

## LA PRESSIONE ARTERIOSA

Nel circolo sistemico la pressione più elevata è quella nell'aorta ed ha un valore di circa 120 mmHg durante la sistole ventricolare e viene anche indicata come pressione sistolica o pressione massima e poi scende gradualmente fino ad 80 mmHg durante la diastole ventricolare e viene chiamata pressione diastolica o minima. Il rapido aumento di pressione che si verifica quando il sangue viene spinto dal ventricolo sx nell'aorta è percepito come un'onda pressoria (onda sfigmica o polso) che viene trasmessa lungo le arterie. Il polso pressorio è dato dalla differenza della pressione sistolica (Ps) con la pressione diastolica (Pd). Nell'aorta il polso pressorio è 40 mmHg. La pressione arteriosa fluttua ecco che quindi dobbiamo prendere qualcosa come riferimento utilizzando un valore medio che sia rappresentativo della pressione arteriosa, possiamo prendere la pressione arteriosa media (PAM): è data dalla somma della pressione diastolica a 1/3 del polso pressorio [ $PAM = Pd + 1/3 (Ps - Pd)$ ] (Figura 33.7).

La PAM è influenzata dalla gittata cardiaca e dalle resistenze periferiche infatti la PAM è data dal prodotto della gittata cardiaca per la resistenza periferica quindi è ovvio che sia un aumento della gittata cardiaca come pure un aumento delle resistenze periferiche possano determinare un aumento della PAM e viceversa, i può anche avere anche un aumento contemporaneo di entrambi i parametri e questo può portare ad una PAM elevata (Figura 33.8).

La PAM può essere influenzata anche dal valore del polso pressorio. Sul polso pressorio che va a influenzare la PAM è influenzato dalle variazioni del volume sistolico ma anche dalle variazioni della compliance arteriosa (Figura 33.9). Se aumenta il volume sistolico (quindi GC), secondo la relazione  $C = \Delta V / \Delta P$ ,  $\Delta P = \Delta V / C$  quindi  $\Delta P$  (polso pressorio) aumenta in maniera proporzionale per aumenti di  $\Delta V$  e per riduzioni di C (Figura 33.10).

(Figura 33.11) Nell'uomo viene utilizzato lo sfingomanometro che è dotato di un manicotto di gomma gonfiabile ed è possibile mediante l'utilizzo di questo apparecchio e con l'aiuto dello stetoscopio per ascoltare i rumori del sangue che fluisce attraverso l'arteria brachiale.

## IL MICROCIRCOLO

Le arteriole fanno parte di quello che viene definito il microcircolo che infatti è composto da arteriole, metarteriole, capillari e venule. Le arteriole sono detti anche vasi di resistenza, a livello delle arteriole si ha la maggior caduta pressoria, offrono una elevata resistenza anche perché hanno un piccolo diametro e grazie alla loro innervazione ma anche alla sensibilità svolgono un ruolo importante nella pressione arteriose perché sono in grado di variare le resistenze periferiche. Alcune arteriole possono dare origine a metarteriole dove il sangue passa dalle arteriole al sistema venoso, questo sangue bypassa i capillari e va direttamente al sistema venoso questo dipende dallo stato di contrazione degli sfinteri capillari (Figura 34.13).

Questa resistenza delle arteriole può essere variata a seconda del grado di vasocostrizione o dilatazione di questi vasi che può essere variata da vari fattori. Il meccanismo di controllo ha due scopi: uno è quello di regolare il flusso di sangue verso ai vari organi e regolare la PAM.

(Figura 33.14) distribuzione del sangue ai tessuti attraverso la regolazione arteriolare.

(Figura 33.15) Distribuzione dei flussi di sangue nell'organismo a riposo e durante esercizio fisico.

Endotelio: sottile strato di cellule che svolge diverse funzioni in quanto innanzitutto rappresenta una barriera selettiva e inoltre è in grado di contribuire alla regolazione del tono vasale producendo delle sostanze che possono avere un'azione di vasodilatazione (ossido nitrico, prostaciline) o vasocostrizione (angiotensina II, endotelina) (Figura 33.16)

I capillari hanno un diametro molto piccolo, sono sottili, sono molto numerosi, hanno una distribuzione in parallelo e l'area trasversa totale è elevata e questo fa sì che la resistenza offerta al flusso sia molto bassa, non sono distribuiti in maniera uniforme ma hanno una diversa distribuzione a seconda del tessuto e dall'attività metabolica dei tessuti (Figura 35.1).

La quantità di sangue che arriva ai capillari è regolata dallo stato di vasocostrizione/vasodilatazione di: arteriole, metarteriole, sfinteri precapillari (localizzati tra arteriole e capillari).

Controllo locale: aumento CO<sub>2</sub> determina rilasciamento sfinteri (e viceversa) (Figura 35.2).

(Figura 35.2) Scambi attraverso le pareti dei capillari.

A livello dei capillari avvengono processi di filtrazione e assorbimento che sono sottoposti da quelle che sono le forze di Starling che controllano gli scambi di liquidi. Per filtrazione intendiamo lo spostamento di un liquido dall'interno di un capillare verso il liquido interstiziale. Per assorbimento intendiamo il passaggio del liquido dal liquido interstiziale verso l'interno del capillare.

Ci sono le 4 forze di Starling che alcune facilitano il processo di filtrazione mentre altre si oppongono. Queste forze sono: la pressione idrostatica ( $P_{cap}$ ) capillare che favorisce la filtrazione, la pressione oncotica o colloid-osmotica (pigreco-li) favorisce la filtrazione ed è esercitata dalle proteine, le due forze che si oppongono al processo di filtrazione e facilitano l'assorbimento sono la pressione oncotica o colloid-osmotica presente all'interno del capillare dovuta alle proteine presenti nel capillare (pigreco-cap) e la pressione del liquido interstiziale (Pli) che possiamo considerarla pari a zero. Pressione netta di filtrazione (PNF):  $P_{cap} + \text{pigreco-li}$  (non Pli) - pigreco-cap. Si ha che ponendo che la pressione oncotica resti uguale la pressione idrostatica diminuisce man mano che si passi al lato venoso e questo vuol dire che il processo di filtrazione man mano che si procede all'estremità venosa cede il passo al processo di assorbimento però il processo di assorbimento è sempre minore della filtrazione (Figura 34.4). I vasi linfatici provvedono ad assorbire il liquido filtrato dai capillari e a rimmetterlo nella circolazione venosa e quindi alla fine nel circolo sistemico senno si sviluppa un edema. Dai capillari il sangue entra nelle venule e poi nelle vene. Le vene hanno un'elevata compliance, sono detti anche serbatoi di volume. A livello delle vene è contenuto il maggior parte del volume ematico (Figura 34.8).

Le vene presentano delle valvole che consentono l'unidirezionalità del flusso sanguigno, il movimento di queste valvole presenti nelle vene periferiche consente questo flusso unidirezionale del sangue e quindi ne impedisce il flusso in direzione retrograda. Lo stato di chiusura e apertura è regolato dalla pompa scheletrica perché i muscoli operano a livello delle vene una compressione che favorisce il ritorno del sangue al cuore (Figura 34.9). Anche la pompa respiratoria favorisce il ritorno del sangue al cuore, anche il tono venomotorio e anche dal volume ematico.

(Figura 34.10) Compensazione del ridotto tono venomotorio durante un'emorragia attraverso i riflessi barocettoriali.

(Figura 34.11) Schema riassuntivo delle vie attraverso le quali agiscono i fattori che influenzano la pressione venosa centrale e di conseguenza la pressione arteriosa media.

15/11/2019

### Controllo della pressione arteriosa

Il raggio può essere aumentato o diminuito attraverso la contrazione o il rilasciamento delle fibre muscolari circolari che compongono la parete dei vasi. Attraverso le variazioni della resistenza periferica arteriolare si può controllare sia la P arteriosa media sia la quantità di sangue che fluisce.

Il controllo intrinseco è detto anche controllo locale e regola il flusso ematico di un tessuto in relazione alle sue esigenze metaboliche e sfruttando le proprietà di autoregolazione del muscolo liscio (autoregolazione miogena). Abbiamo un controllo anche estrinseco che può essere sia nervoso (sono presenti dei riflessi mediati dalla componente ortosimpatica dal SNA) che ormonale (abbiamo diversi ormoni che possono andare ad agire: adrenalina, vasopressina o ormone antidiuretico ADH, angiotensina II).

(Tabella 35.1) Controllo locale (o intrinseco) è correlato alle esigenze metaboliche del tessuto. In questa tabella sono presenti delle sostanze che vengono prodotte localmente ed esplicano una loro azione sulla muscolatura liscia vasale (inducono vasodilatazione o vasocostrizione).

(Figura 35.1) Iperemia attiva: in seguito ad una aumentata attività metabolica e bassi livelli di ossigeno (ipossia) si ha una vasodilatazione (e viceversa).

(Figura 35.2) Iperemia reattiva: l'occlusione temporanea di un vaso determina una riduzione di  $O_2$  tissutale che induce vasodilatazione e quindi aumento flusso locale quando il sangue riprende a scorrere.

(Figura 35.3) Autoregolazione miogena: quando le fibre muscolari lisce vengono sottoposte a uno stiramento queste rispondono allo stiramento con una contrazione e questo è un meccanismo di autoregolazione miogeno quindi proprio delle cellule muscolari lisce che compongono la parete dei vasi arteriolarli (mantenimento del flusso costante quando varia la P arteriosa).

Oltre a questi meccanismi locali abbiamo detto che c'è anche un controllo da parte del nervoso e ormonale che controllano il flusso sanguigno periferico. Vediamo come si attuano.

(Figura 35.4) Il controllo nervoso è affidato esclusivamente all'innervazione simpatica.

(Figura 35.5) E' mostrata una fibra simpatica post gangliare che innerva il vaso che rilasciano noradrenalina che determina un effetto di vasocostrizione agendo su recettori di tipo alfa1 adrenergico. E' mostrato anche l'effetto dell'adrenalina che va ad agire sui recettori beta2 adrenergici.

(Figura 35.6) E' presente un tono simpatico basale che è dovuto all'attività basale dei neuroni simpatici che generano PA. In condizioni di riposo i potenziali d'azione che hanno una frequenza di 2-3 Hz, se diminuisce la frequenza di scarica di questi neuroni verrà liberata meno noradrenalina e quindi abbiamo una vasodilatazione, viceversa un maggior rilascio di noradrenalina determinerà uno stato di vasocostrizione.

(Figura 35.7) Esistenza del tono simpatico basale. L'anestesia spinale blocca le efferenze simpatiche ai vasi e produce un significativo calo della pressione arteriosa media. L'aggiunta di noradrenalina produce un aumento transiente della PAM.

(Figura 35.8) A sinistra è mostrata l'azione della noradrenalina e a sinistra dell'adrenalina. L'adrenalina agisce su recettori beta2 adrenergici ma è in grado di agire anche sui recettori alfa1 adrenergici, questo dipende dalla distribuzione tissutale di questi recettori, dalla loro densità e anche dalla concentrazione dell'adrenalina.

Il controllo ormonale (estrinseco) che regola la resistenza delle arteriole (oltre all'adrenalina) e quindi le PAM: vasopressina (o ADH), angiotensina II.

(Figura 35.9) Per quanto riguarda la regolazione nervosa della PA questa si attua grazie a dei riflessi barocettoriali che operano un rapido intervento di compensazione della PAM, siano essi degli aumenti o delle diminuzioni della PAM.

(Figura 35.10) Struttura, localizzazione e funzionalità dei barocettori. Questi recettori sono delle terminazioni nervose che si depolarizzano quando il vaso viene stirato cioè quindi sono sensibili allo stiramento delle pareti del vaso dove sono presenti questi recettori. Questi recettori sono recettori fasici ovvero rispondono bene a rapide variazioni della PAM, ma si adattano a stiramenti prolungati nel tempo quindi ovviamente se si ha un problema di ipertensione cronica si ha un adattamento di questi recettori e quindi si adattano e non risentono più degli aumenti pressorici.

(Figura 35.11) Centri di controllo bulbo-pontini: Con un aumento della pressione arteriosa i barocettori aortici e carotidei hanno una duplice azione nel senso che da un lato vanno a stimolare il livello del nucleo ambiguo o a livello del nucleo motore dorsale del vago vanno a stimolare i neuroni pre-gangliari vagali che si portano al cuore dove contraggono sinapsi con il neurone post gangliare e quindi questa via quando viene attivata determina un effetto inibitorio sul cuore. Oltre ad andare ad attivare questi neuroni del nucleo ambiguo e del dorsale i barocettori carotidei vanno a livello del nucleo del tratto solitario dove vanno a stimolare questi neuroni del bulbo ventrolaterale caudale (CVLM) che esplicano a loro volta un'inibizione ai bulbi ventrolaterali rostrali (RVLM) dove sono presenti delle cellule pace-makers, da qui dipartono delle vie che vanno a stimolare a livello del midollo spinale gli interneuroni che determinano il tono della vasocostrizione vasale e le vie simpatiche dirette al cuore e ai vasi. ? [guardare libro immagine]

(Figura 35.12) Il riflesso barocettoriale è molto efficace e compensa rapidamente sia aumenti che riduzioni della PAM.

(Figura 34.13) Proprietà dei riflessi barocettoriali.

La funzione cardiovascolare può essere modulata da altri tipi di recettori diversi dai barocettori (es. chemiocettori arteriosi). Il centro di controllo cardiovascolare è in stretta comunicazione con i centri di controllo bulbo-pontini della respirazione.

La P arteriosa può anche essere modulata dai centri encefalici superiori (ipotalamo e corteccia cerebrale).

(Figura 35.14) I riflessi bulbari riescono a compensare cali di pressione arteriosa indotti da improvvisa emorragia.

(Figura 35.15) La compensazione riflessa non è del tutto completa, cioè i valori sono inferiori a quelli di partenza. L'emorragia causa un aumento della frequenza cardiaca e della resistenza periferica che erano rimaste invariate durante l'emorragia ma che la compensazione riflessa fa successivamente aumentare questi due parametri.

(Figura 35.16) L'abbassamento della pressione arteriosa indotto da emorragia è anche compensato attraverso lo spostamento di liquidi dall'interstizio al plasma perché se si abbassa la pressione arteriosa questo favorisce l'assorbimento dei liquidi interstiziali e il lento ripristino della pressione arteriosa, se si abbassa la pressione arteriosa vengono favoriti i processi di assorbimento.

(Figura 35.7) Il riflesso barocettoriale compensa in maniera efficace anche l'ipotensione ortostatica.

(Figura 35.18) Schema riassuntivo dei principali fattori che influenzano il raggio arteriolare e di conseguenza la resistenza periferica e la pressione arteriosa media.

## APPARATO RESPIRATORIO

L'apparato respiratorio svolge diverse funzioni, non solo permette gli scambi di gas ma svolge diverse funzioni che vanno a essere integrate con le funzioni di altri organi, difatti vedremo che la funzione respiratoria mantiene l'equilibrio acido-base, ha una funzione di tipo protettiva nei confronti dell'ingresso di alcuni agenti patogeni, funzione di fonazione, scambio di ossigeno e anidride carbonica tra ambiente esterno sangue e tessuti. Ventilazione polmonare: permette lo scambio di gas tra ambiente esterno e cavità aeree polmonari, attraverso l'immissione di aria fresca ricca di ossigeno (inspirazione) e l'espulsione di aria ricca di anidride carbonica e povera e povera di ossigeno (espirazione) dai polmoni.

(Figura 36.1) Struttura dell'apparato respiratorio.

(Figura 36.2) Parametri caratteristici della zona di conduzione e zona respiratoria del tratto respiratorio. Nella trachea sono presenti egli anelli cartilaginei che ne impediscono il collasso. La cartilagine la troviamo anche nei bronchi primari e secondari ma non si trova più a livello dei bronchioli che però abbiamo la presenza di muscolatura liscia che è molto importante in quanto si può avere grazie allo stato di costrizione o meno dei bronchioli delle situazioni di bronco-dilatazione o bronco-costrizione. Gli alveoli non hanno muscolatura, sono costituiti da fibre elastiche e tessuto connettivo. Le vie di conduzione e le vie aeree superiori sono definiti anche spazio morto anatomico perché non partecipano agli scambi di gas che avviene a livello della zona respiratoria.

(Figura 36.3) Diversità di tessuto epiteliale in bronchi, bronchioli e alveoli. Possiamo notare che a livello dei bronchi sono presenti delle cellule caliciformi e delle ghiandole mucose in grado di produrre muco che è in grado di intrappolare delle sostanze potenzialmente nocive o degli agenti patogeni quindi questi agenti vengono intrappolati da questo muco e a livello dei bronchi sono presenti anche diverse cellule ciliate che hanno un movimento vibratile che sospingono questo muco verso le vie aeree più alte. Una riduzione di queste cellule ciliate che si può avere per esempio nei fumatori e questo comporta a maggior rischio di andare incontro a infezioni polmonari. L'epitelio dei bronchioli è un po' diverso da quello dei bronchi infatti ci sono delle cellule più piccole meno ciliate e sono presenti poche cellule caliciformi. Le vie aeree superiori dei bronchi oltre a svolgere questa funzione filtrante svolgono la funzione di riscaldamento dell'aria ispirata portandola a circa 37°C e umidificano l'aria prevenendo così la disidratazione degli alveoli. A livello alveolare c'è l'assenza delle cellule ciliate e caliciformi e l'epitelio alveolare è costituito da cellule sottili ed è giusto che sia così perché è la zona dove avvengono gli scambi. Abbiamo due tipi di cellule: cellule di tipo uno che sono sottili e larghe e le cellule di tipo due dette anche pneumociti di secondo tipo che sono in grado di secernere un liquido di natura lipoproteica che è il surfactante. Questo liquido che viene prodotto da queste cellule è un liquido di natura lipoproteica e questo surfactante è un tensioattivo che abbassa la tensione superficiale.

(Figura 36.4) Struttura della zona di respiratoria e alveolare. Gli alveoli sono molto irrorati quindi i capillari sanguigni avvolgono gli alveoli formando una rete. Le cellule del secondo tipo sono parzialmente ciliate. Inoltre a livello degli alveoli sono presenti dei macrofagi alveolari che hanno la funzione di mantenere pulito l'alveolo. E' presente anche un poro alveolare perché gli alveoli non sono indipendenti l'uno dall'altro ma possono avvenire degli scambi di gas tra un alveolo e l'altro grazie a questi pori che sono in grado di mettere in comunicazione gli alveoli tra di loro. L'aspetto più interessante della disposizione di questo epitelio e della elevata irrorazione degli alveoli è questo stretto accoppiamento che vedete mostrato in C tra quello che è l'epitelio alveolare e l'endotelio dei capillari che riduce al minimo la distanza di diffusione dei gas respiratori.

