ O_2 di poco, perché l'emoglobina è quasi satura, ma in compenso $\downarrow Pa$ CO_2 di molto, ritardando così lo stimolo ipocapnico all'emersione. Inoltre l'ipossia determina uno stato euforico che ritarda ancor più il riflesso di fuga: emergendo la pressione esterna s'abbassa e con essa la P_{O_2} alveolare, portando così l'ipossia a valori tali che determinano perdita di coscienza.

L'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Omeostasi del pH nei tessuti; polmone come organo di emissione di CO_2 e rene come organo di secrezione di H^+ e HCO_3^- nel bilancio a lungo termine; meccanismi di tamponamento chimico.

I sistemi tampone di tipo chimico

Sono le proteine, i fosfati e il sistema CO_2 /bicarbonato; variazioni del pH sono indotte da corpi chetonici, acido lattico, acidi TCA.

$$pH = pK + \log [A^-] / [HA]$$

La capacità tampone è elevata se il pK è ± 1 unità di pH. A un pH fisiologico (7.4) il lattico si trova sempre come lattato e l' NH_3 come NH_4^+ . Solo nei secreti corporei e nei tubuli renali il pH varia considerevolmente. I tamponi efficienti hanno un pK tra 6 e 8 e sono i seguenti:

- 1) fosfato: $H_2PO_4^- \rightarrow H^+ + HPO_4^-$ (ruolo secondario per bassa concentrazione sanguigna, ma ruolo importante nello spazio intracellulare: ATP, acidi nucleici, prodotti fosforilati, etc...)

- 2) proteine: gruppi N e C terminali e gruppi R legano reversibilmente ioni H^+ ; attivi fisiologicamente risultano l'N terminale, l'imidazolo dell'His e il sulfidrilico della Cys. Tra le proteine il ruolo maggiore viene esercitato dalla emoglobina
- 3) bicarbonato: $CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ (anidrasi carbonica): tra pH P_{CO_2} e $[HCO_3^-]$ solo due variano in modo indipendente. Con il suo valore di $pK=6,1$ ci si aspetterebbe scarso rilievo di tale tampone a pH 7.4; quali fattori concorrono a renderlo importante?
 - l'elevata concentrazione di HCO_3^-
 - il fatto che la $[CO_2]$ viene mantenuta costante con la ventilazione (sistema aperto): infatti con l'eliminazione di CO_2 la reazione va a sinistra e ulteriori ioni H^+ sono eliminabili. Se si formano ioni H^+ per il metabolismo essi sono così eliminabili con una ventilazione maggiore (siamo in un caso di acidosi non respiratoria). Il sistema funziona però anche a rovescio: una maggiore P_a di CO_2 cambia il pH perché l'equazione va a destra. Solo tamponi diversi dal bicarbonato possono compensare una acidosi di questo tipo (respiratoria). Per distinguere un'acidosi dall'altra basta vedere la $[HCO_3^-]$: essa aumenta nella respiratoria e diminuisce nella non respiratoria.

Come si formano ioni H^+ e OH^- durante i processi metabolici

Durante i processi di degradazione di aa e durante quelli di riorganizzazione, prevalentemente nel fegato. Dagli aa con S e da quelli cationici (+) si libera H^+ , mentre da quelli anionici si libera OH^- . In caso di alimentazione equilibrata sono 50 mmol H^+ al giorno che $\downarrow [HCO_3^-]$ nel fegato: il rene deve eliminare gli H^+ e ristabilire gli HCO_3^- , tramite la reazione della anidrasi carbonica (a sinistra). Gli ioni H^+ secreti consentono riassorbimento di HCO_3^- . Gli ioni escreti si legano al fosfato, in modo che la loro concentrazione libera sia bassa. Il rene ricava NH_4^+ dalla glutammina in eccesso in circolo, che si forma per tamponare il pH plasmatico.

Disturbi dell'equilibrio e risposta dell'organismo

Rispetto al valore del pH abbiamo l'acidosi e l'alcalosi. Esse possono essere respiratorie e metaboliche (non respiratorie), a seconda che la variazione dipenda o meno dalla P_{CO_2} :

- 1) acidosi respiratoria: $\uparrow [HCO_3^-]$ perché sale la $P_a CO_2$; le cause: aria arricchita di CO_2 , bronchiti croniche (patologie restrittive), disturbi nel CR, del SNP, dei muscoli respiratori, dei meccanismi di scambio gassoso
- 2) alcalosi respiratoria: $\downarrow P_a CO_2$, a causa di errata stimolazione del CR (meningite) o per l'altitudine; oppure iperventilazione da ansia
- 3) acidosi metabolica: $\downarrow [H^+]$ e $\downarrow [HCO_3^-]$ ma anche di altri basi tampone. Cause: assunti acidi in eccesso, acidosi lattica da sforzo, diabete mellito, eccessiva eliminazione di HCO_3^- (ad esempio in caso di diarrea) o infine acidosi renale, con minore escrezione di H^+
- 4) alcalosi metabolica: eccesso di assunzione di HCO_3^- , perdita di H^+ in caso di vomito

Risposta

Risposta rapida (tamponi chimici) e lenta (maggiore eliminazione renale, regolazione ventilazione).

In caso di acidosi *metabolica* extrarenale il rene secerne più H^+ e il pH dell'urina s'abbassa (4.5 è il minimo che può raggiungere). Inoltre aumenta l'attività della glutaminasi (secrezione di NH_4^+). Anche il polmone contribuisce, tramite aumento di ventilazione promosso dai chemocettori: compensazione polmonare (o respiratoria), che porta a $\downarrow [HCO_3^-]$ ulteriore ma a \uparrow pH. In caso di alcalosi il rene secerne HCO_3^- e la respirazione è rallentata, con aumento di $P_a CO_2$.

In caso di disturbi *respiratori*: s'assiste a iperventilazione se $\uparrow Pa CO_2$ (acidosi respiratoria), così diminuendola. Se non è possibile (vie ostruite o patologie polmonari) allora il rene compensa con maggiore secrezione di H^+ e NH_4^+ (compensazione renale).

In caso di alcalosi c'è ipoventilazione (lieve) e il rene secerne HCO_3^- .

Tutti i meccanismi mirano all'omeostasi del pH: dopo si deve normalizzare la situazione rispetto alle concentrazioni del sistema tampone bicarbonato.

INSULINA elenco cose da sapere

- curva di secrezione sulla [glucosio] a s
- vescicole con insulina (pool labile e stabile)
- glut-2 e sue caratteristiche
- glucokinasi e suo ruolo
- nella cellula beta tutto il glucosio va in glicolisi: effetto $\uparrow NADPH$ chiusura canali per il potassio e infine apertura canali per il calcio (\uparrow calcio intra glucosio indotto)
- effetto somatostatina, catecolamine, incretine
- spegnimento del segnale
- azione insulina: pleiotropica; effetti sui vari tessuti; azione anabolica (vedi bioch.sist)
- il recettore: caratteristiche, attivazione (benino) zona di autoP: tyr-x-x-x-tyr; zona di legame per l'ATP, zona iuxtam (forse importante per internalizzare il R⁺ins e spegnere); C-term regolatorio (P che spengono)
- IRS: diversificazione della trasduzione; ne esistono 4 almeno, 1 muscolo, 2 fegato, 3-4 mediatori della risposta da IGF-1. P IRS1 \rightarrow grb2 \rightarrow sos \rightarrow via di ras (raf, mek, mapk)
- Enzimi P attivi e P inattivi (basta una chinasi per attivare uno e disattivare l'opposto)
- I Glut: vedi. Il 5 per il fruttosio, il 6 forse è un cotrasporto glu-ioni, il 7 intracell (RER per il glu6P), l'11 come 5; glut1 e barriera e.e. che ha anche glut3. Se la glicemia è bassa per un po' \uparrow glut1 a quel livello, inoltre aumenta anche in cond. di stress (es ipossia)
- La citocalasina B inibisce il trasporto in modo competitivo di glut4; glut4 è in vescicole insieme con IRAP (per la traslocazione), VAMP (per il contatto) e SCAMP (lega il Ca^{2+})
- Per riformare le vescicole: invaginazioni ricoperte di clatrina
- L'es fisico stimola indipend da insulina la traslocazione
- Glucagone con glicemia bassa; eventualm anche adrenalina, corpi chetonici, gh, cortisolo
- Il glucagone è secreto: \downarrow glicemia, presenza di aa in circolo; inibito da ins e acidi grassi; il recettore è associato a Gprot
- Adrenalina: imp postprandiale per evitare eccesso di ins, favorisce rilascio di glucagone
- Glucocorticoidi: azione catab e anabolizzante: i tessuti usano le loro scorte, stimolano la gluconeogenesi

SISTEMA RIPRODUTTIVO

- origine comune delle gonadi, gonade bipotenziale con componente corticale e midollare: la prima si differenzia in ovaio la seconda in testicolo; cellule germinali di origine comune (ovogoni e spermatogoni derivano da stessa linea germinale), omologia sertoli-granulosa, teca-leydig (omologia funzionale)
- funzione doppia: gameto e steroide genica. Nell'uomo colest > testosterone e androstenedione (circolo e sertoli); nella femmina vanno alla granulosa dove è aromatasi (estradiolo, estrogeno)
- funzioni e rilascio di LH, FSH (steroidogenesi LH, \uparrow aromatasi FSH); feedback – di est-test su ipotalamo e ipofisi; effetti ormoni su org sex secondari, trofismo ossa e muscoli, sul SNC

