

# **Il sistema gastrointestinale**

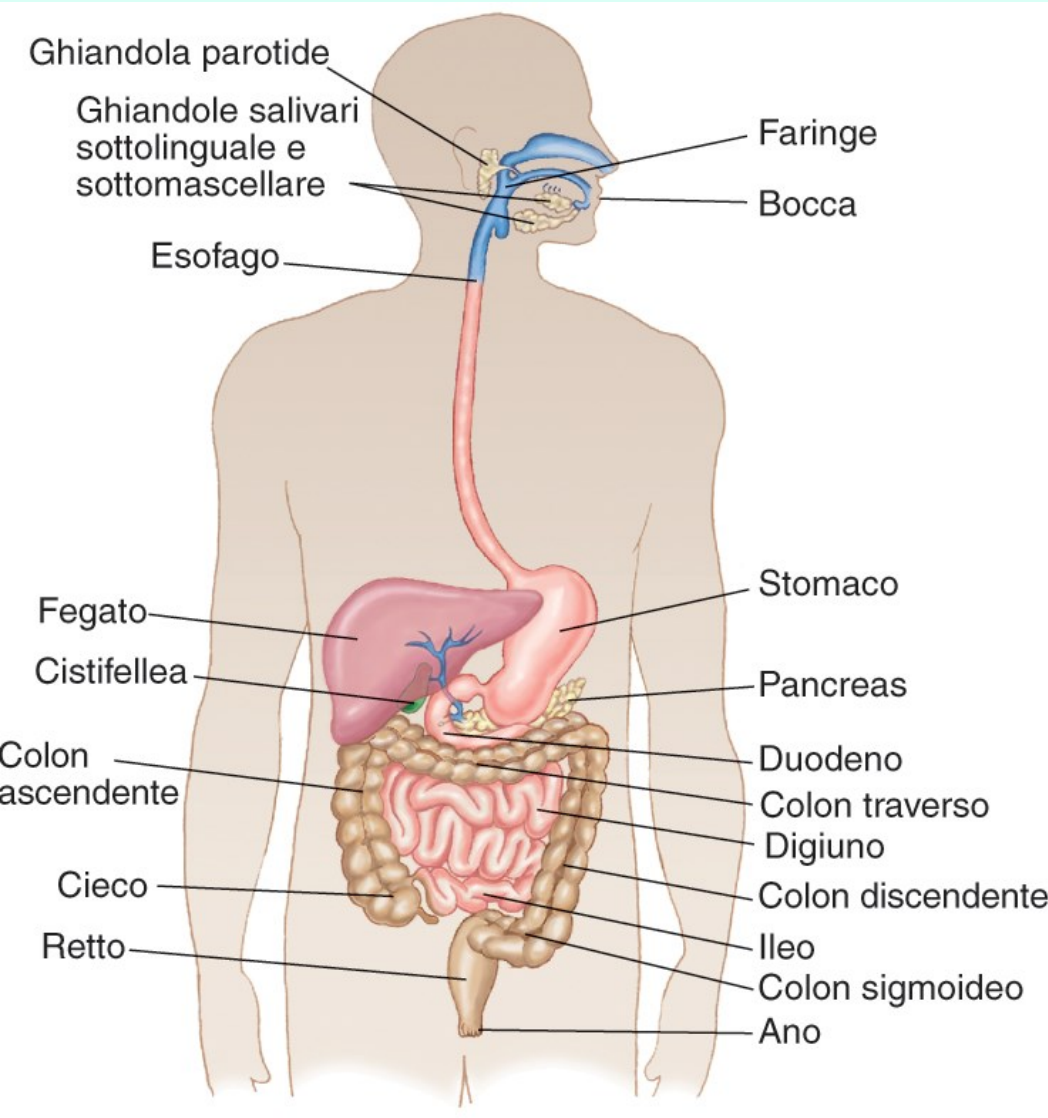
## **1. Motilità**

**FGE aa.2015-16**

# Obiettivi

- Funzioni del SGI: motilità, secrezione, digestione e assorbimento
- Attività elettromeccanica e muscolatura liscia (sincizio funzionale)
- Pacemaker muscolare
- Regolazione estrinseca e sistema nervoso enterico
- Riflessi intestinali (locali, brevi, lunghi)
- Tip di attività motoria
- Motilità esofagea, gastrica, dell'intestino tenue e dell'intestino crasso