(Figura 36.5) Accoppiamento alveoli e capillari polmonari.

(Figura 36.6) Gabbia toracica e cavità pleurica. I polmoni sono rivestiti dal sacco pleurico, il sacco pleurico è costituito da due foglietti: un foglietto viscerale detto anche pleura che è aderente alla porzione esterna del polmone e da un foglietto parietale o pleura parietale che è aderente a quella che è la cassa toracica. Tra questi due foglietti è presente uno spazio detto spazio intrapleurico che contiene un liquido che si chiama liquido pleurico. Il liquido intrapleurico consente lo scorrimento dei due foglietti e oltretutto realizza una forte adesione tra la parete toracica e il polmone, durante i movimenti respiratori la presenza di questo liquido evita che si abbiano degli attriti. A livello dello spazio intrapleurico c'è una pressione negativa che mantiene sempre adesi i due foglietti tra di loro e questo fa sì che si mantenga adesa la superficie polmonari alle pareti interne della cavità toracica. Quando ci sono delle forze che tendono a separare questi due foglietti, maggiori sono le forze, maggiore sarà la pressione intrapleurica negativa.

(Figura 36.7) Sono mostrate le forze che agiscono nel polmone a riposo (forze che agiscono sulla ventilazione). Il passaggio di aria avviene solo se c'è una differenza di pressione ( $\Delta P$ ). Quindi la ventilazione polmonare può avvenire solo se negli alveoli esiste una pressione diversa da quella atmosferica. Quindi la ventilazione può avvenire solo se negli alveoli esiste una pressione che è diversa da quella atmosferica. Normalmente si fa riferimento ad una pressione atmosferica pari a zero. Succede che la pressione intra-alveolare deve essere inferiore alla PA affinché l'aria possa entrare negli alveoli e quindi durante l'inspirazione. Viceversa se la pressione intra-alveolare è superiore a quella atmosferica chiaramente determina una fuori uscita di aria dagli alveoli e quindi la fase di espirazione. Questo flusso di aria che entra e esce è proporzionale ai valori di  $\Delta P$  che è data dalle pressione alveolare - la pressione atmosferica ( $P_{alv} - P_{atm}$ ). La pressione intrapleurica è uguale a -4 mmHg. Questa pressione negativa è dovuta a delle forze di reazione che si oppongono e che bilanciano quelle che sono le forze di contrazione del polmone e le forze di distensione della parete toracica. Da un lato c'è la forza elastica della contrazione del polmone che agisce nel foglietto viscerale della pleura e lo tende a tirare verso i polmoni e a farlo allontanare da quello parietale (Forza elastica di contrazione del polmone) e sul foglietto parietale della pleura agisce invece la forza di distensione della parete toracica ed esercita una forza che tende a separare il foglietto parietale dal foglietto viscerale. Queste due forze vengono bilanciate da una forza di reazione dovuta alla pressione intrapleurica negativa. La pressione transpolmonare agisce tra l'interno e l'esterno del polmone è responsabile alle variazioni del volume del polmone, è definita come  $P_{alv} - P_{ip}$  e vale 4 mmHg.

(Figura 36.8) Pneumotorace. È importante che la pleura sia integra perché altrimenti se si ha una rottura accidentale del foglietto parietale del polmone può determinare un ingresso di aria all'interno della cavità pleurica quindi l'azzeramento della pressione intrapleurica. A questo punto avremo che la forza elastica contrattile non è più bilanciata dalla pressione negativa intrapleurica e il polmone collassa.

### La meccanica respiratoria

Il processo della respirazione prevede degli atti respiratori. Vediamo come si attua la meccanica respiratoria. La meccanica respiratoria è rappresentata da quella che è la sequenza degli atti respiratori e consiste in due fasi in sequenza: una fase di inspirazione durante la quale si ha l'immissione di un quantitativo di aria ricca di ossigeno e povera di anidride carbonica e una fase di espirazione durante la quale si ha l'espulsione di una quantità di aria che è circa uguale a quella inspirata ma chiaramente più povera di ossigeno e ricca di anidride carbonica. In condizioni normali la frequenza degli atti respiratori è 12-15 al min nell'uomo adulto.

(Figura 36.9) Sono rappresentati i muscoli scheletrici responsabili dell'inspirazione e dell'espirazione. Per quanto riguarda l'inspirazione in condizioni normali è determinata dalla contrazione dei muscoli intercostali esterni e dalla contrazione del diaframma. L'espirazione in condizioni normali avviene passivamente quindi non richiede l'intervento di muscoli. In caso di inspirazione forzata oltre all'intervento dei muscoli intercostali esterni e il diaframma partecipano anche i muscoli sternocleidomastoidei e i muscoli scaleni. Durante una espirazione forzata avremo l'intervento dei muscoli intercostali interni e dei muscoli addominali.

(Figura 36.10) Posizioni della cassa toracica, del diaframma e dei muscoli addominali durante l'inspirazione e l'espirazione.

(Figura 36.11) Movimenti di sollevamento e abbassamento delle coste e posizione del diaframma durante l'inspirazione e l'espirazione.

20/11/2019

(Figura 36.12) Sono riportate le variazioni di volume polmonare. Il soggetto che viene preso in considerazione effettua due tipi diversi di ventilazione, una ventilazione statica (linee tratteggiate) cioè molto lenta e una ventilazione tranquilla (linee continue). Il volume di aria che viene inspirato ed espirato è lo stesso. Nella ventilazione statica in basso il flusso d'aria è impercettibile infatti è zero. La pressione alveolare linea nera tratteggiata resta invariabile. Maggiore è la pressione transpolmonare ( $P_{alv} - P_{ip}$ ) maggiore sarà l'espansione della cavità toracica e di conseguenza maggiore il volume del polmone. Più negativa (o positiva) è la pressione alveolare maggiore è il flusso d'aria che entra (o esce) dai polmoni. Variazioni della pressione transpolmonare e alveolare possono andare a determinare delle variazioni in quella che è la ventilazione polmonare. Il volume ed i flussi di aria scambiati dai polmoni con l'ambiente esterno sono influenzati da: la compliance polmonare che agisce sul volume e la resistenza delle vie aeree che agisce sui flussi generati dalla pressione alveolare.

La compliance è data dalla variazione di volume dalla variazione della pressione alveolare pressione intrapleurica [ $\Delta V/\Delta (P_{alv}-P_{ip})$ ]. La compliance a sua volta è influenzata dall'elasticità del tessuto polmonare che è responsabile non solo della distensione dei polmoni ma dal ritorno elastico ed è influenzata dalla tensione superficiale del liquido all'interno degli alveoli (interfaccia aria/liquido) che tende a farli collassare e che si oppone all'espansione del polmone. (Figura 36.13) Curve pressione-volume di polmone isolato riempito d'aria (curve rosse) o con soluzione fisiologica (curve azzurre).

(Figura 36.14) A livello degli alveoli ci sono delle cellule di tipo due detti anche pneumociti di secondo tipo che sono in grado di produrre questa sostanza lipoproteica che è il surfactante che è un potente tensioattivo ed abbassa la tensione superficiale del livello di liquido intraalveolare rendendo più facile la dilatazione degli alveoli (aumenta la compliance polmonare totale) ed evitando che gli alveoli con raggio minore si svuotino in quelli con raggio maggiore.

(Figura 36.15) Il surfactante stabilizza la struttura degli alveoli. Legge di Laplace: la pressione trasmurale è dovuta al rapporto tra la tensione e il raggio ( $2T/r$ ) quindi se si ha un aumento del raggio determina una diminuzione della pressione trasmurale e viceversa.

(Figura 36.16) Vie aeree, sezione trasversa e resistenza periferica ( $R_p$ ). L'elevata sezione trasversa determina riduzione di resistenza e bassa velocità di flusso. Queste ramificazioni sempre maggiori determina la riduzione della resistenza al flusso di aria.

(Figura 36.18) (Figura 36.19) Il raggio (e quindi  $R_p$ ) bronchiale è influenzato da fattori fisici (P transpolmonare, trazione laterale del tessuto elastico) e fattori che agiscono sulla muscolatura liscia dei bronchioli; parasimpatico (broncocostrizione), adrenalina (bronicodilatazione) fattori paracrini ( $CO_2$ , bronicodilatazione).

(Figura 36.20) Spirometro. Misurazione della funzionalità respiratoria.

(Figura 36.21) Volumi e capacità polmonari misurati con la spirometria. Attraverso lo spirometro è possibile misurare il volume corrente (quantità di aria inalata o esalata in un respiro), il volume di riserva inspiratoria (quantità di aria in eccesso rispetto ad una respirazione corrente che può essere inalata con massimo sforzo), il volume di riserva espiratoria (quantità di aria in eccesso rispetto ad una respirazione corrente che può essere esalata con massimo sforzo) e la somma di questi tre volumi possiamo ricavare la capacità vitale. La capacità inspiratoria è la massima quantità di aria che può essere inalata dopo una normale espirazione corrente. Il volume residuo è la quantità di aria che resta nei polmoni dopo una massima espirazione ma non si può misurare con la spirometria ma con un'altra tecnica di diluizione dell'elio. La capacità funzionale residua è la quantità di aria che resta nei polmoni dopo una normale espirazione. La capacità polmonare è la quantità massima di aria che può essere contenuta nei polmoni.

Ventilazione polmonare: quantità di aria che entra ed esce nell'apparato respiratorio in 1 minuto. È data dal volume corrente (500 ml) per la frequenza atti respiratori (12/min) = 6000 ml/min.

Lo spazio morto anatomico (volume circa 150 ml): non partecipa alla respirazione vera e propria e quindi va sottratto. Ecco quindi che invece di parlare di ventilazione polmonare si parla di ventilazione alveolare: quantità di aria che effettivamente raggiunge gli alveoli, volume corrente (500 ml) - spazio morto anatomico (150 ml) per la frequenza atti respiratori (12/min) = 4200ml/min.

(Figura 36.22) Ventilazione polmonare totale, ventilazione alveolare e spazio morto anatomico.

(Tabella 36.1) Gli effetti del tipo di respirazione sulla ventilazione alveolare. La respirazione profonda, contrariamente a quella superficiale, è meno influenzata dagli effetti dello spazio morto anatomico e immette minor quantità di aria fresca negli alveoli al minuto. La ventilazione alveolare (a parità di ventilazione polmonare totale) migliora se si aumenta il volume corrente anziché la frequenza respiratoria.

22/11/2019 (appunti copiati)

### Condizioni di equilibrio stazionario

Volumi di ossigeno e anidride carbonica scambiati in un minuto in condizioni di riposo tra aria atmosferica, polmoni, circolo polmonare, circolo sistemico e tessuti cellulari. I valori indicati all'interno dei vasi sono volume di gas trasportati al minuto e sono riferiti ad una gittata cardiaca di 5l/min. A livello polmonare, 250ml/min di ossigeno diffondono dall'alveolo ai capillari, mentre 200ml/min di anidride carbonica diffondono in senso inverso. A livello tissutale, 250ml/min di ossigeno diffondono dai capillari sistemici alle cellule circolanti, mentre 200ml/min di anidride carbonica prodotta dalle cellule diffondono in senso inverso.

Rapporto anidride carbonica prodotta/ossigeno consumato = 0,82 (quoziente respiratorio rappresenta il quantitativo di anidride carbonica per ogni molecola di ossigeno prodotta).

I principi che regolano gli scambi diffusionali dei gas respiratori, con la legge di Boyle e Gay-Lussac a T costante se si raddoppia la pressione si dimezza il volume; in più c'è la legge di Dalton

dove la pressione totale di una miscela di gas è data dalla somma delle pressioni parziali di ciascun gas che compone la miscela. Inoltre è importante per il processo di diffusione la solubilità, dettata dalla legge di Henry dove la quantità di ossigeno disciolto nella fase acquosa è proporzionale alla quantità di ossigeno nella fase gassosa, non solo, è anche proporzionale alla solubilità e alla temperatura; maggiore è la solubilità maggiore è il numero di molecole disciolte. In condizioni iniziali, l'ossigeno è solo presente nella fase gassosa, all'equilibrio quando una piccola percentuale di ossigeno si è disciolta nell'acqua la pressione dell'ossigeno nella fase acquosa e la pressione dell'ossigeno della fase gassosa sono uguali.

L'anidride carbonica e l'ossigeno hanno diversa solubilità in acqua, la CO<sub>2</sub> è 24 volte più solubile e diffonde 20 volte più velocemente dell'ossigeno in soluzione, la CO<sub>2</sub> richiede quindi gradienti pressori minori rispetto all'ossigeno per muovere volume di gas confrontabili); con la legge di Fick:  $D_{gas} = K \Delta P$ , dove  $D_{gas}$  è la velocità di diffusione del gas e  $K$  la costante di diffusione.

L'umidificazione dell'aria inspirata cambia notevolmente i valori della pressione dell'ossigeno dell'aria contenuta negli alveoli rispetto ai valori dell'aria inspirata. Le molecole di acqua passano dalla fase liquida a quella gassosa generando tensione di vapore, a 37° la pressione dell'acqua è di 47mmHg. La frazione di aria che si modifica maggiormente in composizione rispetto a quella atmosferica è l'aria alveolare che, per effetto dei continui scambi gassosi con il sangue, è impoverita di ossigeno e arricchita di anidride carbonica rispetto all'aria inspirata.

La pressione parziale di ossigeno (aria alveolare) = 104mmHg, la pressione parziale di anidride carbonica (aria alveolare) = 40mmHg; tali valori sono molto importanti perché determinano i valori di pressione parziale di ossigeno e anidride carbonica del sangue arterioso sistemico e condizionano le pressioni parziali dei due gas a livello tissutale.

I fattori che determinano la pressione parziale di ossigeno:

- La pressione di ossigeno nell'aria atmosferica;
- La velocità di consumo dell'ossigeno a livello cellulare;
- La ventilazione alveolare.

Le modificazioni delle pressioni parziali dei due gas a livello alveolare sono modeste, anche per variazioni di ventilazione (ipoventilazioni o iperventilazioni).

La composizione dell'aria alveolare tende a mantenersi mediamente costante per i seguenti motivi:

- E' un volume rilevante;
- Ad ogni atto respiratorio solo una piccola parte di aria alveolare viene sostituita da un equivalente volume di aria atmosferica;
- Intervengono numerosi meccanismi di compensazioni che tendono a stabilizzare la composizione dell'aria alveolare quando vi siano variazioni (tramite ipo e iperventilazione).

E' ovvio che al termine inspirazione l'aria alveolare è un po' più ricca di ossigeno e più povera di anidride carbonica, viceversa al termine dell'espiazione (quindi modeste variazioni).

Gli alveoli devono essere perfusi dal sangue in maniera ottimale, cioè deve esistere un normale rapporto ventilazione/perfusione ( $V_a/Q$ ). Ventilazione alveolare uguale a 4,2 l/min = frequenza respiratoria 12 min per volume corrente 350 ml.

Se è preservato il circolo sanguigno ma è bloccata la ventilazione, il rapporto ventilazione/perfusione pari a 0, di conseguenza la pressione parziale dell'ossigeno diviene 40mmHg, e la pressione parziale di anidride carbonica va a 45mmHg. Nel caso in cui viene bloccata la perfusione (patologia), il rapporto  $V/Q$  tende all'infinito cioè la pressione parziale di anidride carbonica è 0,3 mentre quella dell'ossigeno 149.

Differenze regionali del rapporto  $V/Q$ : le differenze di flusso sanguigno in tre zone di diversa altezza del polmone a causa degli effetti della pressione idrostatica. La parte alta del polmone è poco perfusa in condizioni normali a causa della compressione esercitata dagli alveoli sui capillari. La base del polmone è invece ben perfusa dal sangue venoso misto che circola nei capillari polmonari con più alta pressione arteriosa.

Sia la perfusione che la ventilazione alveolare diminuiscono linearmente dalla base verso l'apice, tuttavia la perfusione decresce maggiormente e pertanto il rapporto  $V/Q$  è maggiore all'apice rispetto alla base.

Le parti più apicali del polmone sono le più ricche di ossigeno, anche se sono meno ventilate e perfuse perché la minore perfusione consente la migliore ossigenazione. Di conseguenza il sangue arterioso raccolto dalle vene polmonari ha una pressione parziale di ossigeno un po' più bassa di quella media alveolare (la parte bassa del polmone contribuisce maggiormente al flusso arterioso polmonare).

### Scambio dei gas attraverso la membrana respiratoria

La diffusione viene facilitata da:

- Pareti alveoli molto sottili e intimamente interconnessi come le pareti dei capillari;
- Rete capillare ben distribuita e molto ravvicinata agli alveoli.

Quindi i due gas devono percorrere piccole distanze per garantire una veloce diffusione tra alveolo e capillare polmonare.

Quantitativamente la velocità di diffusione dei gas tra alveoli e sangue è proporzionale alla differenza di pressione che agisce sui gas. La differenza di pressione che determina la diffusione dell'ossigeno dall'aria alveolare al sangue che entra nei capillari polmonari è circa 60 mmHg, mentre quella che determina la diffusione di anidride carbonica dal sangue dei capillari all'aria alveolare è circa 5 mmHg. Ma il coefficiente di solubilità di anidride carbonica è circa 25 volte quello dell'ossigeno per cui necessita di una differenza di pressione molto più piccola per muovere quantità di gas paragonabili.

La situazione è dinamica per cui le tensioni dei due gas si modificano man mano che il sangue percorre i capillari (arriva venoso ed esce arterioso). Quindi i gradienti pressori che spingono l'ossigeno e l'anidride carbonica dall'aria alveolare al sangue (e viceversa) saranno massimi nei tratti iniziali dei capillari e diminuiranno progressivamente nei tratti successivi fino ad annullarsi quando sia stato raggiunto l'equilibrio diffusionale. L'ossigenazione del sangue lungo i capillari avviene con elevate velocità, ne consegue che il sangue viene massimamente ossigenato anche quando aumenta la velocità del flusso sanguigno (es: esercizio fisico).