- maschio: produz tonica; femmina: produz ciclica (ciclo mestruale vedi, con estrogeno alto prima e poi il progesterone). Il prog ha eff – mentre gli estrogeni dipende dalla quantità.
- Ciclo estrale e mestruale: fase follicolare, ovulazione, fase luteinica
- Maschio e femmina: diversa maturazione gameti: femmina si blocca prima della nascita e riprende in pubertà, termina solo con fecondazione; maschio: inizia in pubertà, tonica
- Numero di oociti 1° determinato alla nascita, 2 milioni; menopausa, terminano i gameti per ovulazione e atresia: livelli alti di LH e FSH
- Nella femmina gli estrogeni agiscono direttam, nel maschio il testosterone è un precursore di altri steroidi più potenti o con azione diversa: DHT (5 α reduttasi di due tipi, la I è ubiquitaria, la II è degli org sex, due geni diversi); il muscolo manca della I e usa il testosterone; il DHT si lega con elevata affinità al recettore androgenico
- L'estradiolo formatosi con aromatasi (presente nella prostata non si sa perché) azione su recettori estrogenici.
- Il sesso dipende dal cromosoma Y: SRY, può traslocare sull'X talvolta (XX maschio e XY femmina); privo di introni; HMG box lega DNA e induce ripiegamento; attivo nei topi tra 11 e 13 gg di gestazione, attivato da wt1 (vedi); nella femmina dax1 (vedi)
- SRY attiva SF1 (vedi) STAR: traslocatore di steroidi tra interno ed esterno dei mitocondri
- Inizia produzione testicolare di testosterone (SRY→SF1→enzimi steroidogenici) al 18 giorno (ratto), periodo critico di diff sex per il cervello. Nell'uomo da 8 a 24 settimana.
- Il MIH: fattore antimulleriano, recettori nel dotto di Muller che regredisce (il dotto di muller origina i genitali int femm); il dotto di Wolf si sviluppa per il testost e origina epididimo, dotto deferente, vescichette, prostata.
- I genitali ext sono ancora bipotenziali: in assenza di segnali femminile, con testosterone maschile (DHT)
- esiste sindrome di nox in cui i recettori non funzionano e i genitali interni sono assenti (inibizione di muller ma anche wolf regredisce; c'è solo un testicolo) e quelli ext femminili, in individuo XY
- esiste sindrome in cui manca la 5 α reduttasi (cioè manca il DHT) di tipo II, sono bambini con genitali int maschili ed esterni ambigui che durante la pubertà (alti livelli di testosterone) vanno verso maschili.
- Cervello: tra maschio e femmina esistono differenze, es ippocampo e ipotalamo
- Nucleo sessualmente dimorfico: SDN, di dimensioni maggiori nel maschio. Dipende dai livelli di testosterone
- α -fetoproteina: lega gli estrogeni che così non passano la barr e.e., invece passa il testoster. che viene convertito a estradiolo (questo nel maschio).
- Pubertà: avviene prima nella femmina; incremento di crescita lineare, ingrossamento organi riproduttivi interni ed esterni, sviluppo dei peli; tarner divide lo sviluppo in 5 fasi
- Il GH controlla l'allungamento osseo e la distribuzione muscolare, la cui massa dipende dal testosterone. Deposizione di ta nella femmina. Equilibrio tra ghrh e ghih. Gli ormoni gonadici possono agire sull'osso (estrog e testost); la femmina cresce di meno per gli estrogeni a alti livelli e perché il testosterone si converte nelle ossa in estradiolo: nel maschio le ossa si allungano per più tempo.
- Fino alla pubertà le gonadi sono regolate –: con l'adrenarca la surrenale rilascia adrenalina e la quantità in più di steroidi che si viene a creare porta alla pubertà. S'abbassa la [GABA] e s'alza il livello di leptina, prodotta dal ta in modo proporzionale alle scorte di grasso. Nei topi se manca non s'innescia il sist riproduttivo, nell'uomo no.
- L'età del menarca si è abbassata negli anni, forse per corretta alimentazione, forse coinvolge la leptina. Durante i 5 stadi la leptina è a livelli elevati nella donna e diminuisce nell'uomo: la leptina agisce sullo sblocco di geni e sull'orologio biologico.

- Durante la pubertà \uparrow LH e FS (steroidog e gameti rispettivamente, l' \uparrow testost stimola a sua volta la gametogenesi); nella donna estradiolo menopausa e abbassamento di estradiolo e innalzamento di gonadotropine (40-60 anni)
- Testicolo: gli sp hanno capacitazione solo in org gen femm (evitare ibridi tra specie diverse); le cellule peritubulari hanno lieve attività contrattile di spinta per gli sp. I sertoli formano barriera ematotesticolare, hanno prot di trasporto per steroidi; il testosterone va a loro e in circolo: da lì attiva gh sebacee (acne), abbassa voce, etc... (vedi foto); nelle sertoli l'FSH attiva l'aden ciclasi: \uparrow aromatasi, prot di trasp per lipidi
- Maturazione sp: 64 giorni (vedi)
- Liquido seminale: basico, fruttosio, citrato, ialuronidasi (scioglie il coagulo)
- Ovaio: vedi anatomia, LH su teca, FSH su granulosa e stimola \uparrow aromatasi (test > estradiolo che va in circolo e nel follicolo).
- Utero: vedi anatomia, fase II il prog fa \uparrow VEGF (vasi) e prepara l'annidamento.
- I secreti vaginali sono prima fluidi (facilitano la risalita degli sp), poi in fase II sono viscosi.
- Studio di abortenti: antiprogesterinico che blocca l'az del prog a liv della mucosa uterina.

IL RENE

Funzioni principali:

- 1) eliminazione sostanze urino-dipendenti (urea, acido urico, creatinina, ioni ammonio e altre)
- 2) equilibrio idrico-salino, con controllo ormonale (determina il volume LEC, l'equilibrio acido base, l'osmolarità del plasma)
- 3) regolazione della Pa (renina)
- 4) organo di sintesi ormonale: eritropoietina e conversione della vit D in calcitriolo
- 5) funzioni del metabolismo intermedio: gluconeogenesi, sintesi di arginina

L'urina si forma per filtrazione glomerulare e riassorbimento e secrezione tubulari. L'urina primaria è l'ultrafiltrato, con composizione simile al plasma. Il tasso di filtrazione glomerulare (TFG) è di circa 180 litri al giorno, l'urina eliminata circa 1,5 litri. La grande quantità di ultrafiltrato consente le funzioni renali (eliminazione di grandi quantità di prodotti del metabolismo azotato, variabilità di escrezione di acqua e elettroliti, grande volume di diluizione per i secreti che velocizza la loro eliminazione).

Per valutare il TFG si usa l'inulina che viene filtrata ma non viene riassorbita né degradata né secreta: la quantità filtrata viene escreta. Si inietta inulina e si misura la sua concentrazione nel plasma e nell'urina, si valuta il volume di urina per unità di tempo e si calcola il $TFG = \frac{V_u}{U_{in}/P_{in}}$. La clearance dell'inulina è pari al TFG. Di routine si può usare anche la creatinina (meno preciso ma non si deve infondere dall'est: si forma dalla fosfocreatina muscolare. Per l'inulina e la creatinina il rapporto di clearance (frazione filtrata/frazione escreta) è 1. L'escrezione frazionata (EF) può valere anche più di 1 se una sostanza viene secreta nei tubuli.

Perfusione renale

Il flusso ematico renale (FER=1,2 litri/minuto) raggiunge per il 90% la cortex dove grande parte dell'ossigeno viene estratto e serve per i processi di riassorbimento attivi. Il FER e il TFG sono autoregolati, così il TFG di un glomerulo è quasi indipendente dalla pressione ematica e dipende dalle esigenze idrico-saline. Nella midollare la perfusione può portare, con alta Pa, a diuresi pressoria.

Arteriola afferente-glomerulo-arteriola efferente-capillari peritubulari: rete mirabile arteriosa. I capillari irrorano i tubuli renali della cortex, mentre la porzione midollare è irrorata dai vasa recta, veri e spuri. Il 20% dei glomeruli è iuxtamidollare e la loro ansa di Henle giunge più in profondità nella midollare.

A causa della perfusione elevata solo il 7% dell' O_2 del sangue viene estratto: quando il FER diminuisce, e con esso il TFG, il riassorbimento di Na^+ e cala il consumo di O_2 : il consumo di ossigeno è determinato dalla perfusione (non viceversa come nel cuore).

A livello dei capillari glomerulari la pressione è di 48 mmHg (nel ratto, nell'uomo si suppone simile): questa pressione è la forza trainante della filtrazione; se cambia la resistenza delle arterie interlobulari e afferenti (resistenze preglomerulari), tramite la loro muscolatura liscia, variano anche il FER e il TFG per un certo glomerulo; invece la resistenza dell'arteriola efferente e delle vene intrarenali costituiscono le resistenze postglomerulari; le resistenze delle vene dipendono dalla pressione interstiziale (es con diuresi osmotica aumenta per ampliamento dei tubuli renali) dato che il rene è in una capsula fibrosa che oppone resistenza.

I meccanismi autoregolatori sono la reazione miogena (effetto Bayliss) dei vasi preglomerulari (rapido) e il segnale feedback dell'apparato iuxtamidollare (più lento). Quest'ultimo si basa sul fatto che la macula densa, nel tubulo distale a contatto con l'arteriola afferente, sente i livelli di sodio e regola il TFG del suo glomerulo d'origine comunicando in qualche modo con le cellule iuxtagl della arteriola afferente e facendo rilasciare loro renina. La $[Na^+]$ nel tubulo dipende dalla FER e dal TFG. Questi due meccanismi sono attivi a $Pa > 80$ mmHg.

Le cellule iuxtagl, o mioepiteliodi, sono meccanicocettori che sentono la pressione e rilasciano renina: questo terzo meccanismo impedisce per valori inferiori a 80 mmHg, un abbassamento del TFG causato da bassa Pa: se la Pa è bassa c'è vasocostrizione indotta da angiotensina II.

La perfusione aumenta in modo lineare con la pressione fino a 80 mmHg poi rimane quasi costante fino a 160 e lo stesso vale per il TFG. L'escrezione di sali e acqua in questa situazione aumenta leggermente, per la diuresi pressoria dovuta al fatto che i glomeruli iuxtamidollari non sono autoregolati allo stesso modo dei corticali. La produzione di urina è invece impossibile a $Pa < 50$ mmHg. La diuresi pressoria regola la Pa a lungo termine. L'effetto Bayliss funziona fino a 160 mmHg, poi l'aumento di pressione raggiunge il glomerulo.

L'urina primaria

I capillari glomerulari hanno elevata permeabilità idrica.

Il filtro è costituito da tre strati:

- l'endotelio fenestrato (pori di 50-100 nm)
- la membrana densa (fusione delle membrane basali dell'endotelio e dei podociti)
- i pedicelli interdigitati dei podociti, con fessure chiuse da membrane (fessure di filtrazione di 4×14 nm).
- Le cellule ematiche e le proteine più grandi non possono passare l'endotelio, mentre altre macromolecole e le proteine un po' più piccole vengono trattenute dai due successivi. Oltre alla barriera tristrato, con i suoi pori, bisogna considerare la presenza di cariche negative nella parete.
- Le cellule del mesangio provvedono a pulire il filtro (fagocitosi)

La frazione di filtrazione è TFG/FPR (flusso plasmatico); di solito vale circa 0,2: ciò vuol dire che 1/5 del plasma viene filtrato. Il TFG dipende dalla permeabilità idrica, dalla (elevata) superficie di filtrazione e dalla pressione di filtrazione (forza trainante). Per il TFG del rene moltiplico per il numero dei glomeruli intatti. Si può vivere con un solo rene grazie alla compensazione del rimasto.

La pressione di filtrazione

La filtrazione è un processo passivo (attivo a livello del cuore che mantiene la differenza di pressione).

$P_{eff} = P_a - P_{bow} - \pi_{onc} = 48 - 13 - 25$ (nel ratto)

Dove P_{bow} è la pressione nella capsula di bowman, e π_{onc} è quella oncologica (o colloidosmotica).

Nel capillare la π_{onc} aumenta linearmente, perché le proteine non sono filtrate e viene via via sottratta acqua, finché la P_{eff} va a 0. L'aumento di perfusione ($\uparrow P_a$) sposta verso la le porzioni più terminali dei capillari il raggiungimento dell'equilibrio ($P_{eff}=0$) e aumenta così la superficie di filtrazione. Ecco perché il TFG aumenta colla perfusione. Comunque il TFG e la perfusione sono abbastanza indipendenti, a causa dei meccanismi regolatori visti prima.

Il TFG s'abbassa se c'è anomala π_{onc} (elevata ad esempio in caso di mielomi multipli), oppure se l'urina ristagna per calcoli o tumori renali ($\uparrow P_{bow}$).

L'ultrafiltrato

Acqua e molecole di piccole dimensioni passano i tre filtri (sostanza con raggio $< 1,6/1,8$ nm). Il coefficiente di filtrazione dipende anche dal legame con proteine (esempio gli ioni calcio o la digitossina, come molti altri farmaci, legano proteine plasmatiche). La filtrazione è favorita da cariche positive e sfavorita con cariche negative: le macromolecole con raggio $< 4,4$ nm passano parzialmente e in modo carica-dipendente perché ci sono cariche - nella parete del filtro. La mioglobina passa al 75%, l'emoglobina per lo 0,03% e l'albumina per $< 0,001\%$ (quest'ultima è carica negativamente).

Il tubulo e il dotto collettore

Sono presenti due tipi di trasporto: transcellulare e paracellulare. Nelle membrane luminali e basolaterali sono situati carrier, pompe e canali in modo asimmetrico. La Na^+/K^+ ATPasi è a livello basolaterale e origina il potenziale di membrana, per la perdita di ioni K^+ , nonché un elevato gradiente elettrochimico sia per il Na^+ che per il K^+ : quello per il sodio è fondamentale per il recupero dello stesso a livello luminale, nonché per trasporti attivi secondari (simporti e antiporti). Il trasporto tubulare passivo può avvenire a livello delle tight junctions tra cellula e cellula (parac.).

Il tubulo prossimale

Caratteristiche morfologiche: orletto a spazzola (microvilli) che ne aumenta la superficie (30-60 volte) cosicché è favorito il riassorbimento d'acqua e sali. Anche la membrana basolaterale è di dimensioni accresciute mediante invaginazioni profonde, visto che le sostanze trasportate in modo transcellulare devono passare pure di lì. A quel livello sono numerosi mitocondri per mantenere attiva la Na^+/K^+ ATPasi.

La parete è un epitelio a tessitura lassa: le tight junctions non solo determinano l'asimmetria dei carrier etc, ma, con il loro numero, distinguono anche epitelii lassi da densi. Nei densi un gradiente transepiteliale viene mantenuto in modo rigoroso (es dotti collettori), nei lassi no e una parte rilevante del flusso di riassorbimento è per via paracellulare passiva (fino al 70%).

Il riass idrico è qui strettamente collegato a quello salino, inoltre piccole differenze di potenziale o di concentrazione transepiteliale portano a un flusso elevato: è un epitelio adatto al trasporto di massa. Dopo la sua parte convoluta nella corticale il tubulo scende (pars recta) verso la midollare: lungo il tragitto le caratteristiche dell'epitelio s'attenuano (orletto, infoldings, mitocondri) così si distingue un P1 da un P2+P3 (ultima parte convoluta+pars recta fuori e, P3, dentro, la midollare).

la prima fase di riassorbimento prossimale: simporto e antiporto di Na^+

L'ultrafiltrato contiene 145 mmol/l di sodio e 115 mmol/l di cloro e 27 mmol/l di bicarbonato.

A ciò si aggiungono 5 mmol/l di glucosio, aminoacidi, potassio, calcio, piccole molecole.

Quasi tutte le sostanze vengono riassorbite insieme al Na^+ :

- Carrier Na^+/H^+ antiporto (H^+ serve poi per il bicarbonato)
- Carrier simporto di Na^+ : glucosio, aminoacidi, fosfato, lattato, acetato, citrato, etc.

Il trasporto 2 è molto spesso elettrogeno, portando cariche + dentro l'epitelio: la depolarizzazione della membrana origina un potenziale transepiteliale che rende il lume negativo (1-2 mV).

Ciò fa uscire per via paracellulare il cloro e di conseguenza l'acqua, che per convezione (solvent drag) trascina con sé le sostanze disciolte. Poiché il cloro è riassorbito più lentamente dell'acqua la sua concentrazione aumenta, finché non esce per via paracellulare per un $\Delta[\text{Cl}^-]$ (vedi seconda fase) Il riassorbimento contemporaneo di sodio e acqua non fa cambiare la $[\text{Na}^+]$ nel tubulo prossimale né l'osmolarità dell'urina: variano la [urea], quella di $[\text{Cl}^-]$ (crescono) e quelle di tutto il resto (aa, glu, lattosio, bicarbonato, che vanno pressoché a 0). L'urea si concentra e quindi viene riassorbita per diffusione paracellulare (50% urea filtrata) durante la seconda fase. Il trasporto mediante trasportatori è saturabile: il glucosio oltre 300 mg/dl, si ritrova nell'urina.

La seconda fase: cloro, sodio e altri cationi

Il gradiente di concentrazione del cloro lo traina, in modo paracellulare, nell'interstizio e infine nel sangue. Man mano il potenziale transepiteliale s'inverte e diventa positivo (2 mV, inversione). Questo favorisce il riassorbimento paracellulare di Na^+ , K^+ , Mg^{2+} e Ca^{2+} .

I meccanismi passivi descritti aumentano l'efficienza della Na^+/K^+ ATPasi, fino a 10 moli di Na^+ per mole d'ATP. Ciononostante serve anche un riassorbimento attivo di Na^+ per raggiungere lo scopo finale del tubulo prossimale (riassorbire il 60% del sodio e il 50% del cloro): avviene quindi anche in questa seconda fase, ma diverso rispetto alla prima, mancando le possibilità del simporto:

- Canali per il Na^+
- Scambio Na^+/H^+ parallelo a scambio Cl^-/OH^- : si forma acqua nel lume
- Simporto Na^+-Cl^-

Si noti che quindi il cloro è trasportato (piccola parte!) anche in modo transcellulare.

Il passaggio al sangue

Risultano determinanti le pressioni (vedi sopra). L'accumulo aumenta la Pinterstiziale e favorisce il riassorbimento nel lume capillare. La pressione oncotica dei capillari peritubulari è molto elevata visto che in sede glomerulare l'acqua è stata filtrata e ciò concorre alla Pint. Infine la pressione del capillare è bassa (rispetto al glomerulo). Se il filtrato è maggiore le pressioni si modellano tutte a favorire il riassorbimento.

La secrezione a questo livello riguarda acidi e basi organiche, prodotti del metabolismo terminale oppure tossici/farmaci estranei all'organismo: ciò accelera l'escrezione (filtrati+secreti) e richiede spesso un metabolismo di detossificazione (epatico o renale) con reazioni di coniugazione al glucoronato, al glucatione, al solfato, all'N-acetile che permette il riconoscimento da parte dei carrier.

L'ansa di Henle

Riguarda un 25% di acqua e un 33% di NaCl. L'acqua a livello della porzione discendente, e l'NaCl a livello della porzione spessa ascendente (carrier $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ attivo).

Alla fine l'urina è ipotonica e l'interstizio ipertonico: l'ansa serve a creare gradienti osmotici che sono il presupposto per concentrare l'urina (compito dell'ansa ma anche del dotto collettore e dei vasa recta: concentrazione tramite moltiplicazione controcorrente, vedi avanti).

L'acqua che arriva è il 40% del filtrato e solo il 14% arriva al tubulo distale; dell'NaCl arriva qui un 40% e solo l'8% giunge al tubulo distale. L'osmolalità dell'urina cala da 300 mosm a 150 mosm. Oltre ai meccanismi già descritti, c'è un simporto $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ a livello luminale della porzione spessa ascendente. Gli ioni K^+ entrano nella cellula da due vie: sono bilanciati da ioni Cl^- uscenti a livello basolaterale ma non luminale e si genera un potenziale transepiteliale con il lume positivo (per i canali a perdita del potassio), che facilita il riassorbimento di Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} di tipo passivo paracellulare.

Il tubulo distale: l'urina definitiva

A livello del tubulo distale, a livello del dotto collettore e del tratto reuniente il riassorbimento di NaCl è ormono-mediato, così come lo è quello dell'acqua (aldosterone e ADH rispettivamente).

L'aldosterone media il riassorbimento di Na⁺ e l'escrezione di K⁺, mentre l'atriopeptina diminuisce il riassorbimento di Na⁺ (stimolando la diuresi); l'escrezione frazionata di Na⁺ varia tra 0.5-5%.

L'aldosterone controlla i canali per il Na⁺ a livello del tubulo distale e delle cellule principali (vedi sotto): ciò rende il lume elettronegativo e favorisce l'escrezione di potassio e il riassorbimento di cloro. L'ingresso di Na⁺ dai canali sfrutta il pm quindi non serve un gradiente chimico e la [Na⁺] nelle urine arriva fino a poche mmol/l. L'escrezione di potassio regola la kalemia: questa è fondamentale nel pda delle cellule muscolari. Una ipokalemia porta a scarsa eccitabilità (elevata distanza tra il pm e la soglia d'innescò), una iperkalemia a crisi tetaniche (scarsa distanza). Il potassio viene anche riassorbito dalle cellule intercalari tramite una H⁺-K⁺-ATPasi.

L'ADH aumenta la permeabilità all'acqua del dotto collettore (parte midollare): la % finale d'acqua escreta rispetto a quella riassorbita varia tra 0,5 e 7%. L'ADH sfrutta l'iperosmolarità interstiziale per concentrare l'urina al massimo (1300 mosm): agisce sulle cellule principali del dotto collettore attivando i canali dell'acqua (si lega a recettori V₂, si forma cAMP), o acquaporine, che sono proteine presenti anche in altri tipi cellulari (endotelio, eritrociti, vari epiteli come polmonare, gastrico, etc). Questa è detta ACP2. Il diabete insipido renale dipende da una sua mutazione.

Il riassorbimento di Ca²⁺ è mediato dal paratormone

Nell'ansa di Henle, nel tubulo distale e nel dotto collettore la [Na⁺] non è più isoplasmatica: una crescente porzione dell'osmolalità è sostenuta dall'urea, permettendo il recupero del sodio (e del cloro).

A questi livelli è possibile la secrezione di H⁺ e HCO₃⁻ (equilibrio acido-base): cellule intercalari. Le giunzioni occludenti a questo livello sono più numerose (epitelio quasi compatto).

A livello dell'ultimo tratto del tubulo distale e dei tratti reunienti si trovano per la prima volta le cellule intercalari, fraposte a quelle principali. Le intercalari ci sono fino al dotto collettore midollare (prima parte soltanto) e si presentano in due stati funzionali:

- cellule intercalari A: sporgenti nel lume con microvilli; secernono H⁺
- cellule intercalate B: superficie luminare ridotta; secernono HCO₃⁻

La concentrazione o diluizione dell'urina e diuresi

Riguarda prettamente la zona midollare. A seconda dell'assunzione d'acqua i reni regolano la diuresi, dal 0.3 al 20% del TFG (da 1300 a 50 mosm/Kg H₂O). Nella midollare ci sono cinque strutture adiacenti: la porzione disc e asc dell'ansa di Henle, quelle dei vasa recta e il dotto collett.

La concentrazione dell'urina

- gradiente osmotico corticomidollare la cui forza motrice è il trasporto di NaCl nella porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle;
- viene mantenuto grazie alla moltiplicazione controcorrente
- flusso ematico controcorrente nei vasa recta
- permeabilità all'acqua del dotto collettore mediata dall'ADH
- ricircolazione dell'urea

The loop of Henle establishes the concentration gradient (countercurrent multiplication), the vasa recta maintains the concentration gradient (countercurrent exchange), and the collecting ducts use the gradient.