Scambio di gas tra capillari sistemici e tessuti: il sangue arterioso ha una pressione parziale di ossigeno di 100mmHg a livello tissutale arriva ad un valore di 40mmHg, mentre la pressione parziale di anidride carbonica passa da 40mmHg a 45mmHg.

26/11/2019

### TRASPORTO DEI GAS RESPIRATORI NEL SANGUE

Cioè come avviene il trasporto dell'ossigeno e della CO<sub>2</sub> nel sangue. Per quanto riguarda l'ossigeno viene trasportato nel sangue in due forme: disciolto nel plasma o la maggior parte viene trasportato legato all'emoglobina. Emoglobina che è costituita da 4 catene polipeptidiche all'interno delle quali si trova un gruppo EME (Figura 38.1). Il gruppo EME ha al suo interno un atomo di ferro che effettua 4 tipi di legami con atomi di azoto, uno con il residuo di L-istidina e uno con una molecola di ossigeno. Quindi ogni molecola di emoglobina può legare 4 molecole di ossigeno. Questo accade quando il ferro è presente allo stato ferroso 2+ mentre allo stato ferrico 3+ non è più in grado di legare l'ossigeno. L'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno si può studiare dalle curve di dissociazione (Figura 38.2). La curva di dissociazione dell'ossigeno dall'emoglobina è una curva di tipo sigmoide (curva rossa) a S che presenta quindi arrivati a una pressione di ossigeno già a valori di 70-80 mmHg è in saturazione. Via via che diminuisce la pressione dell'ossigeno diminuisce l'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina. L'emoglobina scambia solo circa un 25% di ossigeno e il rimanente 75% viene trattenuto per essere poi rilasciato nel caso in cui vi sia una necessità di maggior ossigenazione quindi rappresenta una riserva. Assume questa forma sigmoide perché rispetto a quella che è la curva della mioglobina che invece presenta un solo di gruppo EME in grado di legare una sola molecola di ossigeno vediamo che è un'iperbole quindi assume questa forma sigmoide perché il legame di una molecola di ossigeno all'emoglobina facilita il legame della seconda molecola di ossigeno all'emoglobina e così via quindi si parla di un effetto cooperativo positivo. Questa forma è importante perché questo andamento particolare fa sì che le pressioni di ossigeno non incidono sulla capacità dell'ossigeno a legarsi all'emoglobina; man mano che la pressione diminuisce, diminuisce l'affinità quindi vuol dire che man mano diminuisce la pressione di ossigeno diminuisce l'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina quindi vuol dire che l'ossigeno viene ceduto per esempio dall'emoglobina ai tessuti ecco perché è una curva di dissociazione.

(Figura 38.3) In A vediamo cosa succede a livello arterioso con una pressione di 100 mmHg dove tutti i gruppi EME sono occupati dall'ossigeno invece in B con una pressione di 40 mmHg vediamo che dei 4 gruppi EME disponibili 3 sono mediamente occupati dall'ossigeno quindi c'è una saturazione del 75%.

Ci sono dei fattori che possono modulare l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno, i fattori che aumentano l'affinità la curva di dissociazione si sposta verso sinistra mentre se questi fattori diminuiscono l'affinità, la curva di dissociazione viene spostata verso destra e qui l'ossigeno viene ceduto più facilmente (Figura 38.4).

(Figura 39.5) Variazioni di pH sulla curva di dissociazione. In A quando il pH diminuisce vediamo che la curva di dissociazione è spostata verso destra quindi vuol dire che diminuisce l'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina cioè l'ossigeno viene rilasciato più facilmente. Viceversa nella curva verde se si ha un aumento del pH. Questo effetto prende il nome di Effetto Bohr che si ha quando abbiamo un abbassamento del pH e aumenta il livello di idrogenioni dovuto ad un aumento di CO<sub>2</sub> e questo determina una diminuzione dell'affinità del gruppo EME dell'ossigeno che quindi viene rilasciato più facilmente, ecco quindi che la curva di dissociazione si sposta verso destra. Stesso effetto si ha con la temperatura, un aumento in B sposta la curva di dissociazione verso destra quindi anche in questo caso diminuisce l'affinità e l'ossigeno viene più facilmente rilasciato. Altro fattore in grado di modificare la curva di dissociazione è il 2,3-difosfo glicerato che si forma quando abbiamo un'ipossia. Quindi in casi di aumentate concentrazioni anche in questo caso la curva di dissociazione dell'emoglobina si sposta verso destra. L'H<sup>+</sup> si lega all'emoglobina per formare l'emoglobina idrogenata indicata con HHb (Figura 38.6). Ci sono anche delle condizioni in cui viene compromessa la funzione dell'emoglobina e quindi queste condizioni determinano delle variazioni della curva di dissociazione. (Figura 38.7) Sono mostrati gli effetti del 50% di saturazione di monossido di carbonio e del 50% della riduzione della quantità di emoglobina funzionante. Si può notare che nel caso in cui si abbia l'ossidazione dell'atomo di ferro allo stato ferrico che si forma la metaglobulina che non è più in grado di svolgere la funzione dell'emoglobina di trasportare l'ossigeno. Se abbiamo un 50% della riduzione dell'emoglobina funzionante avremo semplicemente una riduzione della curva di dissociazione. Il monossido di carbonio è un gas molto tossico che ha un'affinità per l'emoglobina 300 volte superiore a quella dell'ossigeno e una volta che si attacca non si stacca più: in questo caso vediamo come non solo si sia abbassata la curva di dissociazione dell'ossigeno per l'emoglobina ma vediamo anche che ha cambiato forma. Anche la capacità di alcune variazioni di emoglobina possono portare a delle variazioni della curva di dissociazione quindi facilitare o viceversa ridurre il quantitativo di ossigeno che viene ceduto.

Per quanto riguarda il trasporto di anidride carbonica nel sangue: si trova nel sangue sotto forma di gas, un altro piccolo quantitativo si trova a livello del sangue arterioso sotto forma di carboaminoemoglobina (HbCO<sub>2</sub>) e la maggior parte di CO<sub>2</sub> si trova sotto forma di HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, che deriva dalla dissociazione dell'acido carbonico che è fortemente dissociato al pH fisiologico di 7.4 e quindi dalla dissociazione abbiamo di idrogenioni H<sup>+</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

(Figura 38.9) E' mostrata la curva di dissociazione della CO<sub>2</sub>. La linea rossa è diverso l'andamento rispetto all'ossigeno. La linea rossa rappresenta la concentrazione di tutte e tre le forme di CO<sub>2</sub> che ritroviamo nel sangue. Si osserva che questa curva rossa non presenta saturazione e solo un piccolo quantitativo totale di CO<sub>2</sub> nel sangue entra in gioco negli scambi respiratori, vediamo che il quantitativo di CO<sub>2</sub> corrisponde a una variazione di pressione di CO<sub>2</sub> da 40 a 45 mmHg. La linea nera superiore rappresenta il caso in cui il sangue sia deossigenato. In questo caso vediamo che c'è un aumento di quella che è la formazione di composti carboaminoemoglobinici. Questo vuol dire che quando c'è poco ossigeno legato all'emoglobina viene favorita la formazione di questi carboaminoemoglobinici e questo effetto che prende il nome di effetto Haldane (olden pronuncia) raffigurato in figura a destra. Questo effetto assume una grande importanza per quanto riguarda la CO<sub>2</sub> a livello tissutale e polmonare.

(Figura 38.10) Vediamo che a livello dei polmonari sistemici, il distacco dell'ossigeno dal gruppo EME favorisce il legame della CO<sub>2</sub> ai residui amminici liberi (effetto Haldane) e il legame di idrogenioni all'emoglobina per l'effetto Bohr. A livello dei capillari polmonari, il legame dell'ossigeno all'emoglobina favorisce il distacco della CO<sub>2</sub> e dell'idrogenioni che verranno neutralizzati dalla HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> per formare ulteriore CO<sub>2</sub>. Quindi la quantità di CO<sub>2</sub> legata all'emoglobina è piccola ma diviene rilevante nello scambio di CO<sub>2</sub> a livello tissutale dei capillari sistemici e a livello dei capillari polmonari.

(Figura 39.11) Trasporto di CO<sub>2</sub> nel sangue. La figura riassume le principali reazioni chimiche che avvengono all'interno degli eritrociti nei capillari sistemici e danno origine ad HCO<sub>e</sub><sup>-</sup> e rilascio di O<sub>2</sub>. Abbiamo che la CO<sub>2</sub> interagisce anche con l'HBO<sub>2</sub> favorendo anche in questo caso il rilascio di O<sub>2</sub> e la formazione di composti carboaminoemoglobinici. Guardando queste reazioni possiamo dire che sono tutte spostate verso destra a livello dei capillari sistemici dove chiaramente c'è bisogno di cessione di O<sub>2</sub>. Mentre a livello dei capillari polmonari queste reazioni che avvengono all'interno degli eritrociti sono tutte spostate verso sinistra si ha quindi una maggior formazione e liberazione di CO<sub>2</sub>.

Per quanto riguarda il trasporto di CO<sub>2</sub> nel sangue la maggior parte costituisce nelle due forme (disciolta e combinata come HCO<sub>3</sub>) il sistema tampone acido carbonico/bicarbonato.

## CONTROLLO NERVOSO DELLA RESPIRAZIONE

Come fa la funzione respiratoria a mantenere i livelli plasmatici di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> mediante la ventilazione? Ma soprattutto come viene generato questo ritmo respiratorio che determina la respirazione alveolare? Sicuramente c'è una componente volontaria tanto che noi possiamo benissimo con la volontà interrompere la respirazione o fare respirazioni profonde. Il controllo nervoso della respirazione è un processo molto complesso e ancora non del tutto chiarito.

(Figura 39.1) La ritmogenesi avviene grazie per la presenza di questi centri respiratori a livello del bulbo e del ponte. In particolare a livello del bulbo abbiamo un gruppo respiratorio ventrale indicato con GRV che si estende in tutte e due le zone ventrali del bulbo, per tutta la lunghezza del bulbo e che contiene dei neuroni sia inspiratori rappresentati in rosso che dei neuroni espiratori rappresentati in verde chiaro. A livello del bulbo esiste anche il gruppo respiratorio dorsale indicato con GRD che si trova nella porzione dorsale del bulbo e contiene solo neuroni inspiratori. L'attività di questi due gruppi bulbari è controllata dall'attività di un gruppo respiratorio pontino presente a livello del ponte indicato con GRP detto anche pneumotassico. Questi neuroni inspiratori entrano in attività ciclicamente e in maniera alternata.

(Figura 39.2) In questa slide è mostrata la correlazione tra volume di aria inspirata e l'attività dei neuroni inspiratori durante un'inspirazione tranquilla e si può notare che il numero dei neuroni inspiratori aumentano a RAMPA. Dopo di che si ha una brusca riduzione di quella che è l'attività di questi neuroni inspiratori e quindi questo determina l'espirazione.

(Figura 39.3) Sono mostrate le interazioni neuronali che terminano il controllo nervoso della respirazione. Abbiamo detto che a livello del bulbo ci sono questi due centri. I neuroni inspiratori vanno ad attivare i motoneuroni a livello del midollo spinale che vanno a innervare i muscoli che intervengono durante l'inspirazione che sono i muscoli intercostali esterni e il diaframma. Il centro espiratorio quindi quei neuroni espiratori che sono presenti a livello del bulbo vanno a innervare i motoneuroni a livello del midollo spinale che vanno poi a innervare i muscoli intercostali interni che partecipano solo a una espirazione forzata. I neuroni espiratori hanno una duplice azione ovvero oltre ad innervare i motoneuroni vanno a inibire i neuroni del centro inspiratorio. In questa figura ci fa vedere anche il gruppo respiratorio pontino presente a livello del ponte che riceve delle informazioni anche dai centri superiori che possono andare ad attivare questo gruppo respiratorio pontino ma che come vediamo dalle frecce azzurre questi centri superiori influenzano anche l'attività dei due centri bulbari come a modulare l'attività dei motoneuroni a livello del midollo spinale. C'è da dire che questo gruppo respiratorio pontino è costituito da gruppi neuronali che hanno una loro attività ritmica e controllano l'alternanza tra inspirazione ed espirazione andando ad inibire il centro inspiratorio.

Sappiamo che esiste un centro generatore del ritmo capace di generare dei pacemaker che controllano l'intensità e la frequenza della ventilazione. Di questo centro generatore fanno parte i due gruppi respiratori presenti a livello del bulbo ma in realtà sembra più esteso e inoltre comprenderebbe anche delle vie afferenti che vedremo vanno a modulare l'attività di questi centri facendo quindi variare quella che è la ventilazione.

(Figura 39.4) Il centro generatore del ritmo riceve delle info attraverso delle vie afferenti provenienti da meccanocettori (tensocettori) delle strutture polmonari e chemocettori periferici (glomi aortici e carotidi) sensibili a variazioni di O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e pH. Sia i tensocettori polmonari che i chemocettori periferici vanno a influenzare sia l'attività dei centri presenti a livello del bulbo che l'attività del gruppo respiratorio pontino e quindi l'attività di questo centro generatore del ritmo è modulata da queste info che provengono dai tensocettori polmonari e chemocettori periferici. Inoltre il centro generatore del ritmo riceve informazione dai chemocettori centrali (situati in prossimità dei centri respiratori stessi) sensibili alle variazioni della pressione di CO<sub>2</sub> del sangue arterioso e del pH.

(Figura 39.5) E' mostrato uno schema generale di quelle che sono le afferenze del centro generatore del ritmo che provengono dai centri superiori, dai chemocettori e dai tensocettori.

(Figura 39.6) Disposizione dei chemocettori periferici e loro rispettive afferenze ai centri respiratori bulbo-pontini.

(Figura 39.7) Disposizione topologica dei chemocettori centrali nel versante ventrolaterale del bulbo.

(Figura 39.8) In A è mostrato il meccanismo di controllo della ventilazione di un chemocettore periferico mentre in B è mostrato il controllo della ventilazione associato al chemocettore centrale. In A abbiamo il controllo della ventilazione in cui abbiamo un abbassamento della pressione dell'O<sub>2</sub>, questa viene risentita da questi chemocettori periferici e quindi questo abbassamento viene risentito dai chemocettori e si ha una chiusura dei canali del potassio a dipendenza a livello dei glomi carotidi per cui la cellula si depolarizza e la depolarizzazione determina l'apertura dei canali del calcio, l'ingresso di calcio induce il rilascio del NT che è la dopamina che viene

liberata dai glomi carotidei e va a legarsi al recettore dopaminergico presente nel neurone sensitivo afferente e il terminale post-sinaptico si depolarizza e i centri di generatore del ritmo provvedono ad un aumento della ventilazione.

In B la CO<sub>2</sub> induce un aumento di idrogenioni a livello del liquido spinale. Il chemocettore bulbare è sensibile alla variazione di pH che vengono risentiti dal chemocettore bulbare che quindi va a portare queste info al centro generatore del ritmo che porterà ad un aumentata ventilazione. (Figura 39.9) E' mostrata la diversa sensibilità all' O<sub>2</sub> e alla CO<sub>2</sub> dei chemocettori periferici. Se guardiamo il grafico riportato in A si può notare che i chemocettori sono poco sensibili alle diminuzioni della pressione di ossigeno fino a 60 mmHg. Variazioni della presione di O<sub>2</sub> non determinano grosse variazioni di ventilazione mentre invece in B vediamo che incide la sensibilità dei chemocettori alle variazioni della pressione di CO<sub>2</sub>. Piccoli aumenti normali dai 40 a 45 mmHg inducono grossi aumenti di ventilazione.

(Figura 30.10) Controllo chimico della respirazione. La ventilazione aumenta per via riflessa se aumenta la PCO<sub>2</sub> o diminuisce la PO<sub>2</sub>. Le variazioni di CO<sub>2</sub> sono più efficaci nell'indurre risposte dei chemocettori e ad aumentare la ventilazione. Quindi sono le variazioni di PCO<sub>2</sub> (e quindi del pH) che costituiscono il principale stimolo di inizio dei riflessi chemocettivi.

(Figura 39.11) La funzione respiratoria partecipa al mantenimento dell'equilibrio acido-base. Piccole variazioni del pH possono determinare delle condizioni di alcalosi o acidosi che nei casi più gravi possono portare a morte.

Il pH viene mantenuto grazie all'intervento di tamponi e il corretto funzionamento dei tamponi è garantito dall'intervento del sistema respiratorio e di quello renale: tampone proteico, tampone fosfato, tampone acido carbonico/bicarbonato, sistema aperto, dispone di quantità illimitate di CO<sub>2</sub> i cui livelli (e quindi pH) sono rilevati da chemocettori centrali e periferici e quindi costantemente monitorati dai centri del controllo del respiro che ne regolano i livelli agendo sulla frequenza e profondità della ventilazione.

(Figura 39.13) Le varie fasi della compensazione respiratoria durante stati di acidosi in A e alcalosi in B.

27/11/2019

## CAPITOLO 29 IL SANGUE

Il sangue si classifica come un tessuto connettivo e peculiare, è liquido, le cellule non sono in nessun contatto tra di loro e queste cellule hanno origine diversa. Ha un volume standard nell'adulto che si aggira nei 5l nell'uomo e 4.5l nella donna. Il pH del sangue ha un valore standard che è circa 7.4.

Le funzioni di questo tessuto sono molteplici: funzione respiratoria, funzione nutritiva, depurazione ed escrezione, trasporto di ormoni, regolazione dell'equilibrio acido base ad opera dei sistemi tampone, regolazione equilibrio idrico e dell'omeostasi osmotica, mantenimento della temperatura corporea, funzione di difesa (macrofagi e anticorpi).

### L'ematocrito

(Figura 29.1) Il valore percentuale della parte rossa è chiamato valore ematocrito. La parte giallina è il plasma ovvero la parte più liquida. La parte rossa è quella in cui sedimentano i globuli rossi. Tra il plasma e i globuli rossi c'è un sottile strato giallino che è chiamato Buffy Coat che è costituito da piastrine e globuli bianchi. Tutti gli eritrociti che sedimentano su una provetta hanno una percentuale costante quindi il volume di ematocrito è il vol eritrociti/ volume del sangue per 100: ematocrito donna è di 47% mentre nell'uomo è 42%. Quando si presenta un risultato di ematocrito elevato si deve suggerire la presenza di un elevato numero di globuli rossi e quindi si entra in una situazione patologica che si chiama policitemia e i globuli rossi elevati incrementano la viscosità del sangue. Nel caso in cui il valore di ematocrito è ridotto rispetto allo standard si ha un'anemia, ovvero si guarda il quantitativo di emoglobina.

### Eritrociti

La parte corpuscolata del sangue comprende molte cellule. Tra questi ci sono gli eritrociti ovvero i globuli rossi. Sono circa 6 micron di diametro e sono 5 milioni per mm cubo per uomo e 4.5 milioni per la donna. Non hanno organuli, nucleo e ribosomi perché tutto lo spazio del loro citoplasma è dedicato ad accogliere l'emoglobina e questa forma disco biconcavo è funzionale a quella che sarà poi la sua funzione. L'emoglobina è una proteina coniugata composta da più subunità e nell'adulto è composta da due catene alfa e due beta, queste catene si chiamano globine nel fegato vengono prodotte della gamma invece che beta. Ognuna delle 4 catene è coniugato a un gruppo EME ognuno con un gruppo ferroso.

(Figura 29.4) Le cellule del sangue derivano dal midollo osseo. La produzione di globuli rossi prende il nome di eritropoiesi. La produzione parte da una cellula staminale ematopoietica totipotente. Questa cellula (non imparare i nomi) al momento in cui è sottoposta a un abbassamento di tensione di ossigeno si attiva e inizia il suo differenziamento e quindi la cellula staminale totipotente si trasforma in CFU ovvero unità formante colonia. Ci sono vari passaggi di differenziamento. Quando leggiamo -blasto vuol dire che è una cellula indifferenziata. Il normoblasto ancora ha una parvenza di una cellula normale. Il reticolocita è il precursore del globulo rosso. Quando esce dal midollo ha acquisito la sua forma definitiva e quindi si chiama eritrocita. L'ormone eritropoietina attiva l'eritropoiesi, è prodotta dal rene. Per il differenziamento all'interno del midollo osseo sono necessari vari elementi tra cui la vitamina B12, B6 e l'acido folico. La vita media dei globuli rossi è circa 120gg, la loro forma inizia a perdere elasticità e non sono più efficienti nell'acquisire e rilasciare l'O<sub>2</sub>, a questo punto quando si trovano ad attraversare capillari tortuosi ci rimangono incastrati e quindi vengono emolizzati (rottura del globulo rosso) e vengono fagocitati dai macrofagi nel sistema reticolo-endoteliale. L'emoglobina perde la globina, una volta staccato dalla globina l'anello tetrapirrolico viene aperto, perde il ferro e si trasforma in biliverdina, poi ridotta a bilirubina e questa si lega all'albumina plasmatica e viene escreta nella bile.

I globuli rossi possono presentare sulla superficie di membrana degli antigeni: l'antigene A, B e Rh, ogni individuo ha tutti gli eritrociti tutti uguali. Questi antigeni ci servono per classificare i gruppi sanguigni. Se l'antigene Rh non c'è il gruppo sanguigno è negativo senno positivo. Il gruppo A o B ci può essere sia A che B o uno dei due. Questo è importante per le trasfusioni.

(Tabella 29.1) Il gruppo sanguigno 0 produrrà anticorpi anti A e anti B, è un gruppo estremamente comune. Il gruppo AB è quello più raro. Il gruppo AB+ può ricevere da tutti i gruppi sanguigni. Il gruppo 0- può donare a tutti.

I leucociti sono altre cellule del sangue. Leucociti perché sono bianchi. Sono tra i 6 e i 9 mila nel sangue circolante perché una parte di globuli bianchi è quella così detta marginata perché i nostri vasi sono tappezzati da globuli bianchi che sono più attivi perché quelli nel sangue circolante sono delle cellule trasportate quindi in realtà ce ne sono più di 6-9 mila. Si distinguono in granulociti (hanno il citoplasma granuloso), i monociti (sono i più grandi in assoluto) e i linfociti (sono i più piccoli e hanno un nucleo abbastanza particolare fatto a chicco di caffè). I granulociti possono essere distinti in neutrofili, eosinofili e basofili. Tra i granulociti la maggioranza sono neutrofili e cambiano molto in base al nostro stato di salute. In condizioni fisiologiche hanno una condizione standard: leucociti agranulari sono monociti (3-8%) e leucociti (20-25%), i granulari possono essere basofili (0.5-1%) neutrofili (60-70%) e gli eosinofili.

(Figura 29.6) Questi globuli bianchi quando sentono uno stimolo adeguato migrano attraverso il tessuto sottostante e raggiungono lo stimolo chimico che li ha richiamati (movimento per diapedesi).

(Figura 29.7) Anche per i leucociti il differenziamento avviene nel midollo osseo: la cellula della linea bianca totipotente si deve dividere in varie vie per dare tutta la tipologia dei leucociti (non saperla). Si differenzia la linea linfoide. Le plasmacellule producono gli anticorpi. I linfociti possono differenziarsi nel sangue in linfociti B, T e natural killer. La linea che non da la linea linfoide si chiama linea mieloide.

I globuli bianchi sono delle cellule di difesa, nel nostro organismo ci sono vari tipi di difesa e si attua secondo due modalità: l'immunità innata che contempla tutti i meccanismi di difesa aspecifici quindi barriere chimico-fisiche, proteine ad az. antinfettiva (lisozima, proteina C reattiva...), sistema del complemento, interferone, fagociti, cellule citotossiche, infiammazione (rubor, dolor, tumor, calor).

(Figura 29..8) Risposta infiammatoria verso possibili agenti patogeni. I vasi più dilatati fa sì che le proteine escono e anche l'acqua (tumor: gonfiore).

Ci sono invece i meccanismi di immunità specifici per identificare e distruggere patogeni in modo specifico.

Le altre cellule del sangue sono le piastrine. Le piastrine sono dei frammenti di cellula e si chiamano anche trombociti o tromboplasti e non hanno nucleo. La funzione delle piastrine è quella di bloccare l'emorragia. Il numero è circa 150.000/400.000 ma il necessario è 40.000. Sotto le 40.000 abbiamo la porpora (una patologia dove non si ha la giusta emostasi), sotto le 20.000 abbiamo le emorragie fatali. L'emostasi è un processo che blocca la perdita di sangue da piccole ferite (Sul libro la fa lunga non lo chiede in questi termini). Ci sono 4 fasi: la fase vascolare, la fase piastrinica, la fase del coagulo e la retrazione del coagulo. La fase vascolare ovvero alla rottura di un piccolo vaso segue uno spasmo miogenico (indotto da sostanze che vengono rilasciate dall'endotelio che provocano questa vasocostrizione ovvero TXA<sub>2</sub> e serotonina). (Figura 29.11)

La fase piastrinica ovvero aggregazione piastrinica e formazione del tappo piastrinico chiamato trombo bianco (tappo provvisorio). La fase del coagulo ovvero su questo tappo piastrinico si deposita la fibrina, questa fibrina fluisce nel sangue come precursore di fibrinogeno e si trasforma in fibrina a seguito della cascata di coagulazione che può avere una via estrinseca e via intrinseca. (Tabella 29.2) Il fattore primo è il fibrinogeno. Il fattore secondo è la protrombina perché è importante che è il precursore della trombina. Il fattore quarto è il calcio, il fattore ottavo è il fattore antiemofilico.

(Figura 29.12) Schema della coagulazione intrinseca ed estrinseca.

La fase della retrazione del coagulo ovvero la plasmina va a degradare il coagulo.

(Figura 29.14) Ci sono dei fattori anti coagulanti che possono agire sulla trombina, altri sono tutti i chelanti del calcio, la leparina, il dicumarolo (riduce i livelli plasmatici di fattori prodotti dal fegato dipendenti dalla proteina K che produce le proteine).

### Plasma

La parte liquida del sangue è il plasma ed è costituita dal 90% di acqua ed elettroliti, zuccheri, aminoacidi, proteine (7/8 g/100ml), gas, cataboliti..

Le proteine sono una componente importante del plasma perché sono responsabili della pressione colloidale-osmotica (4 mmHg) ovvero mantengono l'acqua dentro ai vasi senza uscire per osmosi. Un gruppo di proteine sono le albumine (58% del contenuto proteico), globuline (38%), fibrinogeno (4%).

(Figura 29.15) Tracciato elettroforetico. Il picco più alto è quello dell'albumina seguito da altre frazioni e dentro alle frazioni troviamo tutte le proteine che appartengono a quella categoria per peso molecolare.

Le proteine nel plasma hanno una funzione importante ovvero hanno la funzione di veicolare i lipidi perché nel sangue non si sciolgono quindi queste molecole lipidiche vengono trasportate da apoproteine a formare lipoproteine (Tabella 29.4).

29/11/2019

## CONTENUTO IDRICO ORGANISMO

Rappresenta nel corpo umano circa il 60%. Questa percentuale varia in relazione al sesso e all'età perché ci sono delle variazioni di composizione corporea. Con il passare degli anni si ha un aumento della massa grassa a discapito della massa magra.

(Figura 40.1) Distribuzione dell'acqua corporea nei compartimenti intracellulare ed extracellulare.

La maggior parte dell'acqua è contenuta a livello del liquido intracellulare.

(Tabella 40.1) Differenza della distribuzione dell'acqua.

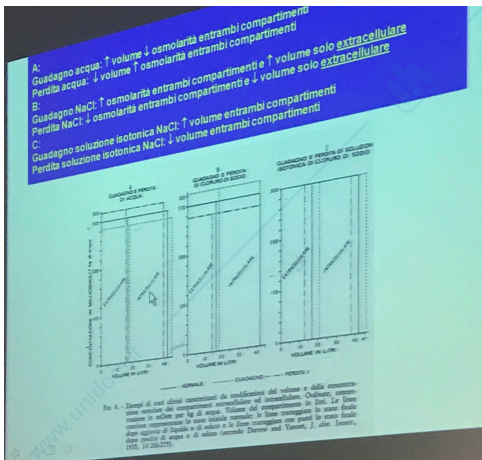
(Figura 40.2) Distribuzione dei principali ioni nei compartimenti liquidi dell'organismo.

### Determinazione del volume dei compartimenti idrici

In un soggetto è possibile andare a determinare il volume di questi compartimenti idrici. Riveste un risultato sia sperimentale sia per pratica clinica. Si determina il volume ad esempio con il principio della diluizione di un indicatore che il  $V(\text{ml}) = Q/C_p$  (quantità di indicatore che viene iniettata/la concentrazione su ml in un campione di plasma). Questo indicatore non deve essere tossico, deve distribuirsi in maniera uniforme e deve quindi rimanere confinato in questo compartimento, inoltre non deve indurre delle variazioni di volume del compartimento (ad esempio non deve essere una sostanza osmoticamente attiva) e inoltre deve essere una sostanza che non deve essere né metabolizzata né sintetizzata dall'organismo. Attraverso questo principio noi possiamo andare a misurare quello che è il volume di acqua corporea totale e il volume di acqua extracellulare, questo perché possiamo utilizzare delle sostanze che non sono in grado di attraversare le membrane cellulari (determino il volume extracellulare) oppure indicatori che attraversano le membrane (determino il volume totale) ma non esiste una sostanza che sia in grado di andarsi a localizzare solo a livello del compartimento intracellulare ecco che quindi per andare a misurare il volume del compartimento intracellulare lo ricaviamo dalla differenza del  $V_{\text{tot}}$  e il  $V_{\text{extracellulare}}$ . Per l'acqua corporea totale si può utilizzare il trizio, per il volume dell'acqua extracellulare si utilizza l'inulina o tiocianato. Per il volume plasmatico possiamo usare il Blu Evans che si lega alle proteine plasmatiche.

La determinazione di questi volumi è importante perché chiaramente delle variazioni di questi compartimenti idrici dell'organismo può comportare delle conseguenze a livello del soggetto (es variazioni di volume). A: un caso di guadagno o perdita di acqua, B: perdita o guadagno cloruro di sodio, C: guadagno o perdita di una soluzione isotonica di cloruro di sodio. A: nel caso in cui vi sia un guadagno di acqua noi avremo un aumento del volume e si accompagnerà ad una diminuzione dell'osmolarità in entrambi i compartimenti. Viceversa per quanto riguarda una perdita di acqua che determina una diminuzione di volume e un aumento dell'osmolarità in

entrambi i compartimenti. B: nel caso di guadagno di NaCl aumenta l'osmolarità in entrambi i compartimenti e aumenta il volume del solo compartimento extracellulare. Nel caso in cui si abbia una perdita di NaCl diminuisce l'osmolarità e diminuisce il volume del compartimento extracellulare. C: Nel caso di guadagno di una soluzione isotonica di NaCl avremo un aumento di volume di entrambi dei compartimenti e nel caso di una perdita avremo una diminuzione di volume in entrambi i compartimenti.



Uno squilibrio di volume possono portare a degli squilibri che se protratti nel tempo possono portare a disidratazione o iperidratazione. (Figura 40.4) Spostamento dei liquidi tra i compartimenti intracellulare ed extracellulare nei casi di disidratazione.

Bilancio idrico giornaliero dell'uomo.

| Apporto d'acqua (ml)     |              | Eliminazione d'acqua (ml) |              |
|--------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| Introdotta come tale     | 1.500        | Con le urine              | 1.500        |
| Contenuta negli alimenti | 1.000        | Attraverso la pelle       | 800          |
| Di ossidazione           | 300          | Con la respirazione       | 400          |
|                          |              | Con le feci               | 100          |
| <b>Totale</b>            | <b>2.800</b> | <b>Totale</b>             | <b>2.800</b> |

### FUNZIONE RENALE

Tra le varie funzioni che svolgono i reni c'è la regolazione della composizione dei liquidi corporei, il mantenimento dell'equilibrio acido-base, regolano il volume dei liquidi corporei e hanno una funzione endocrina e ormonale.

(Figura 42.1) Struttura del sistema urinario.

(Figura 41.1) Organizzazione anatomica del sistema urinario. Si può distinguere una zona corticale esterna e una zona midollare interna.

(Figura 41.2) L'unità funzionale del rene è rappresentata dal nefrone, ogni rene contiene tantissimi nefroni e possiamo essenzialmente distinguere due tipi di nefroni: nefroni corticali che restano confinati nella regione più esterna e dei nefroni iuxtamidollari che sono nella zona midollare. Il nefrone è costituito da un glomerulo e da una serie di tubuli. Il glomerulo è una piccola formazione vascolare costituita dallo sfioccarsi di un'arteriola afferente i cui rami si ricompongono in un arteriola efferente che fuoriesce dal glomerulo in prossimità dell'arteriola afferente (polo vascolare). Questo glomerulo è compreso tra due arteriole. L'arteriola efferente va a formare nei nefroni corticali una serie di capillari peritubulari cioè che avvolgono i tubuli del nefrone mentre nei nefroni iuxtamidollari va a costituire dei vasi particolari che prendono il nome di vasa recta che si approfondano nella midollare ed hanno una disposizione a forcina quindi hanno una parte discendente e una parte ascendente che risale verso la corticale. A livello dell'arteriola afferente sono presenti invece delle cellule particolari che prendono il nome di cellule iuxtglomerulari. L'arteriola afferente presenta uno spessimento della media e dell'avventizia dove sono localizzate queste cellule che sono quelle cellule che producono la renina (funzione ormonale del rene). Questo glomerulo è avvolto da una estroflessione del tubulo contorto prossimale o di primo ordine e questa estroflessione prende il nome di capsula di Bowman ed è costituita da due foglietti uno viscerale strettamente aderente all'endotelio dei capillari glomerulari e un foglietto parietale che si continua con le pareti del tubulo contorto prossimale o di primo ordine. Lo spazio tra questi due foglietti prende il nome di spazio di Bowman. Al tubulo contorto prossimale segue l'ansa di Henle che presenta una branca discendente e analogamente ai vasa recta ha questa disposizione a forcina ecco quindi che oltre alla porzione discendente presenta anche una porzione ascendente che risale nella corticale. All'ansa di Henle fa seguito il tubulo contorto distale o di secondo ordine che passa in prossimità dell'arteriola afferente e presenta un addensamento di cellule che prendono il nome di cellule della macula densa. Queste cellule insieme alle vicine cellule iuxtglomerulari costituiscono nel loro insieme l'apparato iuxtglomerulare.

Le cellule della macula densa funzionano un po' da sensori nel senso che risentono delle variazioni di composizione del liquido che scorre all'interno del tubulo contorto distale e tramite dei messaggeri locali inviano dei segnali alle cellule iuxtaglomerulare e inducono a produrre un quantitativo maggiore o minore di renina. I vari tubuli contorti distali confluiscono poi in dei dotti collettori comuni che si approfondano nella midollare decorrendo paralleli alle anse di Henle. (Figura 41.4) Struttura del nefrone.

I meccanismi attraverso i quali il nefrone svolge le sue funzioni sono i processi di filtrazione (o ultrafiltrazione) glomerulare, riassorbimento e secrezione.

3/04/2019

Il nefrone svolge le sue funzioni attraverso i meccanismi di riassorbimento e di secrezione che avvengono lungo i vari tubuli dei nefroni e questi processi consentono da un lato di recuperare quelle sostanze che sono utili all'organismo e da un lato è possibile invece far sì che delle sostanze vengano immesse dai capillari peritubulari nel lume del tubulo che possono essere tossiche e che dovranno essere escrete attraverso le urine (Figura 42.1).

Il processo di ultrafiltrazione glomerulare consiste nel passaggio di questo liquido che è l'ultrafiltrato dai capillari glomerulari allo spazio di Bowman. Questo liquido ha approssimativamente la stessa composizione del plasma eccetto le proteine. Le proteine in condizioni fisiologiche non passano nell'ultrafiltrato (solo tracce però poi vengono recuperate dal processo di riassorbimento). Questo processo avviene grazie all'elevata pressione idrostatica presente nei capillari glomerulari e dall'elevata permeabilità delle strutture che questo liquido deve attraversare. Le tre strutture che costituiscono quella che viene detta barriera di filtrazione (componenti che sono strutture altamente permeabili) sono: endotelio dei capillari glomerulari (endotelio ampiamente fenestrato), membrana/lamina basale (rete costituita da collagene e proteoglicani a maglie larghe) e infine i podociti (cellule particolari che presentano un corpo globoso che sporge all'interno della capsula di Bowman e che presentano delle propaggini che prendono il nome di pedicelli, lo spazio tra due pedicelli di due podociti adiacenti è uno spazio ricolmo di proteine attraverso il quale è facilitato il passaggio dell'ultrafiltrato). [Figura 41.3/42.2] Recenti ricerche hanno dimostrato la presenza di cariche negative a livello di questi strati, ecco che le proteine non passano anche perché le proteine al pH del sangue sono dissociati in anioni e cationi quindi si crea un fenomeno di repulsione elettrostatica perché hanno una carica positiva; si hanno patologie dove si perdono queste cariche negative e quindi determina la comparsa di proteine nelle urine.