Il sistema dei vasa recta presenta uno scambio in controcorrente che porta, a causa di un gradiente osmotico corticomidollare, al passaggio di acqua dal sangue arterioso che va verso la papilla a quello venoso iperosmolare in risalita e di soluti all'incontrario.

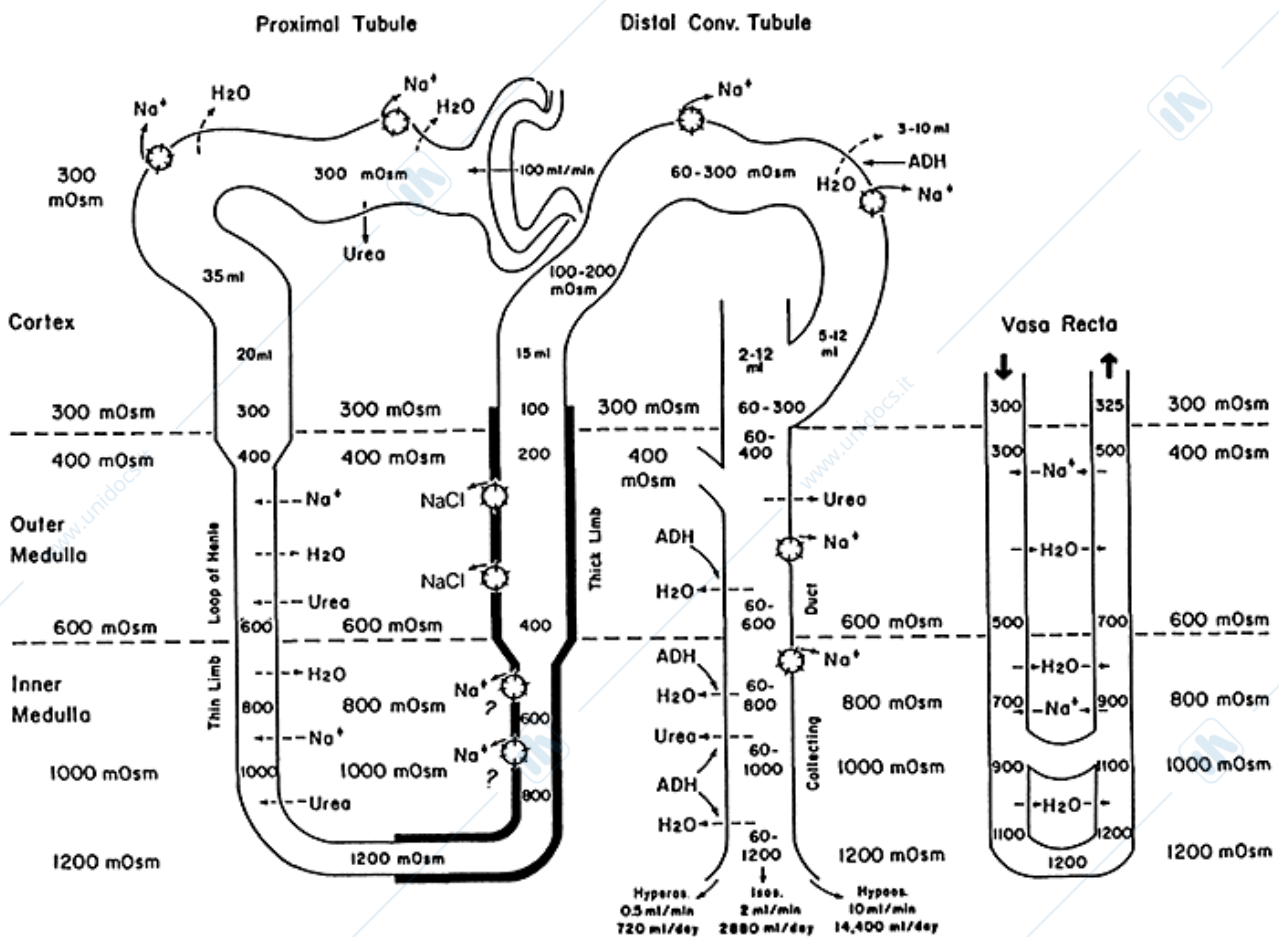
Quindi nei vasi c'è concentrazione crescente dalla papilla verso l'alto ma il sangue esce comunque isoosmolare: la perfusione così non varia il gradiente osmotico midollare. La perfusione è comunque limitata (7-8% del FER).

Questo gradiente si forma così: trasporto di NaCl ne è la forza motrice, concausa è la impermeabilità all'acqua della porzione ascendente dell'ansa di Henle, che fa sì che l'urina si diluisca e che l'interstizio diventi iperosmolare: nella porzione sottile discendente l'acqua può essere estratta efficacemente. L'acqua finisce nei vasa recta ascendenti (così come acqua passa dai discendenti agli ascendenti, vedi sopra).

Partiamo da fermi: 300 mosm nell'ansa disc, nell'int mid, e nell'ansa asc.

Azioniamo le pompe: nell'ansa asc diventano 200 mosm, nell'int 400. Nell'ansa disc saranno 400 perché s'equilibria con lo spazio int.

Ora facciamo fluire un poco: nell'ansa disc arriva urina a 300, nell'ansa asc a 400: questa a 400 è in fondo e cala per il riassorbimento di NaCl a 300, lo spazio int va a 500 così come l'ansa disc, mentre l'urina arrivata a 300 va subito a 400 (in alto). Un ulteriore flusso muove il 500 nell'ansa asc, in fondo: intuitivamente alla lunga si crea il gradiente, utile anche per l'azione dell'ADH..



Nella porzione ascendente sottile (tipica soltanto dei nefroni iuxtamidollari) c'è comunque impermeabilità all'acqua ma mancano i carrier per il Na⁺: poiché l'urina vi arriva con elevata [NaCl], esso può essere riassorbito passivamente, diluendo l'urina e preparandola per la diluizione attiva nella porzione spessa.

Come si comporta l'urea? Il 50% è stato già riassorbito; essa è molto concentrata nell'interstizio midollare e quindi diffonde verso il lume delle porzioni sottili dell'ansa di Henle; dopo, il tubulo distale e il dotto collettore corticale sono impermeabili ad essa, c'è una sempre maggiore concentrazione dell'urea a seguito di riassorbimento idrico mediato da ADH.

L'urea finisce per sostituire l'NaCl come componente principale dell'osmolalità dell'urina. Le pareti del dotto collettore papillare sono, in presenza di ADH, permeabili all'urea: essa fluisce nella midollare. Si viene a creare un recycling (ricircolo) dell'urea: dato che essa diventa importante per l'osmolalità dell'interstizio midollare, in tale sede l'NaCl può essere a valori minori ed essere riassorbito in modo passivo (vedi sopra).

Fin qui abbiamo diluito l'urina: la sua concentrazione dipende poi dall'ADH, che ne adatta a dovere l'osmolalità rispetto a quella interstiziale, a seconda delle necessità.

ADH

Structure and Production: Human ADH is an octapeptide (i.e., it contains 8 amino acids) with a disulfide bridge at cystine. It contains the basic amino acid arginine and its generic name is *arginine vasopressin*. The hormone is produced in cell bodies of neurons located in the *supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus*. As a peptide hormone, it is split off from a larger protein and then bound to a carrier protein of about 10,000 MW called "neurophysin". The hormone, bound to neurophysin, is packaged in small vesicles. These vesicles are then transported along the axons of the neurons and are stored in the terminals of these axons until an appropriate stimulus occurs for the release of the hormone from them. Most of these axons terminate on blood vessels arrayed at the tip of the neurohypophysis, but some of them terminate on blood vessels in the median eminence.

Release: The primary stimulus for the release of ADH is a small increase (as little as three mOsm) in the plasma osmolality. La osmolalità del plasma va mantenuta in un range strettissimo, 282-290 mosm, perché devo mantenere i pm delle cellule; secondario, quindi è lo stimolo di barocettori dell'arco aortico. This increased is sensed by osmoreceptors in the hypothalamus. The exact cells that constitute the osmoreceptors are unknown. However, they are not the cells that produce the hormone. The osmoreceptors, in turn, influence the cells that produce the hormone, leading to the production of action potentials, which travel along the axons and lead to depolarization of the terminal endplates where they are situated along the blood vessels. This causes Ca^{2+} to rush into the axon terminals, leading to fusion of the vesicles containing the hormone with the terminal endplates, the opening of the vesicles, and the release of the hormone into the blood stream. The hormone is carried by the blood to the *principal cells* of the late distal tubule (connecting tubule) and cortical and medullary collecting ducts.

Mechanism of Action: When the hormone reaches the basolateral side of the principal cells, it binds to *V2 receptors* in the basolateral membrane setting into motion a chain of intracellular that result in an increase in the permeability of the luminal membrane to water. The receptor is coupled through a stimulatory G protein (Gs) to the enzyme adenyl cyclase. Activation of *adenyl cyclase* leads to the production of cyclic AMP (*cAMP*) from ATP which in turn activates the enzyme *protein kinase-A* leading to phosphorylation of intracellular proteins. These processes then lead to the transfer of membrane particles, arrayed inside the cells on aggregophores, into the luminal membrane. These membrane particles apparently carry within them the water channels, aquaporin 2 (AQP2). The greater the number of particles and thus the greater the number of water channels inserted into the luminal membrane, the greater the permeability of this membrane to water.

Altre azioni dell'ADH: sulla muscolatura dei vasi (V1a): P della LC della miosina; sulla secrezione di ACTH, tramite V1b. La sua azione è istantanea, però dura solo per pochi minuti.

Diuresi

Se invece l'organismo ha bisogno d'eliminare acqua deve aumentare l'escrezione di urina, ma per non perdere sali questa avrà bassissima osmolalità. In media un uomo elimina 1,35 l/d con una variabilità di 0.5/2 l/d.

Esistono una diuresi idrica (da elevate quantità d'acqua, il volume aumenta, l'ADH diminuisce e l'urina diventa sempre più ipotonica per salvare l'NaCl), una osmotica (es in caso di diabete mellito ci sono elevate [glucosio] nel plasma fino a saturare il trasporto: rimanendo nelle urine il glucosio trattiene anche acqua), una pressoria (da elevata Pa, oltre l'autoregolazione dei glomeruli: maggiore perfusione, \uparrow TFG, abbassamento del gradiente midollare)

Una persona assume 1,2 litri d'acqua dalle bevande, 1 l dagli alimenti e 0,3 dal metabolismo. Perde: 0,7 l da cute e polmoni (perdita insensibile), 0,1 l per il sudore, 0,2 con le feci e 1,5 d'urina. In caso di caldo e/o esercizio fisico l'eliminazione d'urina diminuisce, ma la perdita insensibile aumenta di molto (e si arriva a perdere fino a 7 litri d'acqua al giorno).

Aldosterone (renina-angiotensina) e ormoni renali

La renina è un enzima rilasciato in caso di \downarrow Pa nell'arteriola afferente. Essa regola la formazione di angiotensina II che ha effetti vasocostrittori: \uparrow Pa. E' un meccanismo di regolazione a medio termine (minuti-ore).

L'aldosterone è prodotto dalla zona glomerulare della corticale surrenalica. Questa zona non è molto sensibile all'ACTH, e la regolazione del rilascio spetta all'angiotensina II.

Deriva dal progesterone tramite una 17α idrossilasi. Agisce, come detto, sul tubulo distale e la prima parte del dotto collettore (parte corticale). La rapidità di risposta è di circa 30 minuti ma agisce per alcune ore. E' un ormone steroideo: mineralcorticoide.

La produzione di aldosterone è regolata dall'angiotensina II, che l'aumenta tramite una de esterificazione del colesterolo e una maggiore sintesi di 17α idrossilasi. L'aldosterone rilasciato entra nelle cellule principali dove:

- lega recettore NMR
- stimola la trascrizione del cyt P450,
- di pompe Na^+/K^+
- di canali per il sodio e per il potassio

Il cortisolo lega anch'esso tale recettore, ma l'enzima 11α idrossilasi provvede a modificarlo in modo che non accada: deficit di tale enzima portano a sindromi "da eccesso di aldosterone" dovute al cortisolo, che è molto più concentrato dell'aldosterone.

Il calcitriolo è il metabolita attivo della vit D, che si forma nella pelle con l'esposizione a UV o che viene assunta con l'alimentazione. Un idrossilasi renale, regolata dal paratormone, opera la conversione. Il calcitriolo agisce su intestino e sul rene (\uparrow riassorbimento). Il paratormone agisce anche sulle ossa. Una ipocalcemia da insufficienza renale è accompagnata da ipertiroidismo (secondario) che provoca probleme alle ossa.

L'eritropoietina, EPO, determina la capacità di trasporto del sangue per l'O₂. Anemia e ipossia arteriosa (es da altitudine) innescano la sintesi di epo: lo stimolo sembra essere una diminuzione della pressione parziale d'ossigeno negli interstizi della corticale.

La trombopoietina è un fattore che stimola la formazione dei megacariociti nel midollo osseo. Le prostaglandine hanno ruolo dilatatorio durante la diuresi pressoria.

Crisi dell'equilibrio idrico-salino

	Osmol ↑	Osmolarità cost.	Osmo ↓
Volume ↑	assunzione di soluzioni ipertoniche	assunzione di soluzioni isotoniche	eccesso d'acqua, uso di diuretici dell'ansa
Volume costante	eccesso di consumo di sale	normale	assunzione di sola acqua dopo una disidratazione
Volume ↓	sudorazione eccessiva	diarrea, vomito, asciti	compensazione incompleta della disidratazione

Nota: i diuretici dell'ansa agiscono sul carrier $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ disattivandolo

Integrazione

In relazione al volume ematico (cioè alla Pa):

↓Volume: comporta attivazione dei recettori dell'atrio destro e dei barocettori dell'arco aortico:

- 1) cardiovascolare: ↑gittata e vasocostrizione
- 2) comportamento: sete, aumenta il volume dei LEC; 1+2 aumentano la Pa
- 3) rene: l'acqua viene riassorbita

↑Volume: comporta attivazione dei recettori di prima e rilascio di ANP da parte del cuore:

- 1) cardiovascolare: ↓gittata e vasodilatazione
- 2) rene: ↑escrezione d'acqua e sali
- 3) ANP: ↑TFG; ↑flusso ematico midollare; ↓rilascio renina: ↓riassorbimento di Na^+

assunzione di NaCl: ↑osmolalità

- 1) ↑ADH: ↑riassorbimento renale di acqua con ↑volume
- 2) sensazione di sete: assunzione di acqua con ↑volume

Rene artificiale

Esistono due tipi di dialisi: l'emodialisi e la dialisi peritoneale

- 1) emodialisi: il sangue del paziente è messo a contatto, in sede extracorporea, tramite una membrana artificiale semipermeabile a alta superficie, con un liquido da dialisi controcorrente.
- 2) dialisi peritoneale: nello spazio peritoneale viene iniettato liquido da dialisi in modo che le sostanze siano scambiate attraverso il peritoneo e la parete capillare. Per avere assorbimento di acqua si usa una soluzione ipertonica ricca di glucosio

Sia 1 che 2 lasciano passare piccole molecole e acqua ma non macromolecole. Nella dialisi uno dei problemi maggiori è il rilascio di sostanze dalle membrane usate (caso 1).

Nota: l'osmolalità

La molarità è il rapporto moli/l

La molalità è il rapporto moli/Kg di H_2O

Se una soluzione è poco diluita, come quelle fisiologiche, il contributo al volume totale da parte del volume delle sostanze disciolte è notevole: in un litro di plasma solo 0,93 l sono d'acqua; in questo caso la molalità e la molarità differiscono del 7%.

L'osmolarità è il rapporto osm/l e descrive cioè la concentrazione di tutte le particelle osmoticamente attive in una soluzione: solo che poiché il volume dipende dalla temperatura e per quanto detto sopra è preferibile l'osmolalità: osm/Kg H_2O .

Esempio: una mmol di glucosio in un litro d'acqua a 4 °C (1 kg); molalità=1 mmol/kg e osmolalità=1 mosm/kg. L'osmolalità però con l'NaCl deve tener conto della dissociazione (l'osmosi dipende dal numero di particelle): quindi sarebbe 2 mosm/kg. Se l'elettrolita è debole devo considerare il grado di dissociazione.

Dall'osmolalità si calcola la pressione osmotica.

Se c'è una membrana a separare due soluzioni bisogna tener conto anche della permeabilità, che differenzia l'isosmolalità dall'isotonia. Isotonia vuol dire stessa differenza di pressione a cavallo della membrana. Es: globuli rossi in soluzione di urea 290 mosm/Kg: è isosmolale ma non isotonica perché l'urea diffonde. Le due sono uguali solo con una membrana impermeabile (semipermeabile)

APPARATO GASTRO-INTESTINALE

Funzioni generali:

- 1) digestione
- 2) assorbimento
- 3) secrezione
- 4) difesa: meccanica (epitelio), chimica (bile, pH, lisozima), immunitaria (es Peyer)
- 5) endocrina

- Rapido turnover: 24-72 ore per il ricambio delle cellule epiteliali, il che consente un rapido ripristino di funzione ma anche un potenziale bersaglio di neoplasie. La chemioterapia produce lesioni dell'epitelio che è molto sensibile agli antitumorali.
- Si presenta come un tubo diviso in varie porzioni da sfinteri: l'esofageo superiore e inferiore quello del cardias, il piloro, quello ileo-cecale
- Collocazione sottodiaframmatica, tranne parte dell'esofago e tranne lo stomaco in caso di ernia iatale.
- Ghiandole annesse: intraepiteliali, intramurali (queste prime due a secrezione mucosa), extramurali (salivari, pancreas, fegato)
- Tipiche tonache degli organi cavi: peculiarità è invece il duplice plesso nervoso, distinto in sottomucoso e mienterico, che costituisce il sistema nervoso enterico che coordina i segnali a livello di tutto il tubo e prende contatto con il SNA.
- Circolazione arteriosa: tripode celiaco, arterie mesenteriche sup e inf; circolazione venosa tributaria della vena porta

Ormoni

Non è possibile l'approccio classico dell'endocrinologia (togliere la funzione per capirla) perché le ghiandole (o le cellule del sistema endocrino) sono sparse ovunque. Inoltre lo stesso ormone può essere prodotto da cellule di porzioni diverse del tratto g.i. Infine le strutture degli ormoni sono spesso simili e le funzioni sovrapposte. Anche ormoni di altri distretti hanno effetti sul g.i.

Caratteristiche degli ormoni:

- manca un controllo centrale
- regolazione: altri ormoni del gi, componenti alimentari, SN, secrezioni intestinali
- natura peptidica lineare con ultimo aa amidato, una tyr solfatata e attività legata al c-term
- famiglie per analogie strutturali: geni diversi o splicing o isoforme
- azioni biologiche parzialmente sovrapponibili
- biosintesi: cellule endocrine (granuli di secrezione) o neuroni
- azioni diverse a seconda del distretto: es cck (contratturante sulla cistifellea e secrezione su pancreas esocrino)
- gli ormoni possono essere secreti nel lume o nel sangue

Controllo endocrino

- stimoli di rilascio: fase cefalica, distensioni pareti, presenza di nutrienti, acidità del lume
- recettori: cellule, neuroni enterici, fibre efferenti
- effettori: muscolatura liscia, cellule esocrine, cellule endocrine, cellule epiteliali, vasi e SN
- effetti: vedi caso per caso

Muscoli

Ci sono tre componenti muscolari: la muscolaris mucosae, e la tonaca muscolare interna (circolare) ed esterna (longitudinale). La muscolatura liscia è formata da fasci di cellule fusiformi, fasci collegati l'un l'altro e al cui interno le cellule sono associate meccanicamente ed elettricamente (gap junctions): un pda si distribuisce quindi a tutte le fibrocellule di un fascio.

A riposo i pm oscillano lentamente (onde lente), con frequenza 3-15 al minuto e ampiezza 10-20 mV. Questo lascia i fasci sempre leggermente contratti (tono in assenza di pda).

Ogni volta che ci sono oscillazioni maggiori dei pm s'innescano serie di pda (spike) che innescano la contrazione. Spostamenti del pm a riposo verso il valore soglia aumentano la durata delle scariche (spasmo). Le oscillazioni del pm dipendono dall'attività neuronale. Fasci diversi hanno frequenza pari a quella del fascio "pacemaker" a frequenza massima con cui sono collegati.

I movimenti: la motilità intestinale è sia la contrazione che il rilasciamento e portano rispettivamente al mescolamento+trasporto+blocco sfinterico e al riflesso d'accomodazione.

- 1) il processo di segmentazione: rimescolamento e spinta caudale dovuti rispettivamente alla muscolatura circolare e longitudinale (questa per accorciamento fa scorrere l'intestino sul suo contenuto), con onda di contrazione non coordinata
- 2) movimenti di peristalsi: sono serie di contrazioni coordinate in successione, precedute da onde di rilasciamento; provvedono al trasporto del materiale. Sono innescati dalla dilatazione delle pareti: segnale nervoso che porta a rilascio di sostanza P (segnali contratturante aburale) e VIP (segnale distensivo in avanti).
- 3) contrazione tonica degli sfinteri che bloccano la propulsione e aumentano il mescolamento
- 4) accomodazione: fasci dello stomaco prossimale, del colon ascendente e del retto; presentano un tono anche nella fase di rilasciamento: se questo tono viene ridotto possono aumentare la capacità d'immagazzinamento senza che aumenti la pressione luminale; controllo del SNA e del plesso enterico
- 5) CMM: complesso mioelettrico migrante, si muove in direzione anale durante l'attività motoria interdigestiva: inizia 4-5 ore dopo un pasto e si ripete ogni 90-120 minuti. E' divisibile in 4 fasi:
 - fase 1: quiescenza
 - fase 2: movimenti di segmentazione irregolari
 - fase 3: attività peristaltica di 3-6 minuti
 - fase 4: diminuzione delle contrazioni

Nel CMM è coinvolta la motilina, infatti la frequenza dei cicli è correlata al suo aumento ciclico di concentrazione nel plasma. La funzione del tutto è di pulizia dei residui del pasto. La motilina è secreta dalle cellule M del duodeno e stimolata da acidi, acidi grassi e biliari.