(Tabella 42.1) Rapporti tra proprietà chimico-fisiche e filtrabilità glomerulare di alcune sostanze di interesse fisiologico. Il passaggio nell'ultrafiltrato delle proteine dipende dalla forma molecolare e dal loro peso (ex. albumina).

(Figura 42.3) Schema dei gradienti pressori per la filtrazione. La pressione idrostatica presente nei capillari glomerulari favorisce l'ultrafiltrazione e la pressione idrostatica a livello del capillare glomerulare è di circa 50 mmHg. Non rappresenta la pressione netta perché a questa pressione vanno sottratte delle pressioni che si oppongono. Queste pressioni sono: la pressione oncologica colloidale esercitata dalle proteine dove sottraiamo 25 mmHg poi c'è anche la pressione idrostatica capsulare che ammonta a circa 15 mmHg. Noi avremo quindi una pressione netta di ultrafiltrazione pari a circa 10 mmHg.

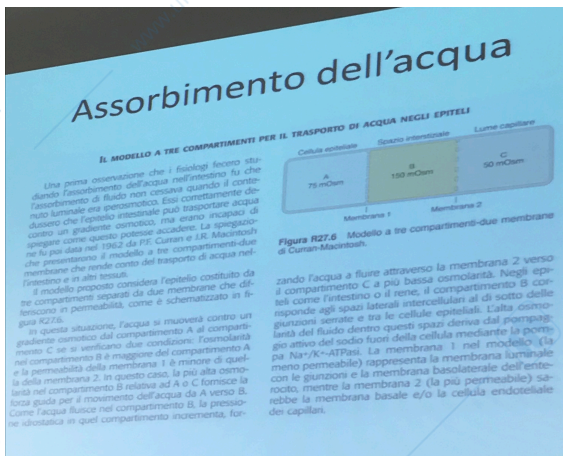
Dalla pressione netta possiamo risalire alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). **GFR = K [(Pc+pigracot) - (Pt+ pigrecoc)] = Kx10**. K è 12.5 ml/mmHg/min. GFR= 125 ml/min (=180 litri ultrafiltrato 24h).

La GFR è influenzata dalla pressione arteriosa sistemica e anche dal grado di costrizione delle arteriole afferenti ed efferenti. Se noi abbiamo una vasocostrizione dell'arteriola afferente determinerà un minor afflusso di sangue nel glomerulo e quindi farà sì che la pressione a livello dei capillari glomerulari diminuirà e quindi diminuirà anche la filtrazione glomerulare. Sul grado di costrizione di queste arteriole agisce il sistema simpatico ma ci sono anche dei meccanismi di autoregolazione che i reni mettono in atto per mantenere più possibile costante la velocità di filtrazione glomerulare quando questa tende a variare e tra questi meccanismi abbiamo la teoria miogena per la quale quando si ha un aumento della pressione arteriosa sistemica e quindi si ha un aumento della pressione a livello dell'arteriola afferente determina una distensione delle pareti e la muscolatura liscia che compone la parete dell'arteriola afferente risponde a questo stiramento con una contrazione e questa contrazione fa diminuire il flusso di sangue nel glomerulo, un altro meccanismo prende il nome di sistema renina-angiotensina-aldosterone. (Figura 42.4)

(Figura 42.5) Meccanismi intrinseci ed estrinseci di regolazione della velocità di filtrazione glomerulare.

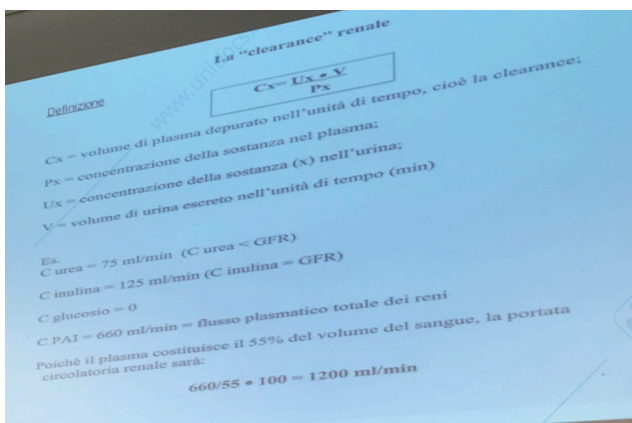
A livello dei tubuli avvengono i processi di assorbimento e secrezione che fanno variare la composizione e il volume dell'ultrafiltrato. (Figura 42.6) Riassorbimento tubulare. Soluti e acqua possono essere trasportati da una parte all'altra dell'epitelio tubulare passando dalla membrana apicale o luminale a quella basolaterale (trasporto transepiteliale), oppure attraversando la giunzione tra due cellule (trasporto paracellulare). Il riassorbimento può essere passivo o attivo. (Figura 42.8) Riassorbimento di sodio nei diversi tratti del nefrone. (Figura 42.7) Riassorbimento di sodio che può avvenire o attraverso dei canali specifici (canali ENaC) e poi viene ritrasportato attraverso la pompa sodio potassio oppure a livello del tubulo contorto prossimale il Na può essere trasportato insieme al glucosio grazie all'attività della pompa sodio potassio presente nella membrana basale. (Figura 42.10) Schema dei meccanismi che regolano il riassorbimento di bicarbonato e di fosfato organico. Nel tubulo contorto prossimale abbiamo un riassorbimento di 80% acqua (modello a 3 compartimenti), NaCl e bicarbonato e fosfato organico. (Figura 42.12) Schema dei meccanismi che regolano il riassorbimento di cloro. Il passaggio del cloro crea una maggior elettronegatività che determina un richiamo dei cationi. Quindi il passaggio di cloro è seguito dal passaggio di sodio e di calcio.

4/12/2019



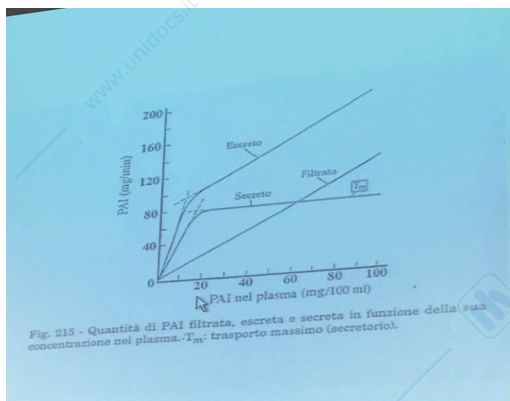
Il modello a tre compartimenti per il trasporto di acqua negli epitelii. (Figura 41.13) Schema dei meccanismi di trasporto nelle cellule del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Il tratto ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua e nel segmento spesso è presente un cotrasporto sodio-potassio-due cloro (NKCC), questo meccanismo determina il riassorbimento del sodio e del cloro che quindi va ad accumularsi nello spazio interstiziale. Il legame del calcio al recettore presente sulla membrana basale e l'attivazione determina l'inibizione del cotrasportatore NKCC. Se si va a inibire il cotrasportatore avremo un minor accumulo di cloro, minor cariche negative e minor riassorbimento di calcio e di sodio.

(Figura 42.14) Riassorbimento di ammonio ( $\text{NH}_4^-$ ) e di bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. (Figura 42.15) Effetti dell'aldosterone sul trasporto del sodio e del potassio nelle cellule principali del tubulo distale e del dotto collettore.



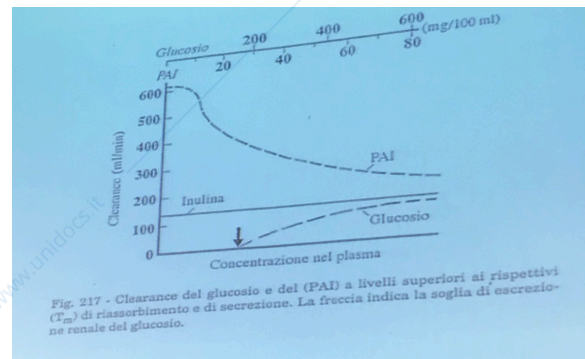
La clearance ("clirens") renale è un volume che viene valutato anche proprio nella pratica clinica per andare a determinare la funzionalità dei reni quali organi depuratori del sangue. La clearance rappresenta il volume di plasma che viene totalmente depurato dai reni di una certa sostanza nell'unità di tempo generalmente il minuto.  $C_x = U_x \cdot V / P_x$ . L'inulina non viene assorbita ma filtrata quindi la sua clearance è la sua GFR (velocità di filtrazione glomerulare). L'urea viene filtrata ma parzialmente riassorbita quindi la sua clearance sarà inferiore alla clearance dell'inulina. Il PAI (acido paramminoippurico) viene filtrato ma anche secreto quindi la quota secreta viene aggiunta a quella filtrata.

(Figura 42.11) Trasporto di glucosio nel nefrone. Nel caso di diabete mellito ovvero aumenti la concentrazione di glicemia aumentano i livelli plasmatici di glucosio quindi aumenta il quantitativo di glucosio che viene filtrato e il problema è che siccome il glucosio viene riassorbito a livello dei tubuli contorti prossimali quando c'è troppo glucosio accade che i trasportatori che sono presenti in numero limitato si saturano quindi il glucosio in eccesso verrà escreto con le urine. (perché il glucosio filtrato viene completamente assorbito).



Il meccanismo di secrezione del PAI avviene attraverso trasporto immediato attraverso dei trasportatori. Quando la sua concentrazione aumenta si saturano i meccanismi di trasporto che determinano la secrezione quindi a questo punto il quantitativo di PAI sarà pari al quantitativo di PAI filtrato. (Figura 42.20) Schema che mostra il percorso di una sostanza filtrata dal glomerulo.

Qui ci fa vedere che quando la concentrazione di glucosio nel plasma aumenta oppure la concentrazione plasmatica di PAI aumenta, la loro clearance tende alla clearance dell'inulina o della creatinina cioè tenderà alla velocità di filtrazione glomerulare.



6/12/2019

Il riassorbimento di acqua può essere obbligatorio o facoltativo.

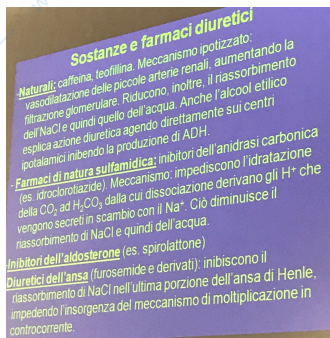
(Figura 42.9) Riassorbimento di acqua nei diversi tratti del nefrone. Circa il 67% viene assorbita a livello del tubulo contorto prossimale (dove avviene l'assorbimento di sodio quindi per osmosi l'acqua segue il sodio). Il liquido dell'ultrafiltrato è isosmotico ecco che quindi anche a livello del tubulo prossimale possono intervenire quei meccanismi che consentono anche il trasporto di acqua anche quando l'osmolarità tra i due compartimenti non sia da quello maggiore a quello minore. In assenza di antidiuretico (diabete insipido) è chiaro che a livello dei dotti collettori non può avvenire il riassorbimento facoltativo di acqua perché la parete è impermeabile all'acqua. (Figura 43.4) Meccanismo di azione dell'ormone antidiuretico sulle cellule principali del dotto collettore. L'ormone antidiuretico si lega al recettore V2, questo recettore è legato a proteine G e tramite l'attivazione aumenta AMP ciclico e determina l'inserimento di questi canali per l'acqua (acquaporine) a livello della membrana quindi chiaramente l'inserimento di queste proteine che fungono da canali per l'acqua rende permeabile le pareti dei dotti collettori all'acqua. (Figura 42.16) Meccanismo di concentrazione controcorrente. Fondamentale è che ci sia la presenza dell'ormone antidiuretico ma anche un ambiente ipersmotico della midollare perché il dotto collettore profonda nella midollare e questa iperosmolarità fa sì che l'acqua sia richiamata verso la midollare. Come si genera questa iperosmolarità della midollare? Si genera attraverso questo meccanismo di moltiplicazione in controcorrente. È un meccanismo che avviene a livello dell'ansa di Henle. Dobbiamo tener conto principalmente delle permeabilità tra le due branche dell'ansa di Henle. La branca discendente dell'ansa di Henle è permeabile all'acqua ma è impermeabile ai soluti, la branca ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua ma è permeabile ai soluti. A livello della branca ascendente c'è questo trasportatore attivo di sodio/potassio-due cloro che determina il riassorbimento di sodio potassio e cloro quindi praticamente questi soluti vengono immessi nello spazio interstiziale cioè nella midollare e ad esempio il cloruro di sodio va ad aumentare l'osmolarità dello spazio interstiziale della midollare. A livello della branca discendente l'acqua fuoriesce e il liquido si concentra sempre di più in soluti e più quando questo arriverà a correre nella branca ascendente dell'ansa di Henle più NaCl verrà immesso nella midollare attraverso il trasportatore attivo. Grazie a questo meccanismo quindi, si genera nella midollare un gradiente iperosmotico nel senso della profondità. Più lunghe sono le anse di Henle maggiore sarà l'osmolarità della midollare (es. ratto del deserto che produce urine molto concentrate perché viene assorbita tutta l'acqua). (Figura 42.17) Ruolo dell'ADH.

Chi è che provvede al mantenimento di questo gradiente osmotico nel senso della profondità? Sono i vasa recta. (Figura 42.19) Ruolo dei vasa recta nel mantenimento del gradiente osmotico cortico-midollare. Nella porzione discendente del vasa recta esce acqua ed entrano i soluti, nella porzione ascendente invece entra acqua ed escono i soluti (azione opposta dell'ansa di Henle). In pratica è come se i vasa recta non facessero niente ma in realtà mantengono il gradiente osmotico.

(Figura 42.18) Schema del ciclo di urea. L'urea viene filtrata e per il 50% riassorbita nel tubulo prossimale. Una quota di urea lascia il dotto collettore e passa dall'interstizio al tratto ascendente sottile dell'ansa di Henle, mentre nella anse più lunghe entra anche nel tratto ascendente sottile. Il sistema renina-angiotensina aiuta a mantenere la normale pressione sanguigna e il normale volume extracellulare. Angiotensina2 è un potente vasocostrittore.

Al mantenimento della volemia partecipano anche i volocettori, che sono dei meccanocettori che risentono della distensione delle pareti di strutture a bassa pressione (situato quindi in atri, vene polmonari), la variazione della loro frequenza di scarica è evocata quando aumenta il ritorno al cuore (aumento volemia) attivando il sistema simpatico. Il peptide natriuretico atriale (ANP) viene rilasciato dall'aumento del volume ematico che determina l'aumento dello stiramento atriale e le cellule miocardiche si stirano e rilasciano quindi ANP che facilita l'escrezione di NaCl e acqua. Quindi questo fa dilatare le arteriole afferenti e costringe le efferenti, inibisce la secrezione di renina e aldosterone, inibisce il riassorbimento di NaCl e acqua a livello del dotto collettore e inibisce la secrezione di ADH.

### Sostanze e farmaci diuretici



**Sostanze naturali:** caffeina, teofillina che determinano una vasodilatazione delle arteriole afferenti e inoltre sembra che ridurrebbero il riassorbimento di NaCl e acqua. Alcool etilico agisce sui centri ipotalamici inibendo la produzione di ADH.

**Farmaci di natura sulfamidica:** inibitori dell'anidraasi carbonica (es. idroclorotiazide). Impediscono l'idratazione della  $\text{CO}_2$  ad  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dalla cui dissociazione derivano gli  $\text{H}^+$  vengono secreti in scambio con  $\text{Na}^+$ . Ciò diminuisce il riassorbimento di NaCl e quindi dell'acqua.

**Inibitori aldosterone:** es. spirolattone.

**Diuretici dell'ansa (furosemide e derivati):** inibiscono l'insorgenza del meccanismo di moltiplicazione in controcorrente.

### Equilibrio acido-base

L'equilibrio acido-base nel nostro organismo è continuamente perturbato. Nel nostro organismo ci sono dei meccanismi attraverso i quali l'organismo affronta le variazioni del pH (es. funzione renale). Ci sono dei meccanismi di tipo intrinseco che riguardano i sistemi tampone (proteinato, fosfato, bicarbonato) che intervengono rapidamente per compensare gli squilibri che possono essere quindi degli aumenti di acidi o degli alcali; oppure meccanismi estrinseci che sono la ventilazione (compensazione respiratoria che modifica la velocità di rimozione della  $\text{CO}_2$  dal sangue) e la regolazione attraverso appunto la funzione renale (modificazione escrezione  $\text{H}^+$  e riassorbimento  $\text{HCO}_3^-$ ).

(Figura 40.11) Se i sistemi di controllo perdono la loro efficacia si hanno degli stati di acidosi o di alcalosi.

(Figura 43.11) Rapporto tra squilibri del bilancio acido-base e concentrazione ematica del  $\text{K}^+$ .

(Figura 43.12) Controllo del bilancio acido-base nell'organismo.

(Figura 43.13) Meccanismi di trasporto delle cellule del tubulo prossimale coinvolti nella compensazione degli squilibri acido-base. Antiporto  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  secerne  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}^+$  nel filtrato si combina con  $\text{HCO}_3^-$  per formare  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}_2$  diffonde nella cellula e si combina con acqua per formare  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{H}^+$  è nuovamente secreto ed escreto e  $\text{HCO}_3^-$  è riassorbito. Inoltre la glutamina perde i suoi due gruppi amminici che diventano ammoniaca ( $\text{NH}_3$ ). L'ammoniaca tampona  $\text{H}^+$  divenendo ione ammonio. Lo ione ammonio è trasportato nel lume in scambio con  $\text{Na}^+$ .

Le cellule intercalate nei dotti collettori e nei tubuli distali sono responsabili della regolazione dell'equilibrio acido-base.

(Figura 43.14) Schema dei meccanismi di trasporto ionico nelle cellule intercalate di tipo A dei dotti collettori. Il ruolo principale di queste cellule è la secrezione di  $\text{H}^+$  correlata alla regolazione dell'equilibrio acido/base. Cellule di tipo A: provvedono alla secrezione di idrogenioni e riassorbimento  $\text{HCO}_3^-$  al fine di compensare stati di acidosi, cellule di tipo B provvedono alla secrezione di  $\text{HCO}_3^-$  al fine di compensare stati di alcalosi.

## APPARATO DIGERENTE

Le funzioni dell'apparato digerente sono: **movimenti**= tono (attività tonaca), rimescolamento (locali), propulsivi (propagati); **secrezioni**: muco (glicoproteine, mucoproteine, mucopolisaccaridi), ghiandole (organi annessi: fegato, ghiandole salivari, pancreas esocrino); **assorbimento**: che può avvenire per via paracellulare o transcellulare.

(Figura 44.3) Struttura e principali plessi dell'intestino tenue. L'intestino tenue è costituito da plesso enterico e plesso di Meissner.

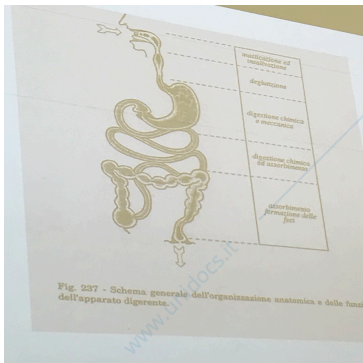
(Figura 44.4) Innervazione simpatica e parasimpatiche del tratto gastrointestinale. In alto sono riportati gli effetti inibitori dell'adrenalina e gli effetti eccitatori dell'acetilcolina.

(Tabella 44.1) Ormoni gastrointestinali. Viene secreta una discreta quantità di ormoni che vanno a controllare funzioni di organi anche distanti dall'apparato gastrointestinale stesso. Es. gastrina che viene prodotta a livello dello stomaco.

(Figura 44.5) Per quanto riguarda i **movimenti** sono accompagnati da delle manifestazioni di tipo elettrico, a livello della muscolatura liscia intestinale sono presenti delle lente e ritmiche variazioni del potenziale. Anche a livello intestinale esiste anche quella che è la legge della dominanza del ritmo più frequente (es. cuore) e troviamo quindi delle regioni dove hanno una frequenza di insorgenza della contrazione maggiore che impongono il loro ritmo a zone che hanno una frequenza minore.

Per quanto riguarda i fenomeni di **assorbimento** ci sono alcuni fattori che determinano l'assorbimento, in particolare l'estensione della superficie assorbente (mucosa dell'intestino è specializzata in questa funzione dove abbiamo delle estroflessioni tappezzate dagli enterociti che presentano a loro lato luminale una serie di microvilli e aumentano quindi enormemente la superficie dell'intestino tenue), tempo di contatto (più una sostanza resta a contatto con la mucosa più viene assorbita), diffusibilità delle sostanze, il gradiente di concentrazione (dopo un pasto l'assorbimento è facilitato perché c'è un gradiente di concentrazione favorevole all'assorbimento) e la velocità di flusso nei capillari.

I meccanismi di assorbimento possono avvenire tramite diffusione oppure possono essere trasporti mediati (diffusione facilitata, trasporto attivo).

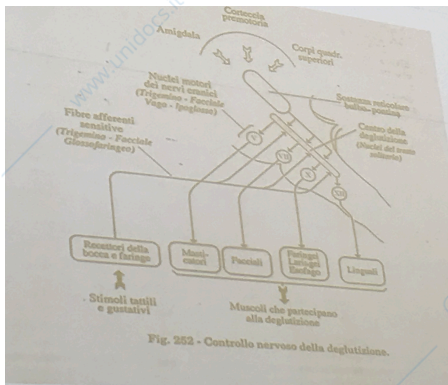


**Masticazione:** la masticazione inizia come atto volontario ma il susseguirsi degli atti masticatori avviene con un meccanismo nervoso riflesso. Questo meccanismo viene evocato da recettori tattili presenti a livello del cavo orale. Lo scopo della masticazione è quella di sminuzzare il cibo solido che con la saliva forma una poltiglia semisolida (bolo) di consistenza atta alla deglutizione. Il cibo viene compresso tra i denti.

**Deglutizione:** (Figura 45.2) consiste nel passaggio del bolo dalla bocca alla faringe, all'esofago ed infine allo stomaco. In questa figura sono mostrati gli eventi della deglutizione che possiamo distinguere in 3 fasi: una fase orale (A e B), una fase faringea (C e D) e infine una fase esofagea (E). La fase orale è generalmente volontaria e inizia con l'innalzamento della lingua che spinge il bolo verso la parte posteriore della bocca, a questo livello vi sono dei meccanocettori e l'attivazione di

questi recettori determina la sequenza delle fasi successive. La fase faringea consiste al passaggio del bolo attraverso la cavità faringea. L'ingresso del bolo nella faringe può avvenire grazie al rilassamento dei muscoli faringei quindi si ha l'innalzamento della lingua fino al palato e i muscoli faringei sono rilasciati. In seguito i muscoli faringei si contraggono e quindi spingono il bolo verso l'esofago. Durante questa fase si ha la chiusura della glottide per abbassamento dell'epiglottide. La fase esofagea può essere suddivisa in tre fasi che sono le tre zone in cui può essere suddiviso l'esofago ovvero lo sfintere esofageo superiore e inferiore e corpo. Lo sfintere esofageo superiore si rilassa per via riflessa e determina l'ingresso del bolo nell'esofago, il bolo arriva nel corpo dell'esofago dove determina l'insorgenza di onde peristaltiche che sono caratterizzate da una fase di rilassamento e da una fase di contrazione che diciamo sono sotto il controllo dell'innervazione estrinseca del nervo vago e quando arriva allo sfintere esofageo inferiore ne determina il rilassamento ovvero apertura e quindi il bolo passa nello stomaco. La muscolatura dell'apparato gastrointestinale è fatta da muscolo liscio fatta eccezione del primo terzo dell'esofago superiore che è costituito da muscolatura di tipo striato e quindi è innervato da motoneuroni del SNC.

(Figura 45.3) Pressioni registrate a vari livelli dell'esofago sia a riposo che durante la deglutizione.



Controllo nervoso della deglutizione (in foto). Lo sfintere esofageo superiore è innervato sia dal nervo vago che dalla sezione simpatica ed entrambe le sezioni esplicano un effetto eccitatorio e quindi ne determinano la contrazione, l'unica via inibitoria sono date da delle fibre inibitorie non adrenergiche non colinergiche e sono importanti perché sono l'unica via. Esiste una patologia che prende il nome di acasia dell'esofago dove non sono presenti queste vie e quindi il bolo non può passare nello stomaco.

A questo punto il bolo passa dall'esofago allo stomaco. Lo stomaco da un punto di vista anatomico può essere diviso in 3 porzioni: fondo, corpo, antro (regione antropilorica). Da un punto di vista funzionale è meglio dividerlo in stomaco prossimale o

stomaco distale. La porzione prossimale dello stomaco comprende il fondo e il primo terzo del corpo mentre la regione distale dello stomaco comprende i due terzi rimanenti del corpo e l'antro. Lo stomaco prossimale è deputato ad accogliere il bolo proveniente dall'esofago quindi è chiaro che lo stomaco prossimale va in contro a rilasciamenti importanti per accogliere il bolo (funzione di serbatoio) e si verificheranno anche delle contrazioni di tipo tonico che serve un po a spingere il contenuto dello stomaco prossimale verso lo stomaco distale. La porzione distale dello stomaco deve provvedere a uno svuotamento gastrico e avvengono anche dei processi di rimescolamento. Il fenomeno motorio che si verifica a livello dello stomaco prossimale è il rilasciamento recettivo che è un riflesso (riflesso vago-vagale) che si attua ancor prima che il bolo arrivi nello stomaco ovvero quando si trova nelle porzioni più caudali dell'esofago attiva dei meccanocettori che risentono della presenza del bolo e che inviano tramite delle fibre afferenti vagali queste informazioni ai centri superiori, dal nucleo del vago si dipartano le fibre efferenti che si portano a livello dello stomaco prossimale dove contraggono sinapsi con neuroni inibitori non adrenergici non colinergici che ne determinano il rilasciamento. Al rilasciamento recettivo fa seguito un altro tipo di rilasciamento (rilasciamento adattivo) che consente allo stomaco prossimale di permanere in uno stato di rilasciamento. Lungo la grande curvatura a livello del corpo dello stomaco abbiamo un pace-maker gastrico dove determina l'insorgenza di onde peristaltiche (onda di contrazione) che si dirigono verso la regione antropilorica. Nell'uomo l'insorgenza di queste onde sono di tre al minuto. Sia i movimenti di mescolamento che lo svuotamento gastrico originano da queste onde peristaltiche. Queste onde di contrazione dirigendosi verso la regione antropilorica spingono avanti a sé il contenuto. Il piloro a riposo si dice che si trova in uno stato di semi-apertura o semi-chiusura quindi succede che queste onde peristaltiche ne determinano la contrazione del piloro e quindi non passa più niente, dopo di che ritorna in uno stato di semi-apertura o semi-chiusura ecco che quindi con l'arrivo di un'altra onda riuscirà a passare un altro po di contenuto e poi si chiude. Quindi lo stomaco si svuota poco a poco non tutto assieme. Possono avvenire anche movimenti di rimescolamento debole o vigoroso. Se queste onde hanno una bassa intensità ovvero che si arrestano prima di raggiungere l'antropilorico queste determineranno un debole rimescolamento del contenuto gastrico. Se queste onde hanno un'intensità tale da investire simultaneamente tutta la regione antropilorica è chiaro che essendo delle onde di contrazione determinano la chiusura del piloro e una sorta di schiacciamento e quindi avviene un vigoroso rimescolamento del contenuto gastrico (Figura 45.5) (Figura 45.6). A livello dell'intestino tenue ritroviamo movimenti di rimescolamento e movimenti propulsivi cioè che consentono la progressione del contenuto intestinale. I movimenti di rimescolamento dell'intestino tenue prendono il nome di segmentazione, sono molto importanti in quanto nell'intestino tenue avvengono i processi di assorbimento e digestivi. Consistono nell'alternarsi di zone che si trovano precedentemente in uno stato di contrazione e che entrano successivamente in uno stato di rilasciamento e viceversa.

(Figura 45.12) Frequenza del ritmo elettrico di base dell'intestino tenue di gatto.

A livello dell'intestino tenue avviene la **peristalsi** che è un riflesso locale ed è controllata dall'innervazione intrinseca del nervo vago. Consiste nella contrazione a monte del punto stimolato e un rilasciamento a valle. Oppure può essere descritta come un'onda di rilasciamento preceduta da una di contrazione. Quando c'è la presenza del contenuto a livello dell'intestino tenue distende le pareti e attiva i meccanocettori sensibili alla distensione della parete intestinale e a monte vanno a inibire tramite degli interneuroni il rilascio di un NT inibitorio non adrenergico non colinergico e questa inibizione porterà il muscolo sottostante in uno stato di contrazione.

A valle lo stesso meccanicettore attiva dei neuroni inibitori non adrenergici non colinergici che quindi portano al muscolo sotto stante in uno stato di rilasciamento. Bisogna presupporre che questi neuroni inibitori che siano attivi (tutto questo si chiama Modello di Wood).

Anche a livello dell'intestino crasso si attuano questi due tipi di movimenti ovvero movimenti propulsivi (movimenti di massa) e movimenti di austrazione. L'intestino crasso presenta delle dilatazioni sacciformi che prendono il nome di austra. Più che movimenti di rimescolamento nell'intestino crasso avvengono movimenti di austrazione che fanno variare la disposizione degli austra che trattengono il contenuto di acqua per favorire l'assorbimento. Per quanto riguarda i movimenti prepulsivi li troviamo nell'intestino crasso come movimenti di massa che interessano lunghe porzioni dell'intestino crasso che insorgono con una frequenza soggettiva e determineranno l'espulsione delle feci. I movimenti di massa possono insorgere anche come movimento gastrocolico nei neonati e viene tendenzialmente perso negli adulti.

11/12/2019

### Secrezioni

Le ghiandole salivari secernono la saliva, il pancreas produce il succo pancreatico e il fegato che produce la bile. A livello del canale digerente troviamo delle ghiandole tubulari semplici, tubulari ramificati, tubulo-acinose semplici e tubulo acinose composte. Nel passaggio lungo i dotti il secreto subisce delle modificazioni perché lungo i dotti avvengono dei processi di assorbimento o secrezione. La prima secrezione che troviamo è la secrezione salivare.

**Secrezione salivare:** abbiamo tre ghiandole: ghiandole sottomascellare, ghiandole sottolinguali e ghiandola parotide. La maggior parte della produzione di saliva è dovuta dalle ghiandole sottolinguali. (Figura 46.1) Rappresentazione schematica della struttura della ghiandola sottomandibolare dell'uomo.

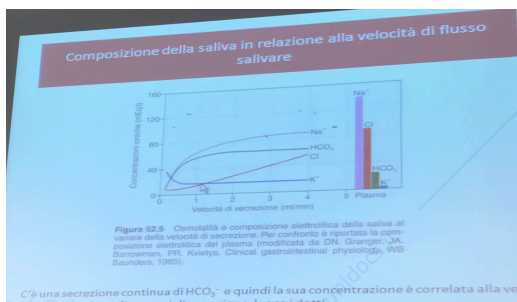
La saliva è ricca in acqua (99.5% è costituito da acqua), mentre lo 0.5% è rappresentato da soluti (60% sostanze organiche: mucina, ptialina; 40% cloruri e bicarbonati di sodio potassio e calcio).

La mucina è una glicoproteina che serve a conferire viscosità al bolo e rendendolo atto alla deglutizione, svolge anche un'azione di protezione nei confronti del cavo orale. La ptialina è un'alfa-amilasi, un enzima deputato alla digestione dell'amido che grazie all'azione di questo enzima viene degradato fino ad arrivare a maltosio, quindi la digestione dei carboidrati inizia proprio a livello del cavo orale grazie alla presenza di questo enzima. Questo enzima è attivo a pH neutro ed è stata a lungo dibattuta l'importanza della presenza di questo enzima perché in effetti il cibo permane poco nel cavo orale quindi in effetti che un enzima in così poco tempo fosse in grado di degradare enzimaticamente l'amido ha creato qualche perplessità, in realtà sembra che l'azione della ptialina possa continuare a livello dello stomaco nonostante a livello dello stomaco vi sia un pH molto acido, sembra che l'azione di questo enzima continui perché il bolo man mano che viene deglutito arriva nello stomaco e si dispone in strati concentrici per cui praticamente questo enzima agirebbe nelle porzioni più interne del bolo che quindi non sono andate ancora incontro ad acidificazione.

Nella saliva sono presenti anche tracce di proteine plasmatiche, anticorpi specifici del gruppo sanguigno e il lisozima che ha un'attività antibatterica.

(Figura 46.2) Rappresentazione schematica del modello a due stadi della secrezione salivare.

Lungo i dotti avvengono dei processi di assorbimento e di secrezione che possono variare la composizione di questo secreto prodotto a livello degli acini, parliamo di secrezione da saliva primaria che viene prodotta a livello degli acini che è ricca di sodio e povera di potassio. Quando questo secreto fluisce lungo i dotti si ha un assorbimento di sodio e una secrezione di potassio per cui la saliva che poi ritroveremo a livello del cavo orale (saliva definitiva) sarà rispetto alla saliva primaria più povera di sodio e più ricca di potassio.



(In foto) La composizione della saliva dipende dalla velocità di secrezione. Facciamo finta di avere una velocità di flusso vicino a 0. Avendo questa velocità chiaramente ce la fanno bene ad avvenire tutti i meccanismi di assorbimento di sodio e di secrezione di potassio per cui avremo una saliva definitiva che sarà più povera di sodio e più ricca di potassio. Se abbiamo una velocità di flusso massima di 4 la saliva definitiva ha praticamente la stessa composizione della saliva primaria cioè è ricca di sodio e ricca di potassio. C'è una secrezione continua di  $\text{HCO}_3^-$  e quindi la sua concentrazione è correlata alla velocità di flusso più che ai fenomeni di secrezione.

(Figura 46.3) La produzione di saliva è sotto il controllo del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. La stimolazione della sezione simpatica e parasimpatica determinano un aumento della produzione di saliva cioè a livello degli acini fa aumentare la produzione però il sistema simpatico costringe i dotti quindi la saliva non può fluire. Infatti quando siamo in una condizione di stress la salivazione è completamente azzerata (sistema simpatico).

I riflessi salivari che hanno origine condizionata possono essere di natura condizionata o di natura innata e sono dovuti a degli stimoli di tipo visivo, acustico con necessito di un'esperienza precedente. La secrezione salivare può essere indotta anche da riflessi di tipo innato che invece non richiedono un'esperienza precedente ma che sono dovuti alla stimolazione dei recettori tattili e gustativi nel cavo orale. I recettori inviano i segnali alla regione bulbo pontina oppure i centri superiori e dalla regione bulbo pontina (nervo salivatorio superiore e inferiore del parasimpatico) si dipartono le vie efferenti che vanno a innervare le ghiandole salivari determinando quindi una produzione di saliva.

Le principali funzioni della saliva sono: funzione idratante ed emolliente, protettiva (mucosa e denti), digestiva (ptialina) solvente (per le sostanze capaci di dare sensazioni gustative), fonazione.

**Secrezione gastrica:** (Figura 46.4) Schema della superficie e della struttura dello stomaco.

(Figura 46.5) Una ghiandola gastrica dello stomaco. Il muco protegge la parete dello stomaco dal pH acido.