Innervazione

Innervazione intrinseca

Il plesso mienterico è situato tra lo strato muscolare circolare e quello longitudinale.

Il plesso sottomucoso è tra la mucosa e la lamina propria e innerva l'epitelio.

I due plessi sono collegati tra loro e mandano fibre alla muscolatura e alle arteriole.

Nei due plessi le cellule nervose formano gangli.

Esistono tre tipi di neuroni: colinergici, adrenergici e NCNA (non colinergici non adrenergici).

I colinergici sono i parasimpatici e la maggior parte di quelli del plesso.

Gli adrenergici sono i simpatici (gangli prevertebrali). Gli NCNA sono dei plessi, prevalentemente peptidergici. Possono essere eccitatori (sostanza P) e inibitori (VIP).

Riflessi:

- 1) eccitazione ascendente: fibra nervosa che attiva una cellula del plesso stimolante, che innerva i fasci muscolari fino a 2 mm in direzione orale
- 2) inibizione discendente: fibra nervosa attiva una cellula del plesso inibente che decorre per 20-30 mm in direzione anale

Sia nel caso 1 che 2 vengono attivati interneuroni che raggiungono fasci più lontani.

Se 1 e 2 sono coordinati tra loro c'è un riflesso peristaltico (vedi sopra):

- accomodazione locale
- eccitazione ascendente: forza propulsiva
- inibizione discendente: consente il movimento

Innervazione estrinseca

Funzioni:

- 1) Consente la comunicazione tra porzioni distanti e quindi la coordinazione.
- 2) La funzione digerente inoltre in questo modo sottostà alle funzioni superiori.
- 3) Integra informazioni del g.i. a livello encefalico

Parasimpatico: fibre che giungono dal tronco encefalico (bulbo, nervo vago) e dai nervi sacrali fino a neuroni dei plessi, di tipo colinergico o NCNA.

Simpatico: fibre che arrivano dal midollo toracico e lombare; le fibre pregangliari arrivano ai neuroni nei gangli prevertebrali, da dove iniziano fibre postgangliari noradrenergiche che giungono infine ai neuroni colinergici dei plessi, che vengono inibiti.

Vie afferenti: esistono chemocettori e meccanocettori (come terminazioni nervose libere) che rispondono a sostanze assorbite e a dilatazione o contrazione. Alcune fibre formano sinapsi con i gangli simpatici ma per lo più arrivano ai gangli spinali. Un riflesso importante è quello vago-vagale: coordina la motilità di esofago e stomaco prossimale (riflesso visceroviscerale).

La secrezione

Vengono secreti 9 litri d'acqua nel tratto g.i. ma il riassorbimento è quasi completo, tanto che nelle feci ne troviamo 0,15 litri. Il riassorbimento avviene per 8,5 litri nel tenue e per 0,35 litri nel crasso.

La distribuzione è la seguente:

- 2 litri dall'esterno
- 1,5 litri di saliva
- 0,5 litri nella bile
- 2 litri di secrezioni gastriche
- 1,5 litri di secrezioni pancreatiche
- 1,5 litri di secrezioni intestinali

I secreti forniscono gli enzimi in grado di digerire il cibo, il muco (mucine, glicoproteine) per proteggere l'epitelio (da stress meccanici, chimici e da autodigestione) e lubrificare le parti solide del cibo, il lisozima di protezione. Sono inoltre essenziali per dissolvere i cibi, digerirli e assorbirli. Esistono 4 tipi di ghiandole: calciformi mucipare, cripte secretorie, ghiandole intramurali (tubulari) e extramurali (salivari, fegato, pancreas).

Le ghiandole composte producono un secreto primario in corrispondenza degli acini; questo viene condotto al lume nei dotti escretori che lo modificano (secreto secondario). Tipico del pancreas e delle salivari maggiori (ma ci sono ghiandole tubulo-acinose anche nell'esofago e nell'intestino).

Alcuni enzimi digestivi, come le glicosidasi, e le amino e dipeptidasi, vengono incorporate nella membrana dell'orletto a spazzola dell'epitelio dell'intestino tenue.

La secrezione è sotto controllo nervoso ed ormonale:

- 1) il controllo nervoso: mediato dal SNA (vedi sopra), che innerva alcune ghiandole con ambedue le sue componenti, oppure in modo diversificato (es il pancreas: acini:para; dotti:simp); in alcuni casi l'innervazione simpatico-secretoria è assente. Le ghiandole di Brunner e quelle caliciformi sono innervate solo dal plesso sottomucoso; altri neuroni del plesso mienterico inibiscono quelli secretomotori (azione inibente indiretta, non esiste inibizione nervosa diretta).
- 2) Il controllo ormonale: le cellule del sistema endocrino diffuso liberano ormoni nel sangue (azione endocrina) oppure liberano paraormoni ad azione paracrina. Gli ormoni più noti sono la gastrina, la CCK, la secretina, il GIP e l'istamina (ma ce ne sono molti altri). Le cellule endocrine hanno forma a bottiglia, con il collo verso il lume e granuli basali.

Breve descrizione:

- *Gastrina*: sintesi da parte delle cellule G; due terzi sono nell'antro dello stomaco e un terzo a livello duodenale; lo stimolo è dovuto alla presenza di peptidi e aa nel lume dello stomaco; l'emissione è inibita a $\text{pH} < 3$ (feedback -); agisce tramite la via del IP_3/DAG e ha le seguenti funzioni: secrezione di HCl da parte delle cellule ossintiche (o di rivestimento) delle ghiandole gastriche; aumento di forza e frequenza delle onde peristaltiche dello stomaco; stimola il trofismo degli epitelii di stomaco e duodeno; stimola la secrezione degli acini del pancreas, la secrezione biliare e la contrazione della cistifellea (come la CCK)
- *CCK*: sintesi da parte delle cellule I dell'epitelio duodenale e del digiuno; lo stimolo è dovuto a acidi grassi, peptidi, aa o glucosio nel lume; la tripsina inibisce il rilascio (feedback negativo); usa la via del IP_3/DAG e ha le seguenti funzioni: stimola gli acini del pancreas a secernere il succo primario ricco di proenzimi digestivi; potenzia l'effetto della secretina sui dotti collettori del pancreas; stimola nello stomaco le cellule principali a rilasciare pepsinogeno; inibisce la secrezione gastrica di HCl; contrazione della colecisti e apertura dello sfintere di Oddi; funzione trofica sul pancreas; agisce come ormone della sazietà a livello ipotalamico (forse)
- *Secretina*: sintesi da parte delle cellule S dell'epitelio duodenale e digiunale; stretta omologia strutturale con il glucagone, l'enteroglucagone, il GIP e il VIP; lo stimolo è il chimo acido, il messaggero il cAMP e le funzioni sono: secrezione alcalina e ricca di bicarbonato dei dotti pancreatici; alcalinizzazione della bile; rallenta lo svuotamento dello stomaco (inibendone la muscolatur)
- *GIP*: gastric inhibitory peptide o glucose-dependant insulin-releasing peptide; viene prodotto dalle cellule K nel tenue; stimolo è il glucosio, grassi e aa, o un basso pH; le sue funzioni sono quelle dei nomi: liberazione d'insulina nel pancreas e inibizione della motilità gastrica (nonché della secrezione di HCl)
- *Istamina*: è l'His decarbossilata e viene prodotta dalla mast-zell e da cellule ECL delle ghiandole gastriche; lo stimolo di rilascio è vagale, si lega ai recettori H_2 delle cellule di rivestimento e principali e provoca secrezione di HCl e di pepsinogeno rispettivamente.

Nella secrezione prima viene secreto il sale poi questo richiama acqua: i meccanismi sono:

- secrezione di K^+
- secrezione di HCO_3^- : dotto pancreatico, ghiandole di Brunner, dotti biliari
- secrezione di Cl^- : ghiandole salivari (secrezione II), acini pancreatici

L'assorbimento (digiuno, ileo): il sale come primus movens

Esistono 4 sistemi di trasporto, simili a quelli renali:

- 1) simporto Na^+ -glucosio, aa, vitamine, galattosio, fosfato: digiuno; elettrogeno (Cl^- per via paracellulare in quanto il lume è carico – essendo stato assorbito il Na^+); il glucosio lascia la cellula con un uniporto passivo
- 2) Canali per il Na^+ : colon prossimale; elettrogeno
- 3) Antiporto Na^+/H^+ e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$: nel digiuno e nella cistifellea; assorbimento di NaCl ; gli ioni OH^- che rimangono nella cellula formano (AC) HCO_3^- che escono, portando Cl^- dentro. Gli ioni cloro escono a livello basolaterale (canali apposta); nel lume H^+ e HCO_3^- danno H_2O
- 4) K^+/H^+ ATPasi: nel colon; assorbimento attivo primario di potassio e secrezione H^+ ; nella cellula resta un OH^- che forma HCO_3^- : questo esce con il sistema visto sopra oppure tramite un canale basolaterale apposta. E' un processo costoso (1:1 moli di KHCO_3 e ATP)

La saliva

Le ghiandole maggiori sono la parotide (sierosa), la sottomandibolare (mista, più sierosa) e la sottolinguale (mista, più mucosa), cui s'aggiungono le ghiandole salivari minori, mucose.

La saliva è acqua al 99%, più ioni (ad es il calcio per non sottrarlo ai denti), ptialina (amilasi), lisozima, IgA e mucina. I batteri devono essere controllati: se la placca batterica s'attacca allo smalto si forma il tartaro. Il pH salivare è lievemente alcalino.

Funzioni:

- solvente per i nutrienti, che vengono presentati alle papille gustative (lingua, palato, faringe)
- sostanze lubrificanti per facilitare la masticazione e la deglutizione
- umidificazione del cavo orale
- pulizia dello stesso tramite continuo risciacquo, il lisozima e le IgA
- fornisce enzimi digestivi: l'amilasi (scarso tempo d'azione: viene inattivata dopo la deglutizione dal basso pH gastrico; la sua funzione primaria è per l'igiene orale)

Si distingue una produzione in due fasi, primaria e secondaria:

- 1) la saliva primaria viene prodotta dagli acini: è isotonica
- 2) la saliva secondaria: avviene riassorbimento di Na^+ e Cl^- (ipotonica) e piccola secrezione di K^+ e HCO_3^- .

Se la secrezione è elevata i meccanismi di trasporto non ce la fanno e la $[\text{K}^+]$ s'abbassa mentre quella di NaCl aumenta: la saliva rimane primaria. Se il flusso è medio il riassorbimento è più veloce della secrezione, causando una osmolalità molto bassa.

Perché la saliva è ipotonica? Aumenta la solubilità delle proteine e la sensibilità al sale dei recettori gustativi.