(Figura 46.6) Azione protettiva dello strato mucoso sulla superficie mucosa dello stomaco. La continua secrezione di  $\text{HCO}_3^-$  e l'elevata viscosità del muco ( che previene il mescolamento connettivo) preservano il pH in prossimità della superficie cellulare intorno a valori fisiologici (pH a 7 circa). Oltre alle cellule mucose troviamo le cellule principali (zimogena) che produce il pepsinogeno che in ambiente acido viene trasformato nella forma attiva che è la pepsina. La pepsina è un endopeptidasi che è un enzima che va a scindere le proteine frammentandole in peptoni e polipeptidi. A livello dello stomaco inizia quindi la digestione delle proteine anche se in realtà la pepsina attacca solo un 30% delle proteine che vengono introdotte. Abbiamo anche le cellule parietali (ossintica) che sono cellule in grado di secernere acido cloridrico e anche una sostanza che prende il nome fattore intrinseco, questa sostanza ha la capacità di legare la vitamina B12 e far in modo che questa vitamina arrivi indenne a livello intestinale per essere assorbita. Ecco perché si chiama fattore anti pernicioso perché la vitamina B12 entra nell'eritropoiesi e delle carenze portano a un tipo di anemia che è l'anemia perniciosa. Ci sono anche le cellule endocrine o cellule G che sono in grado di produrre un ormone che è la gastrina. Queste cellule si trovano localizzate a livello dell'antro dello stomaco e secernono questo ormone. La gastrina ha la funzione principale di andare a stimolare la produzione di acido cloridrico da parte delle cellule parietali e in minor misura va anche a stimolare la produzione di pepsinogeno da parte delle cellule principali.

A livello del succo gastrico abbiamo quindi secrezione di muco, acido cloridrico, gastrina, pepsinogeno, lipasi gastrica che agisce a pH acido che agisce soprattutto sui trigliceridi alimentari con un elevato numero di atomi di carbonio, fattore intrinseco. In realtà la maggior parte degli enzimi digestivi si trova nel succo pancreatico che viene riversato nel duodeno.

**Il meccanismo di secrezione di HCl:** sono stati ipotizzati due meccanismi e ancora la cosa è un po' dibattuta.

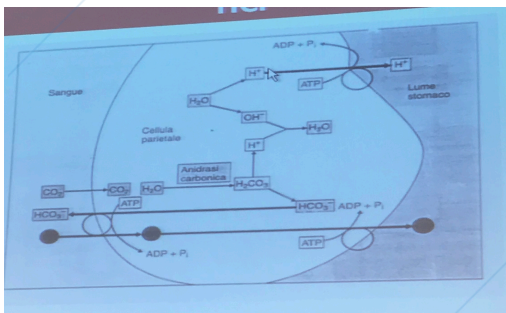
In foto primo meccanismo. Marea alcalina: il sangue ha un pH alcalino dovuto al meccanismo di riassorbimento di bicarbonato.

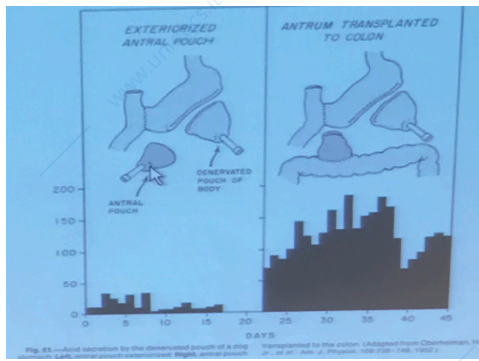
(Figura 46.8) Secondo meccanismo. In questo caso l'idrogenione  $\text{H}^+$  deriva direttamente dalla dissociazione dell'acido carbonico.

(Figura 46.7) In A cellula parietale a riposo e in B cellula parietale in fase secernente durante una stimolazione. Quando la cellula è in attività le vesciche tubulari si fondono con i canalicoli intracellulari che comunicano con il lume.

(Figura 46.9) Recettori e secondi messaggeri coinvolti nella regolazione della secrezione di HCl.

L'azione principale della gastrina è quella di andare a promuovere la secrezione di HCl e pepsinogeno da parte delle cellule principali. I fattori che regolano la produzione della gastrina: i prodotti della degradazione proteina (peptoni) aumentano la secrezione (+), alcool a basse dosi (+) ad alte dosi la inibisce (-), evocata anche dall'azione del nervo vago che attraverso un peptide determina una maggiore secrezione (+), alcalinità, la somatostatina (prodotta dalle cellule D dello stomaco) inibisce la gastrina e quindi di acido cloridric, distensione antro (+).





(in foto esperimento su cane) Distensione antro: esperimento che dimostra che quando il contenuto intestinale arrivava a livello del colon sul quale era stato trasposto l'antrò, il passaggio determinava una distensione del colon e di conseguenza una distensione delle pareti dell'antrò che era stato cucito nel colon. Attraverso la tasca effettuata nel corpo dello stomaco si notava un aumento della produzione della secrezione di HCl, quindi attraverso questo esperimento è stato possibile dimostrare che la secrezione di gastrina è indotta dalla distensione delle pareti dell'antrò e che la gastrina è un ormone perché aveva uguale azione anche se era stato trasportato a livello del colon. Helicobacter pilori è un batterio che va ad annidarsi intorno alle cellule G che producono la gastrina e crea intorno alle cellule G un micro ambiente

alcalino quindi è come se le traessero un po' in inganno perché le cellule G risentono dell'ambiente alcalino e iniziano a produrre gastrina che promuove la produzione di HCl ma in realtà c'è un pH acido, quindi si crea una situazione di ipercloridia che può arrivare a ledere la mucosa gastrica e determinare l'ulcera.

13/12/2019 (non ho seguito)

### SECREZIONE

A livello del tratto GI sono effettuate da cellule sparse che secernono muco così da proteggere il cavo orale o la mucosa gastrica, e anche ghiandole che si configurano come veri e propri organi annessi all'apparato GI quali le ghiandole salivari (saliva), pancreas esocrino (succo pancreatico), e il fegato (bile).

Nel canale digerente troviamo le ghiandole tubolari semplice, tubolari ramificate, tubulo-acinosa semplice e tubulo-acinose composte; il passaggio lungo i dotti il secreto si modifica in compliance perché avvengono processi di assorbimento e secrezione. La cellula secernete dai capillari sanguigni acquisisce il materiale per produrre il secreto, il quale verrà espulso.

- Secrezione salivare, effettuata da tre ghiandole: sottolinguale, sottomascellari o sottomandibolari e le parotidi. La maggior parte della produzione salivare è dovuta alle ghiandole sottomandibolari (70%), nell'uomo è composta da cellule mucose, sierose con dotti intercalari attraverso i quali fluisce la saliva per terminare nel dotto salivare dal quale verrà immessa nel cavo orale. La saliva è composta dal 99,5% da acqua, mentre lo 0,5% da soluti, di quest'ultimo il 60% è rappresentato da sostanze organiche come la mucina e ptialina, e il rimanente 40% è rappresentato da cloruri e bicarbonato di sodio e potassio. La mucina è una glicoproteina che grazie alla sua viscosità rende il bolo adatto alla deglutizione e protegge la mucosa del cavo orale dall'azione meccanica che il cibo potrebbe esercitare. La ptialina è un alfa-amilasi enzima deputato alla digestione dell'amido che verrà scisso fino ad arrivare a disaccaride (maltosio), attivo a pH neutro, l'azione di questo enzima continua a livello dello stomaco nonostante nello stomaco ci sia un pH molto acido perché il bolo man mano che viene deglutito arriva nello stomaco e si dispone in strati concentrici per cui l'enzima agisce nelle porzioni più interne del bolo che non sono ancora andate in contro ad acidificazione. Nella saliva sono presenti anche tracce di proteine plasmatiche, anticorpi specifiche per il gruppo sanguigno e il lisozima sostanza ad azione antibatterica. Il secreto salivare viene elaborato a livello degli acini e poi fluisce lungo i dotti, subisce delle variazioni perché lungo i dotti avvengono dei processi di assorbimento e secrezioni; a livello degli acini parliamo di secrezione di saliva primaria ricca di sodio e povera di potassio, quando fluisce lungo il dotto si ha un riassorbimento di sodio e una secrezione di potassio per cui la saliva che ritroveremo a livello del cavo orale (saliva definitiva) sarà rispetto alla primaria, più povera di sodio e più ricca di potassio. La differenza di queste due salive dipende dalla velocità di secrezione del flusso salivare, influenzata dalla osmolarità e composizione elettrolitica della saliva; se ho una velocità di secrezione vicina allo 0 avremo un ottimo scambio di soluti, viceversa se ho una velocità di secrezione massima 4 ml/min avremo che la saliva definitiva ha la stessa composizione della saliva primaria. Per quanto riguarda  $\text{HCO}_3^-$  c'è una secrezione continua, quindi la sua concentrazione è correlata alla velocità di flusso più che ai fenomeni che avvengono lungo i flussi. La produzione di saliva è sotto il controllo delle due sezioni del sistema nervoso autonomo, parasimpatica e simpatica, la stimolazione delle due sezioni determinano un aumento della produzione di saliva a livello degli acini, ma il simpatico ha un'ulteriore azione ovvero di determinare una costrizione dei dotti impedendo

il rilascio della saliva. I riflessi salivari possono essere di origine di natura condizionata o di natura innata, i primi sono dovuti a degli stimoli di tipo visivo o acustico e prevedono l'esperienza precedente mentre i secondi non ricadono esperienze precedenti ma sono dovuti alla stimolazione dei recettori tattili e gustativi a livello del cavo orale. I recettori inviano segnali ai centri superiori e alla regione bulbo pontina (centro salivare), il quale invia le efferenze nervose alle ghiandole salivari. Riassumendo le principali funzioni della saliva sono: idratante ed emolliente, protettiva, digestiva, solvente (per le sostanze capaci di dare sensazioni gustative) e infine fonazione.

- **Secrezione gastrica:** le ghiandole gastriche producono il secreto, le cellule mucipare sono responsabili della produzione del muco con azione protettiva nei confronti della mucosa gastrica e degli enzimi generando una barriera. Il muco è particolarmente ricco in  $\text{HCO}_3^-$  e preserva il pH a circa 7, così che la mucosa gastrica non venga lesa dal pH 1/2. Oltre alle cellule mucipare, a livello dello stomaco troviamo delle cellule determinanti principali o zimogene che producono un proenzima che è il pepsinogeno il quale in ambiente acido viene trasformato nella sua forma attiva la pepsina (è un endopeptidasi, scinde le proteine frammentandole in peptoni e polipeptidi.) Abbiamo anche altre cellule: parietali o ossintiche che sono in grado di produrre acido cloridrico, sono in grado di secernere anche una sostanza che prende il nome di fattore intrinseco o antipermeico detto fattore di Castle capace di legare la vitamina B12 e far in modo che questa arrivi indenne a livello intestinale per essere assorbita; carenze di vitamina B12 portano un tipo di anemia chiamata perniciose. Cellule endocrine o cellule G che sono in grado di produrre un ormone che è la gastrina, le troviamo localizzate a livello dell'antro dello stomaco, ha la funzione principale di andare a stimolare la produzione di HCl da parte delle cellule parietali e stimola la produzione di pepsinogeno da parte delle cellule zimogene. La lipasi gastrica agisce a pH acido soprattutto sui trigliceridi alimentari ad elevato numero di atomi di C.

### Meccanismo della secrezione di HCl

Sono stati ipotizzati due meccanismi:

1. **CHIEDERE A VITTO.** Dopo un pasto si ha una situazione di marea alcalina, perché il sangue refluo dallo stomaco dopo un pasto è particolarmente alcalino, l'idrogenione attraverso questo meccanismo deriva dall'acqua.
2.  $\text{H}^+$  dell'idrogenione deriva dall' $\text{H}_2\text{CO}_3$ , verrebbe trasportato con meccanismo di trasporto attivo nel lume.

La cellula durante la fase di stimolazione presenta delle vescicole cellulari si fondono con la membrana dei canalicoli intracellulari che si aprono nel lume gastrico dove riversano HCl.

L'azione dell'ACh si lega sui recettori presenti a livello delle cellule parietali e tramite l'attivazione del recettore muscarinici, porta alla formazione di secondi messaggeri che provvederanno all'espulsione degli idrogenioni.

L'altra sostanza che stimola la produzione di HCl è l'istamina, con azione paracrina fa aumentare la secrezione. L'azione della somatostatina ha un'azione inibitoria dell'HCl agisce sulla via dell'istamina con l'adenilato ciclasi.

I fattori che regolano la produzione di gastrina sono:

- Prodotti della degradazione proteica quali i peptoni,
- Alcool a basse dosi,
- Alcalinità (helicobacter pilori: si annida intorno alle cellule G creando un microambiente alcalino inducendo la produzione di ulteriore gastrina),
- Distensione antro,
- La stimolazione del nervo vago con il GRP.

Inibiscono la produzione di gastrina invece:

- Somatostatina (prodotta dalle cellule D dello stomaco).

Le fasi della secrezione gastrica sono: fase cefalica, fase gastrica e fase intestinale.

Non c'è una netta distinzione tra queste fasi, ma c'è una sovrapposizione.

1. **La fase cefalica:** messa in evidenza mediante la tecnica del pasto fittizio, vengono effettuate due fistole, la fistola esofagea mediante questa il cibo ingerito invece che arrivare allo stomaco, fuoriesce dalla fistola; e una fistola gastrica che consente di raccogliere il succo gastrico per l'analisi. È sufficiente la masticazione del cibo e la sua deglutizione per far sì che si attivassero le secrezioni gastriche, non è indispensabile che il cibo arrivi nello stomaco. È un complesso indotto dalla stimolazione dei meccanicocettori e

chemiocettori a livello del cavo orale. Può essere indotta da stimoli fittizi e/o stimoli di tipo condizionato; è interamente mediata da un meccanismo nervoso, è implicato il nervo vago.

2. La fase gastrica: quando il bolo arriva nello stomaco è in grado di determinare dei riflessi nervosi ma anche la liberazione di sostanze di natura ormonale, quali gastrina indotta dalla distensione della parete dell'antro. Mediata in parte da meccanismi nervosi e in parte a fattori di tipo ormonale.
3. La fase intestinale: quando il contenuto passa dallo stomaco nell'intestino tenue si ha la produzione di ormoni, alcuni dei quali sono in grado di contribuire all'aumento della secrezione gastrica altri che invece la inibiscono. Ci sarebbe anche qualche tipo di meccanismo nervoso.

La fase cefalica è responsabile dall'aumentata produzione di HCl che si ha all'inizio del pasto o anche prima, dopodiché subentra la fase gastrica che contribuisce e all'aumento, infine con la fase intestinale si ha una produzione minore di HCl che dura però per tutto il pasto.

La secrezione di HCl può essere indotta dall'ACh (neuroni parasimpatici), dalla gastrina, ci sono anche dei meccanismi a feedback che partono a livello dell'intestino determinando un'acidità nel duodeno, quindi l'acidificazione del contenuto intestinale va a determinare l'inibizione della produzione di HCl con la somatostatina. Infine inibendo la secrezione di gastrina da parte delle cellule G che quindi causa una diminuzione di HCl.

(La gastrina va a stimolare principalmente la produzione di HCl da parte delle cellule parietali e va anche in minor misura a stimolare la produzione di pepsinogeno da parte delle cellule principali così che si trasformi in ambiente acido in pepsina.)

Nella parete gastrica sono presenti dei recettori: meccanocettori e chemiocettori che inviano segnali tramite vie afferenti ai nuclei del vago, che ricevendo anche informazioni dai centri superiori in particolare dal sistema limbico, ipotalamo, amigdala.

Secrezione pancreatica.

Il pancreas è costituito da una porzione esocrina in grado di elaborare e rilasciare il succo pancreatico, che verrà riversato attraverso i dotti di Wirsung e Santorini nel duodeno.

Il succo pancreatico è alcalino, e ricco di enzimi deputati alla digestione dei vari principi alimentari.

A livello pancreatico c'è anche una porzione endocrina, deputata alla produzione e rilascio dei due ormoni principali insulina e glucagone coinvolti nell'omeostasi glicemica: le cellule alfa producono il glucagone, cellule beta che producono insulina e cellule delta in grado di produrre somatostatina e in più sono presenti cellule F che producono il polipeptide pancreatico.

I principali modulatori della secrezione insulinica sono rappresentati da ACh e catecolammine, l'aumento di glucosio.

GUARDARE TABELLA 22.2

L'insulina inibisce la secrezione di glucagone, viceversa il glucagone stimola la secrezione di insulina. Il glucagone stimola la somatostatina, la quale ha un effetto inibitorio sulla riduzione di glucagone: meccanismo a feedback. La somatostatina inibisce sia la produzione del polipeptide pancreatico sia la produzione di insulina.

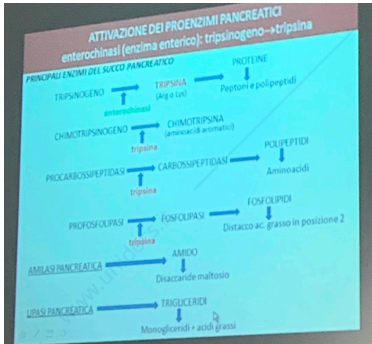
### Secrezione pancreas esocrino

Più lobuli scaricano il loro contenuto nei dotti extraglobulari che confluiscono nei dotti principali, infine verrà riversato nel duodeno. A livello delle cellule degli acini pancreatici viene elaborata la componente normativa del succo pancreatico, in grado di scindere le biomolecole alimentari, a livello dei dotti viene controllata la componente inorganica in particolare la secrezione di ioni carbonato. Il succo pancreatico è particolarmente ricco di acqua (98%), particolarmente alcalino, che ha un pH compreso tra 7,8/8. Le variazioni di composizione sono particolarmente spiccate e importanti a livello del dotto collettore principale dove abbiamo un riassorbimento  $\text{HCO}_3^-$  in scambio con il Cl, la composizione di questo succo dipende dalla velocità di secrezione; se la velocità di flusso nei dotti è massima avremo un succo pancreatico ricco di  $\text{HCO}_3^-$  e povero di Cl, viceversa se la velocità di secrezione è bassa. Il Cl viene rimosso dalla cellula attraverso dei canali particolari presenti sulla membrana luminale delle cellule epiteliali del lume delle cellule pancreatiche, che prendono il nome di CFTR, il cloro può fuoriuscire andando nel lume del dotto che determina un aumento dell'elettronegatività che richiama cationi, K/Na; il richiamo di questi cationi, in particolare di sodio richiama acqua.

CFTR, durante la fibrosi cistica questi canali mancano, di conseguenza il Cl non passa nel lume del dotto, non si ha un accumulo di cariche negative nel lume del dotto così da richiamare cationi e acqua; se ciò non avviene abbiamo la produzione di un succo pancreatico particolarmente denso che compromette le funzioni digestive; in più la mancanza di questi canali comporta che tutte le secrezioni siano particolarmente dense anche in altri apparati.

Il succo pancreatico contiene molti enzimi sotto forma di pro-enzimi (inattivi) che vengono riversati nel duodeno, a questo livello verranno attivati a livello dell'intestino tenue; ciò può avvenire grazie all'unico enzima prodotto a livello dell'intestino tenue ovvero l'enterochinasi.

L'enterochinasi trasforma il tripsinogeno in tripsina, che le trasforma in proteine in peptoni e polipeptidi; dopo di che la tripsina determina l'attivazione di tutti i pro-enzimi.



Possiamo discutere tre fasi: cefalica, gastrica e intestinale.

1. Fase cefalica: circa il 20% della secrezione totale in risposta al passato. Mediata attraverso la vie nervose (vago), oltre che da stimoli innati e condizionati (durante a fase cefalica della secrezione gastrica si ha anche secrezione pancreatica).

2. Fase gastrica: 5-10% della risposta secretoria totale al pasto. Riflessi vago-vagali innescati dalla distensione delle pareti gastriche. La gastrina liberata in questa fase sembra avere azione trascurabile nel uomo.

3. Fase intestinale: 70-80% della risposta secretoria totale al pasto. Indotta dalla presenza di chimo-acide nel duodeno (secrezione secretina) e di principi alimentari (secrezione colecistochinina).

La secretina stimola la secrezione di bicarbonato, acqua e canali CFTR.

La colecistochinina stimola il rilascio della bile nell'intestino.

Gli enterociti hanno un ciclo vitale breve, quando muoiono liberano i loro contenuto nel lume intestinale.

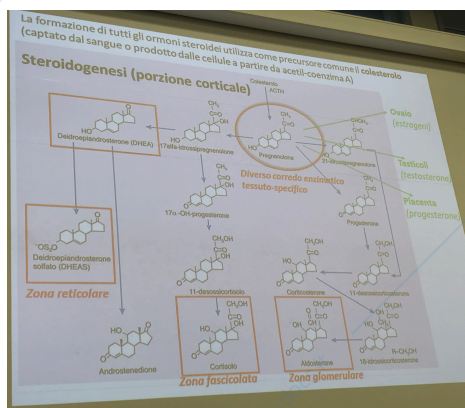
17/12/2019 (c'è stata la mora quindi guardare sul libro)

### CAPITOLO 23 GHIANDOLE SURRENALI

Le ghiandole surrenali stanno sopra a ciascun rene nella zona peritoneale, sono composte da due formazioni diverse con funzioni diverse: c'è la parte corticale e la midollare. La parte corticale è rappresentata dall'80%-90% dell'intera ghiandola, essa produce gli ormoni steroidei. Deriva dalla cresta neuronale e rappresenta il 10-20% dell'intera ghiandola e produce le catecolammine. Gli ormoni steroidei sono molecole lipofile che condividono la struttura chimica di base del cilecopentanoperidrofenantrene. Vengono prodotti dalle cellule steroidogeniche: porzione corticale del surrene (corticosteroidi), testicoli, ovaio, placenta. La porzione corticale è suddivisa in tre zone, ciascuna zona produce diversi ormoni perché contiene degli enzimi specifici. C'è la zona glomerulare che produce i mineralcorticoidi (aldosterone), la zona fasciolata produce i glucocorticoidi (cortisolo), più internamente c'è la zona reticolare che formano gli androgeni (DHEA, DHEAS) e la parte midollare produce la noradrenalina e l'adrenalina.

Sintesi degli ormoni steroidei (steroidogenesi): si parte dal colesterolo, è il precursore di tutti gli ormoni steroidei, può essere captato dal sangue oppure è prodotto partendo dall'acetil-coenzima A.

Il colesterolo interviene nella formazione e nella riparazione delle membrane cellulari. E' il precursore della vitamina D, degli ormoni steroidei e degli ormoni sessuali. E' contenuto nell'emoglobina, è precursore dei sali biliari, serve a produrre la coenzima Q10 necessaria alla respirazione mitocondriale. Il colesterolo non è libero nel sangue, ma è legato a particolari proteine formando strutture complesse dette lipoproteine, il colesterolo totale si divide perciò in colesterolo VLDL (bassissima densità), LDL (bassa densità), HDL (ad alta densità). Le lipoproteine LDL distribuiscono il colesterolo alle cellule, purtroppo durante questa funzione parte del colesterolo LDL si

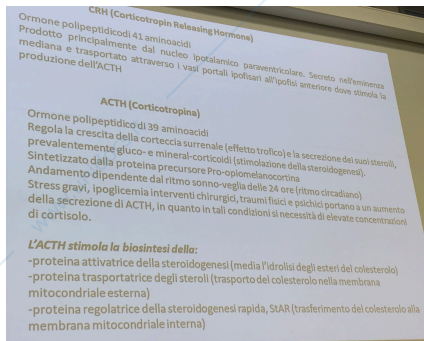


deposita sulle pareti interne delle arterie.

Il colesterolo è legato a LDL, viene riconosciuto da un recettore posto nella membrana cellulare, a questo punto sotto lo stimolo della corticotropina (ACTH) induce un aumento del numero dei recettori e della velocità di internalizzazione del colesterolo. Nella cellula, stimola l'attività idrolasica del colesterolo e inibisce quella esterasica, aumentando la disponibilità del colesterolo libero.

StAR: proteina "navetta" che trasporta il colesterolo libero della membrana mitocondriale esterna a quella interna (ambiente acquoso), per raggiungere la matrice mitocondriale dove avviene la conversione del colesterolo a pregnenolone. La sua struttura terziaria suppone crei un tunnel idrofobico.

La conversione del colesterolo a pregnenolone è catalizzata dalla 20,22 desmolasi. 20,22 desmolasi è un complesso enzimatico denominato anche citocromo P450SCC. Il processo avviene in un unico sito attivo dell'enzima.

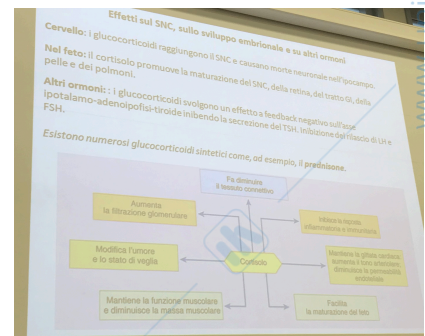
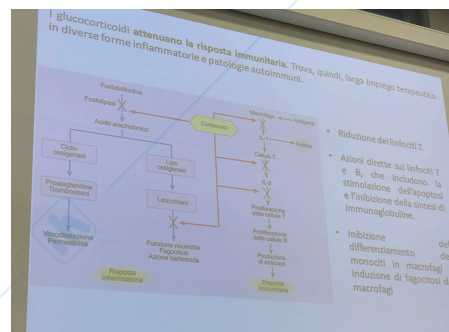
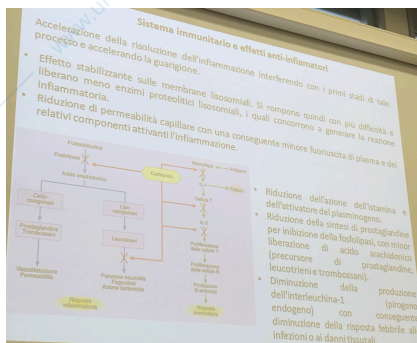


In foto, CRH/ACTH.

Sintesi dei mineralcorticoidi (Aldosterone ed azione antidiuretica), zona glomerulare regolata dal sistema renina-angiotensina II, potassio e ACTH. Passaggi: quando abbiamo una diminuzione del volume di liquido extracellulare o della massa ematica, diminuzione della pressione arteriosa a livello renale, stimolazione delle cellule juxtaglomerulari, liberazione renina, angiotensinogeno/angiotensina I, angiotensina II.

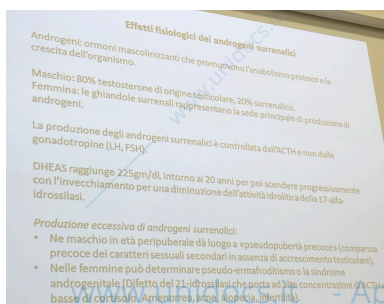
I glucocorticoidi sono considerati ormoni fondamentali per la sopravvivenza, permettono di contrastare gli effetti dannosi prodotti da cambiamenti ambientali come lo stress. Si lega a un recettore chiamato GR che esiste in isoforma alfa e beta che appartengono alla superfamiglia di fattori di trascrizione cui appartengono anche i recettori per i mineralcorticoidi. Attivazione del complesso steroide-recettore attraverso la dissociazione delle HSP (Heat Shock Proteins), abbiamo una traslocazione del nucleo e stimolazione o repressione della trascrizione genica a seconda del legame con differenti sequenze di DNA nella regione del promotore dei geni bersaglio.

I glucocorticoidi intervengono nel metabolismo glucidico. A livello epatico stimolano la gluconeogenesi, promuovono la formazione del glicogeno, favoriscono la demolizione delle proteine muscolari con liberazione di aminoacidi nel sangue e si rendono disponibili alla ricaptazione epatica dove vengono utilizzati per la gluconeogenesi, lieve azione inibitoria sull'utilizzazione del glucosio da parte delle cellule. Nel tessuto adiposo abbiamo l'attivazione della lipolisi con conseguente aumento del colesterolo totale e trigliceridi in circolo, stimolazione del differenziamento degli adipociti. (Guardare le azioni dei glucocorticoidi su libro).



### Effetti fisiologici dei mineral corticoidi

Controllo dell'equilibrio idrico-salino: aumento del numero e della permeabilità dei canali sodio sulle membrane apicali. Aumento del numero delle pompe sodio/potassio ATPasi sulle membrane basolaterali.



### ASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI

(Figura 47.1) Schema riassuntivo dell'azione digestiva delle alfa-amilasi salivare. I carboidrati possono essere assorbiti solo sotto forma di monosaccaridi quindi questi vari disaccaridi devono essere ulteriormente digeriti e quindi scissi in monosaccaridi. Le disaccaridasi scindono i disaccaridi e sono: lattasi, maltasi che scinde il maltosio nelle due molecole di glucosio e la saccarasi che scinde il saccarosio in glucosio e fruttosio. A questo punto abbiamo la formazione di monosaccaridi che sono galattosio, fruttosio e glucosio che passeranno attraverso un meccanismo transcellulare e poi attraversano la membrana basale per finire nei capillari sanguigni.

(Figura 47.3) L'assorbimento del glucosio a livello dell'intestino tenue avviene con le stesse modalità del tubulo contorto distale o di primo ordine, viene assorbito attraverso un trasporto attivo secondario. Il fruttosio si serve di un altro trasportatore (GLUT5) e il fruttosio riesce a entrare all'interno dell'enterocita e con un meccanismo di diffusione facilitata questo potrà attraversare la membrana basale dell'enterocita e poi passare nei capillari sanguigni.

(Figura 47.4) Schema riassuntivo dei processi che avvengono a livello del colon nei casi di "intolleranza al lattosio" dovuta a mancanza o carenza lattasi.

### ASSORBIMENTO DELLE PROTEINE

(Figura 47.5) Conversione del tripsinogeno in tripsina attraverso l'azione dell'enterochinasi presente sull'orletto a spazzola del duodeno. Ci sono vari proenzimi pancreatici che vengono attivati a livello dell'intestino tenue attraverso il succo pancreatico riversato, questa attivazione avviene grazie alla produzione dell'enterochinasi che trasforma il pepsinogeno in tripsina che va a determinare l'attivazione di molti altri proenzimi pancreatici.

(Figura 47.6) Specificità d'azione delle proteasi gastriche, pancreatiche e intestinali sui legami peptidici di una proteina.

Grazie all'azione di tutte queste proteasi arriveremo che alla membrana luminale dell'enterocita si presenteranno aminoacidi liberi tripeptidi e dipeptidi.

(Figura 47.8) Assorbimento di aminoacidi, dipeptidi e tripeptidi nel digiuno e ileo. A livello dell'orletto a spazzola sono presenti delle dipeptidasi e tripeptidasi in grado di digerire i tripeptidi e i dipeptidi ecco che quindi grazie all'azione di questi enzimi alla fine nel citoplasma dell'enterocita ritroveremo solo singoli aminoacidi. L'ingresso dei singoli aminoacidi avviene con le stesse modalità in cui avviene l'assorbimento del glucosio. Con l'ingresso di sodio entrano gli aminoacidi liberi.

### IL FEGATO

Le funzioni metaboliche del fegato: interviene nel metabolismo glucidico, avviene la sintesi del glicogeno e la glicogenolisi. Viene accumulato nel tessuto epatico e costituisce la più importante riserva dopo i muscoli scheletri. Inoltre avviene anche la gluconeogenesi quando i depositi di glucidi si esauriscono. Il fegato interviene nel metabolismo lipidico: nel fegato avviene la demolizione ossidativa degli acidi grassi, la fosforilazione dei trigliceridi con formazione di fosfolipidi. Interviene anche nel metabolismo proteico: nel fegato avviene la deaminazione degli aminoacidi con formazione di urea, la sintesi di quasi tutte le proteine plasmatiche (es. sieralbumina). Anche il fibrinogeno ed alcuni fattori della coagulazione del sangue (protrombina, ecc) vengono sintetizzati dalle cellule epatiche. Il fegato produce anche proteine che fungono da vettori nel sangue (es. transferrina). Il fegato svolge anche una funzione protettiva, trasforma e rende innocui e facilmente eliminabili composti che potrebbero esplicare azione tossica. Anche sostanze di origine ormonale (es. ormoni steroidei), funzione di deposito (es. Vitamina A, B12), funzione di eliminazione dei prodotti finali del catabolismo dell'emoglobina, del colesterolo, dei farmaci (metabolizzati e poi eliminati per via renale), funzione di secrezione ovvero bile (colecisti: concentrazione). Come vedremo ci sono dei costituenti della bile in particolare gli acidi biliari che svolgono una funzione molto importante per quanto riguarda la digestione e l'assorbimento dei lipidi.

(Figura 46.19) Schema della colecisti e delle vie biliari extra-epatiche con gli sfinteri.

(Figura 46.25) A livello della colecisti avvengono dei processi di riassorbimento di acqua che sono legati al gradiente osmotico. La bile cistica presenta una maggior osmolarità. Tra i costituenti della bile sono presenti gli acidi e i sali biliari. In particolare abbiamo l'acido colico e l'acido chenodesossicolico, questi due acidi primari biliari derivano dal colesterolo, vengono in gran parte coniugati negli epatociti stessi con due aminoacidi che sono la glicina e la taurina ecco quindi che si vengono a formare l'acido glicocolico e taurocolico e glico-chenodesossicolico e tauro-chenodesossicolico. Questi quattro sono più dissociati degli acidi liberi nell'ambiente alcalino della bile e formano in gran parte i sali biliari (funzione di assorbimento e digestione dei lipidi).

La bile viene riversata nell'intestino e di questi acidi in parte restano nel lume intestinale e in parte vengono riassorbiti e tornano al fegato quindi si stabilisce un circolo attraverso quello che è il circolo entero-epatico dei sali biliari.

(Figura 46.22) Diagramma della circolazione enteroepatica e del ricambio dei sali biliari nell'uomo normale.

(Figura 47.10) Grazie ai vari enzimi che intervengono alla digestione dei lipidi alla fine arriveremo alla formazione degli acidi grassi. Schema delle reazioni enzimatiche dei principali enzimi pancreatici che idrolizzano i lipidi e formazione dei prodotti finali.

Gli acidi biliari e i loro sali sono dei potenti tensioattivi vuol dire che abbassano la tensione superficiale e disperdono le gocce lipidiche in tante goccioline rendendo quindi i lipidi più facilmente aggredibili da parte degli enzimi (azione emulsionante, data anche di fenomeni motori che abbiamo visto si verificano a livello dell'intestino tenue). Gli acidi biliari svolgono una funzione importante anche per l'assorbimento di lipidi, gli acidi grassi formano delle micelle che consentono agli acidi grassi di attraversare la membrana luminale dell'enterocita (azione solubilizzante).

(Figura 47.9) Digestione e assorbimento dei lipidi nell'intestino tenue. A sinistra è raffigurata l'azione emulsionante.

(Figura 47.12) È rappresentato sulla sinistra quale destino subiscono gli acidi grassi a catena corta e gli acidi grassi a catena lunga. Gli acidi grassi a catena corta una volta entrati all'interno dell'enterocita riescono ad attraversare la membrana e vanno a finire direttamente nei capillari sanguigni. Gli acidi grassi a catena lunga vengono riesterificati all'interno dell'enterocita quindi praticamente all'interno dell'enterocita vengono a formarsi dei trigliceridi che vengono rivestiti da uno strato di fosfoproteine che formano i chilomicroni che poi con un processo di esocitosi e vanno a finire nei capillari linfatici. Quindi gli acidi grassi subiscono un destino diverso a seconda se sono a catena lunga o corta.

(Figura 47.11) Risintesi dei trigliceridi all'interno del reticolo endoplasmatico.

(Figura 47.13) Bilancio dei liquidi giornaliero nel tratto gastrointestinale. Sono giornalmente in gioco nel nostro organismo circa 9 litri di acqua al giorno, la maggior parte di questo volume deriva dalle varie secrezioni. Questi 9 litri vengono riassorbiti nell'intestino tenue e a livello del colon e i rimanenti 100 ml vengono eliminati attraverso le feci in condizioni fisiologiche. (diarrea: perdita di volume di acqua molto elevato che può portare a disidratazione e deriva dall'acqua di tutte le secrezioni dell'apparato digerente).

**Ptofisiologia della diarrea:** Diarrea osmotica che è quella dovuta ad un'ingestione di un substrato poco assorbito (es. mannitolo o sorbitolo) o malassorbimento (incapacità di assorbire alcuni carboidrati). Intolleranza al lattosio. Diarrea secretoria: es. tossine batteriche (vibrione colera) oppure agenti come: alcuni lassativi, ormoni secreti da alcuni tipi di tumori, farmaci antidepressivi, insetticidi, tossine fungali, caffeina. Diarrea da infiammazioni e da infezioni: es. batteri (E.coli, salmonella), virus (rotavirus, coronavirus, ecc.), protozoi (specie coccidia, giardia, ecc.). La distribuzione dell'epitelio intestinale dovuta a patogeni microbici o virali determina un inefficiente riassorbimento di acqua. Diarrea associata a disordini della motilità.