Controllo nervoso: la secrezione basale è scarsa ed è aumentata da riflessi innescati da stimoli gustativi e olfattivi. Durante il sonno il flusso è molto basso, mentre è massimo durante la masticazione o con certi stimoli gustativi. Il flusso è da 0,5 a 1,5 litri al giorno.

L'innervazione è sia simpatica che parasimpatica. Le fibre simpatiche portano a una saliva più viscosa, ma non si sa perché.

I nuclei salivatori sono nel ponte e regolano la secrezione, il trofismo cellulare e il flusso ematico.

La deglutizione

Nella masticazione e nella prima fase di deglutizione sono coinvolti muscoli striati.

La masticazione omogenizza e rimescoli i cibi solidi con la saliva: il boccone viene spinto contro il palato molle dalla lingua, scivola nella faringe, si chiude l'epiglottide e arriva nell'esofago

innescando la prima onda peristaltica (una per ogni bolo), si apre lo sfintere inferiore (a livello del cardias, che si rilassa anch'esso: è il più noto riflesso vagovagale). Il riflesso di deglutizione è involontario e coinvolge inizialmente afferenze del nervo glosso faringeo, la cui stimolazione causa quanto descritto.

L'esofago

Un terzo composto da muscolatura striata, uno misto e uno di liscia. L'onda peristaltica è innescata dalla dilatazione della sua parete durante la deglutizione; all'onda primaria ne seguono di secondarie finché il bolo non è nello stomaco.

Lo sfintere superiore s'apre in modo riflesso quando ha inizio la deglutizione o durante il vomito, altrimenti è sempre contratto in modo tonico, così come lo sfintere inferiore, il cui compito è di proteggere l'esofago dai succhi gastrici. Un riflusso sporadico di questi è normale quotidianamente, in ogni modo la mucosa esofagea è protetta dal suo epitelio pluristratificato e dal muco, dall'azione tamponante della saliva e dal rapido svuotamento grazie al riflesso peristaltico.

Lo stomaco

E' formato da una parte prossimale (cardias, fondo e parte superiore del corpo) che ha funzione di deposito per i cibi, e da una distale (parte inferiore del corpo e antro pilorico).

Nella parte prossimale il pm non oscilla ma la muscolatura mantiene una certa pressione sui cibi depositati per consentirne poi il passaggio al duodeno. La parte distale svolge funzioni rimescolamento, omogeneizzazione ed emulsione, presenta un pm oscillante lentamente, a partire dalla grande curvatura (pacemaker): se il potenziale supera la soglia si generano cicli di contrazioni peristaltiche e il piloro di rilascia: parte del chimo raggiunge il duodeno (quando l'onda sta per raggiungerlo si restringe lievemente per impedire alle particelle grosse di passare).

L'epitelio è batiprismatico semplice con cellule ricche di microvilli e a secrezione mucosa: sono presenti pliche che aumentano la superficie, con fossette dove sboccano le ghiandole della parete (di tre tipi a seconda della porzione di stomaco). Le cellule delle ghiandole sono:

- a secrezione mucosa: esistono cellule indifferenziate per sostituirle (cardias e piloro, ma anche a livello dello sbocco dei dotti escretori delle ghiandole del fondo e del corpo: muco "solubile" prodotto da cellule dette secondarie)
- cellule principali: rilasciano pepsinogeno (fondo e corpo); autocatalisi a $\text{pH} < 3$
- cellule parietali (di rivestimento, ossintiche): secernono HCl (fondo e corpo)
- endocrine di tipo G: secernono gastrina (dappertutto, in particolare nel piloro)
- cellule ECL (enterocromaffino simili): secernono istamina

Funzioni gastriche:

- secretorie: muco, acqua, elettroliti, enzimi, HCl
- digestive: pepsina per predigerire le proteine
- diluenti: bolo → chimo (emulsione grassi, sminuzzamento meccanico, impasto)
- germicide: ambiente acido
- anti-anemiche: produce il fattore intrinseco, essenziale per l'assorbimento della vitB12 che serve per la formazione del gruppo eme, oltre ad avere funzione neurotrofica
- assorbimento: scarso, in particolare alcol (l'alcolemia sale subito infatti, tranne che con alti livelli di grassi nello stomaco; riguarda il 20% dell'alcol, il resto nel tenue) e farmaci, come l'aspirina (che inibisce anche la secrezione di bicarbonato dei mucociti, favorendo ulcere)
- deposito: senso di sazietà connesso alla pienezza (distensione delle pareti)

Motilità

Il riflesso d'accomodazione dipende dall'innervazione estrinseca: le fibre afferenti viscerali si proiettano al bulbo e innescano il riflesso con fibre efferenti vagali che giungono ai neuroni NCNA di inibizione (rilascio di VIP). Il deposito è al più di 1/1.5 litri di chimo

Il tono della parete dipende sempre da fibre del vago che si proiettano a neuroni colinergici del plesso mienterico. Il bulbo coordina le due cose.

Una dilatazione dello stomaco stimola l'attività dello stomaco distale mentre una dilatazione del tenue inibisce tale attività (riflesso enterogastrico). Il tono del piloro è regolato separatamente dal resto della muscolatura distale. L'apertura del piloro è per tempi brevi.

C'è anche un controllo ormonale, che dipende dalla composizione del chimo nel tenue: recettori valutano tale composizione e in caso di pH basso o ↑osmolalità e contenuto di acidi grassi, liberano gastrina, CCK, secretina, glucagone e GIP.

Questi rilassano lo stomaco prossimale e contraggono il piloro, rallentando lo svuotamento gastrico. La motilina, invece, provoca il rilasciamento del piloro, quindi aumenta lo svuotamento.

CCK e gastrina incrementano la forza delle contrazioni distali, aumentando la frequenza delle onde lente di potenziale.

Le cellule ossintiche (parietali, di rivestimento)

L'HCl denatura le proteine e attiva il pepsinogeno a pepsina (che ha, tra l'altro, massima attività a pH 3). Queste cellule secernono liquidi isotonici con [HCl] fino a 150 mmol/l.

La cellula a riposo presenta una rete di canalicoli aperti verso il lume, in vicinanza del quale sono vescicole tubulari che contengono una $K^+-H^+-ATPasi$ e canali per K^+ e Cl^- . In caso di stimolazione le vescicole fondono coi canalicoli e hanno così la possibilità di secernere su una ampia superficie. Quando la stimolazione finisce le vescicole vengono recuperate e immagazzinate di nuovo.

Sono presenti numerosi mitocondri.

Meccanismo secretorio: è anomalo perché la $Na^+-K^+-ATPasi$ ha solo il ruolo di mantenere il K^+ intracellulare mentre il lavoro lo fa la $K^+-H^+-ATPasi$.

- 1) basolateralmente c'è un antiporto Na^+/H^+
- 2) Gli OH^- che rimangono reagiscono con la CO_2 a dare HCO_3^-
- 3) Gli HCO_3^- lasciano la cellula in antiporto col Cl^- dal lato basolaterale
- 4) Il cloro può uscire nel lume (canali)
- 5) Il potassio esce nel lume con canali a perdita e rientra colla $K^+-H^+-ATPasi$: anche in questo caso per ogni H^+ secreto uno HCO_3^- lascia la cellula dal lato basale; il potassio quindi ricircola: la $Na^+-K^+-ATPasi$ serve solo per quel potassio che si perde nel succo gastrico

Regolazione: esiste un livello basale e uno stimolato, dal SNA, dal SN enterico, dall'endocrino o da segnali paracrini; sulla $K^+-H^+-ATPasi$ agiscono, stimolandola:

- Istamina (ECL cells): induttore più efficiente (un anti-istaminico combatte l'acidità); H_2
- Gastrina (G cells): regola anche le ECL; recettori per la gastrina
- Afferenze nervose del vago (Ach): induzione secrezione se c'è piacere edonistico tramite colinocettori muscarinici

Invece la $K^+-H^+-ATPasi$ è inibita dalla somatostatina (cellule D), ormone inibitorio paracrino per eccellenza. Le cellule D sentono la $[H^+]$ e a pH 1-2 rilasciano l'ormone che inibisce il rilascio di gastrina.

Componenti organici del succo gastrico

- Pepsinogeno
- Amilasi (salivare, continua ad agire finché il pH non l'inattiva)
- Fattore intrinseco (prodotto dalle cellule ossintiche in modo non regolato): serve ad assorbire la vitB12 che altrimenti viene degradata; nell'intestino recettori per il F.I.
- Nei lattanti: rennina, per coagulare il latte e favorirne la digestione
- Muco: prodotto dalle cellule mucipare, dalle ghiandole del cardias e del piloro e dalle cellule secondarie delle ghiandole del fondo e del corpo. Sono proteine glicosilate che formano tetrameri per S-S; la porzione glicosilata è verso l'esterno. La pepsina scinde le mucine del muco, ma solo in superficie, poiché negli strati più profondi (verso l'epitelio) è presente

bicarbonato, rilasciato con il muco, che tampona l'HCl e disattiva la pepsina. Esiste un muco "solubile", fluido, prodotto dalle cellule del colletto, in corrispondenza dell'orifizio delle ghiandole del fondo e del corpo: l'HCl deve poter fluire all'esterno. Una gastrite è la conseguenza di un malfunzionamento di questo sistema protettivo, viene comunque contenuta dal rapido ricambio epiteliale.

Il controllo del muco: sebbene la produzione si continua, agiscono anche stimoli vagali, meccanici e i livelli locali di prostaglandine E (che hanno anche altri effetti: ↑ flusso ematico, ↑ tight junctions, ↑ turnover cellulare).

L'aspirina inibisce la produzione di PGE, con rischio di ulcera in caso di gastrite (lesione con buco).

Fasi della secrezione gastrica

- 1) encefalica: stimolo vagale (parasimpatico) innescato da gusto/olfatto o da carenze di glucosio a livello dell'encefalo (fame e ipoglicemia da insulina). Il vago stimola direttamente (Ach) la secrezione, ma anche indirettamente (tramite rilascio di gastrina)
- 2) gastrica: dovuta alla dilatazione della parete dello stomaco, con conseguente stimolo riflesso vagovagale e intramurale; dovuta inoltre alla presenza di proteine, aa, acidi grassi che portano al rilascio di gastrina, in particolare dalle ghiandole piloriche
- 3) intestinale: mantiene la secrezione forse tramite gli aa riassorbiti nel sangue nel duodeno; infine c'è il blocco con segnale retrogrado inibitorio mediato da cck e secretina.

A stomaco pieno il pH viene tamponato (3-4), collo svuotamento progressivo il pH s'abbassa e questo frena il rilascio di gastrina.

L'intestino tenue, il pancreas e il fegato

A livello del tenue la superficie d'assorbimento è aumentata da pieghe circolari, villi e microvilli. Il tenue è formato da duodeno e tenue mesenteriale (digiuno e ileo): i villi sono francamente digitiformi a partire dal digiuno. I villi, nel loro asse, contengono vasi sanguiferi (arteriole e venule, derivanti dalle arterie mesenteriali) e linfatici (chiliferi, per il trasporto dei grassi come chilomicroni il che evita loro il passaggio immediato al fegato tramite il circolo portale, evitando la formazione di goccioline che s'avrebbe nelle arterie e immettendoli nella circolazione a livello delle grandi vene). La retrazione dei villi è consentita dalla spessa muscolaris mucosae. Le cellule dei villi sono:

- enterociti
- cellule mucipare: producono muco
- cellule del sistema endocrino: gastrina, cck, secretina

Sono presenti giunzioni occludenti: epitelio a tessitura densa che evita il trasporto paracellulare.

A livello del duodeno si trovano le ghiandole di Brunner (secrezione mucosa a pH alcalino) che rilasciano bicarbonato all'arrivo dei succhi gastrici.

Sono presenti le onde lente di potenziale, con frequenza che diminuisce dal duodeno all'ileo: i fasci longitudinali a frequenza più elevata fanno da pacemaker rispetto a quelli in direzione anale, ma ad un certo punto la frequenza è troppo elevata e s'instaura un nuovo pacemaker più distale (la frequenza prossimale supera la massima frequenza distale).

I nervi estrinseci svolgono due funzioni: regolano il tono della parete regolando i gangli enterici, inoltre formano la porzione efferente dei riflessi intestinali estrinseci: il parasimpatico ha funzione eccitatoria e inibitoria portandosi a gangli colinergici e stimolanti NCNA come a gangli inibenti NCNA. Quale delle due funzioni prevalga è modulato dal bulbo e dal midollo sacrale che ricevono afferenze viscerali e centrali. Il simpatico (fibre postgangliari) si porta, e inibisce, a neuroni eccitatori oltre a innervare direttamente gli sfinteri (aumento del loro tono).

Pancreas

Esistono un dotto maggiore e uno accessorio, che sboccano nella porzione discendente del duodeno, a livello delle papille maggiore (col coledoco) e minore.

Presenta una testa, un corpo e un collo. Il parenchima è formato da ghiandole tubuloacinose composte, oltre che da una porzione endocrina a isolotti. Gli acini secernono enzimi disciolti in un liquido a pH neutro e ricco di Cl^- , i dotti collettori bicarbonato e ioni, in un liquido alcalino.

Gli enzimi sono in forma inattiva, come zimogeni, per evitare l'autodigestione del pancreas e c'è un inibitore della tripsina nel succo pancreatico. L'attivatore della tripsina: enteropeptidasi duodenale.

Il pancreas secerne 2l di liquidi al giorno: il tasso di secrezione varia, aumentando durante la digestione: per lo più lo si deve alle cellule epiteliali dei dotti escretori, che devono tamponare il pH gastrico col bicarbonato per proteggere il duodeno e per attivare gli enzimi pancreatici. Quindi più elevata è la secrezione maggiore è la concentrazione di bicarbonato: quella di Cl^- invece diminuisce e la somma delle due non varia (isotonicità del succo).

Secrezione di NaCl (acini): secrezione primaria, che traina il liquido; simile a quella delle porzioni terminali delle ghiandole salivari: un simporto $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ basolaterale accumula cloro all'interno, sfruttando il gradiente del sodio; poi ci sono canali per il cloro luminale: il gradiente elettrico trascina anche il Na^+ nel lume per via paracellulare. Il potassio esce a livello basolaterale

Secrezione di HCO_3^- (dotti): simile a quella delle ghiandole di Brunner e dei dotti biliari; necessita di uno scambiatore $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ basolaterale, che sfrutta il gradiente del sodio per portare H^+ (protoni) fuori dalla cellula, dove rimangono OH^- , che con CO_2 e AC formano HCO_3^- che esce nel lume tramite un canale. 3 ioni bicarbonato per 1 ATP. Il potassio esce a livello basolaterale.

A riposo gli acini secernono più dei dotti (secreto ricco di cloro), ma in caso di stimolazione (secretina) aumenta la secrezione dei dotti e con essa il contenuto in bicarbonato.

Il pancreas è soggetto a controllo nervoso e ormonale: L' HCl stimola il rilascio di secretina, i cui recettori sono dei dotti; invece proteine e grassi stimolano il rilascio di CCK i cui recettori sono a livello degli acini e della cistifellea. I due ormoni agiscono sinergicamente: la secretina aiuta l'azione del CCK sugli acini.

Anche il vago stimola gli acini (via Ach), ma esistono anche fibre peptidergiche (VIP) e noradrenergiche del simpatico.

Anche per il pancreas sono descrivibili le 3 fasi:

- encefalica: il nervo vago in caso di odori-sapori stimola la secrezione fino al 50% del max
- gastrica: dilatazione dello stomaco (riflesso vagovagale) e gastrina stimolano la secrezione enzimatica degli acini
- intestinale: la secrezione di bicarbonato è stimolata dal pH basso e da acidi grassi

Il fegato: i sali biliari

- La bile: sali biliari, colesterolo, fosfolipidi, steroidi e prodotti d'escrezione (bilirubina e molte sostanze estranee all'organismo); isotonico e a pH lievemente alcalino o neutro.
- I sali biliari: colico, chenodeossicolico, deossicolico, litocolico. Tutti vengono coniugati a livello degli epatociti con taurina o glicina, in modo da renderli anfipatici e detergenti nei confronti dei lipidi intestinali; oltre una certa concentrazione (micellare critica) formano micelle contenenti colesterolo e gli altri componenti della bile. Grazie ai sali biliari viene espulso più colesterolo (aumento di solubilità)
- Per quanto riguarda la bilirubina vedi indietro

- Il flusso biliare dipende in parte dai sali biliari (250ml, 40%) e in parte no (250ml); il restante 20% è legato a secrezioni dei dotti biliari (liquido ricco di HCO_3^- se stimolati da secretina). Il flusso dipendente da sali biliari è legato al circolo entero-epatico: i sali biliari sono riassorbiti nell'ileo e giungono al fegato nella vena porta; nel fegato sono accumulati negli epatociti, in simporto col Na^+ e poi secreti nei canalicoli. Per motivi osmotici a ciò segue acqua. L'acqua per un altro 40% segue il flusso di altre sostanze, come coniugati del glucuronico (bilirubina) e del glucatione: flusso indipendente da acidi biliari
- Nel corpo ci sono 5 g di sali biliari, ma 20g di essi servono per digerire 100g di grassi: solo 0,5 g di sali biliari sono persi ogni giorno (e sintetizzati) gli altri ricircolano. Il 98% è assorbito in modo attivo secondario nell'ileo (in simporto col sodio). Inoltre vengono deconiugati dai batteri e 7α idrossilati (sali biliari secondari: deossicolico e litocolico)
- Nel colon la piccola parte di sali escreta svolge l'ultima funzione: interagisce coi lipidi della membrana epiteliale e favorisce il riassorbimento di acqua
- Lo sfintere di Oddi è chiuso in fase interdigestiva e la bile fluisce nella cistifellea dove viene immagazzinata e concentrata (riassorbimento di sali e acqua). La CCK contrae la cistifellea e fa rilasciare lo sfintere.

Altre funzioni epatiche:

- Anatomia lobulo e vascolarizzazione
- Funzioni in breve in relazioni al glucosio, agli acidi grassi (e corpi chetonici) e aa (urea)
- Deposito di vitamine (A, D, B12) e ferro (ferritina)
- Produce proteine plasmatiche: albumina, VLDL, proteine del complemento
- Metabolismo della vitD
- Biotrasformazione di farmaci e tossine e produzione di radicali liberi
- Presenta macrofagi: cellule di Kupffer
- Riserva ematica: 0,5 litri
- Emopoiesi extramidollare in caso di anemia grave
- Capacità proliferative/rigenerative delle cellule epatiche

Riassorbimento e digestione nel tenue

Circa il 95% dei villi è composto di enterociti, il cui compito principale è il riassorbimento.

Non bisogna però dimenticare che nel loro orletto a spazzola o nel loro citosol sono presenti anche enzimi digestivi: amino e dipeptidasi citosoliche e lattasi, saccarasi amino- e endopeptidasi a livello dei microvilli (proteine integrali).

L'assorbimento: 8-9 litri di acqua al giorno e 50-100 g di elettroliti. L'acqua diffonde in base a differenze di osmolalità fra il lume e il plasma: vi è assorbimento di NaCl e di altre sostanze dal lume e secrezione di Cl^- e HCO_3^- attraverso l'epitelio delle cripte.

- Nel digiuno il Na^+ viene riassorbito in simporto col glucosio e di aa (mecc 1, vedi indietro)
- Nell'ileo è attivo il mecc 3
- Nelle cripte invece secernono Cl^- tramite un carrier di simporto basolaterale $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$: il cloro passa poi nel lume con appositi canali; la secrezione di bicarbonato è uguale a quella vista nel dotto pancreatico e avviene nel duodeno (ghiandole di Brunner).
- Il Ca^{2+} è assorbito in prevalenza nel duodeno ed è stimolato da calcitriolo
- L'aldosterone aumenta il riassorbimento di Na^+ e di acqua inducendo la sintesi e l'incorporazione di canali per il sodio nella membrana luminale delle cellule dei villi.

Digestione

Vedi biochimica

L'intestino crasso

Provvede al trasporto e all'immagazzinamento delle feci (capacità accomodatorie del colon ascendente e del cieco, oltre che del retto). 2-3 volte al giorno la peristalsi in direzione anale trasporta le feci al retto (movimento di massa) e la dilatazione innesca il riflesso di defecazione. Questo riflesso può essere represso volontariamente con accomodazione nel retto.

Il centro pacemaker è nel colon trasverso: le onde di contrazione possono viaggiare in direzione orale e anale, portando le feci ad immagazzinarsi anche nel colon e nel cieco (principali spazi di deposito). I movimenti di segmentazione (haustra, sacche dovute alla contrazione tonica delle tenie) e le onde peristaltiche sono affiancate dai movimenti di massa: questi avvengono 2-3 volte al giorno, sono preannunciate da segmentazioni e da rilasciamento delle tenie, poi si forma un treno di contrazioni che si propagano in direzione anale. Con la defecazione gli sfinteri interno, involontario, ed esterno, volontario, si rilasciano. Lo stimolo è fornito dalla dilatazione del retto, in seguito ad un movimento di massa: un segnale afferente raggiunge l'encefalo (coscienza); può essere inibito e si ha accomodazione, oppure no e s'innescano onde peristaltiche e gli sfinteri si rilassano. L'aumento di pressione nel retto favorisce l'evaquazione.

L'intestino crasso assorbe acqua e NaCl a livello del colon: le feci passano da un contenuto idrico di 1 litro a 0,15 litri, inoltre i sali espulsi sono sotto le 10 mmol/l.

I meccanismi attivi nel colon sono (mec 2 e il mec 4) i canali per il sodio e K^+-H^+ ATPasi nel lume (assorbimento attivo primario di potassio e secrezione H^+ ; nella cellula resta un OH^- che forma HCO_3^- : questo esce con il sistema visto sopra oppure tramite un canale basolaterale apposta; è un processo costoso: 1:1 moli di $KHCO_3$ e ATP). Quindi abbiamo assorbimento di NaCl e di potassio. Quest'ultimo secondo i fabbisogni dell'organismo in modo controllato dall'aldosterone: il potassio può essere anche secreto. Il bicarbonato viene secreto nel lume.

Il tutto è trainato dalla Na^+-K^+ -ATPasi basolaterale.