# Introduzione

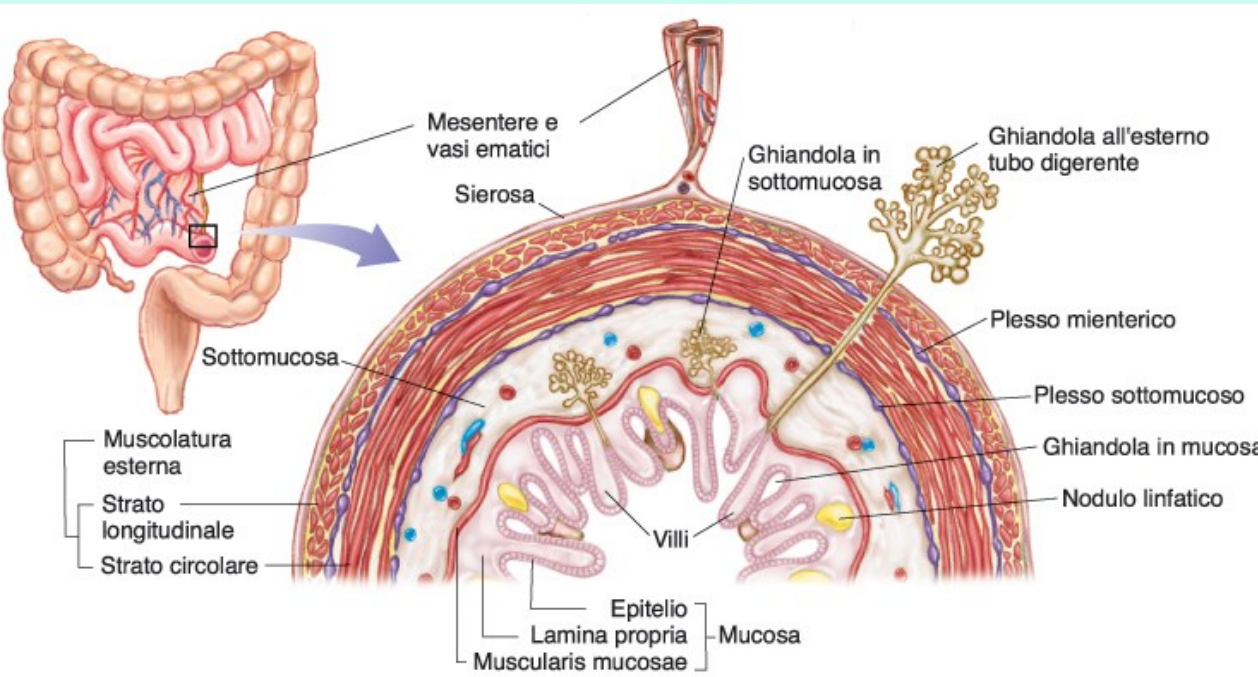


Il sistema gastrointestinale è composto da: i) il tubo digerente; ii) gli organi accessori (ghiandole esocrine, pancreas esocrino, sistema biliare)

Funzioni del sistema gastrointestinale

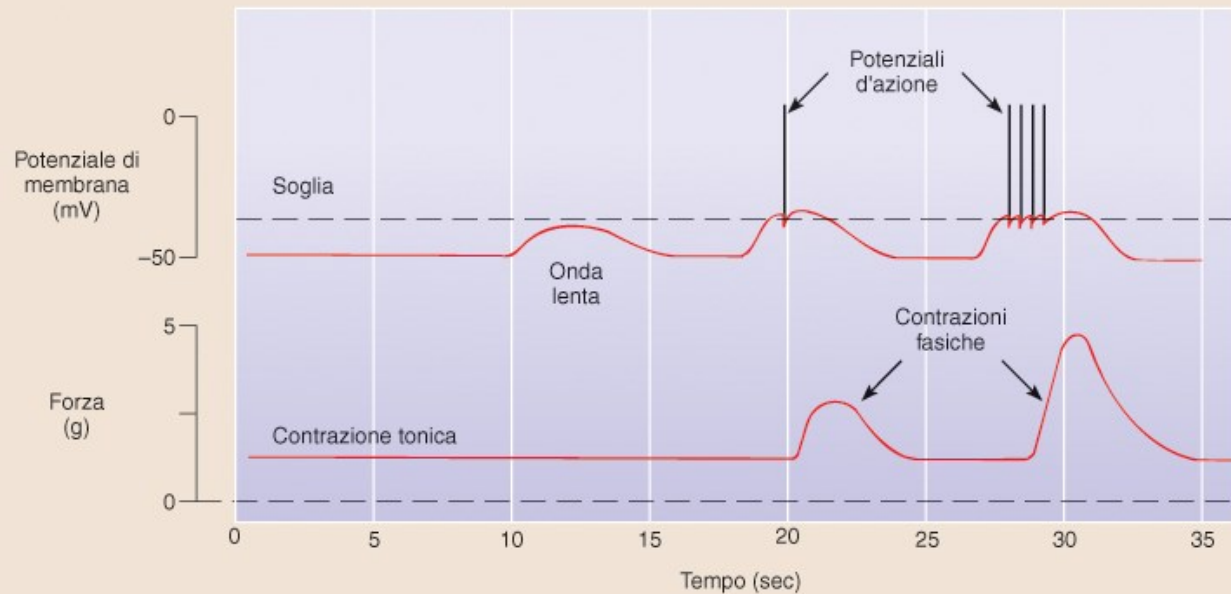
- i) motilità
- ii) secrezione
- iii) digestione
- iv) assorbimento

# Motilità gastrointestinale



**Muscolatura liscia**  
Attività elettrica e meccanica spontanee  
Le cellule sono connesse tramite **giunzioni comunicanti**  
E' un **sincizio funzionale**

# Attività elettrica e meccanica



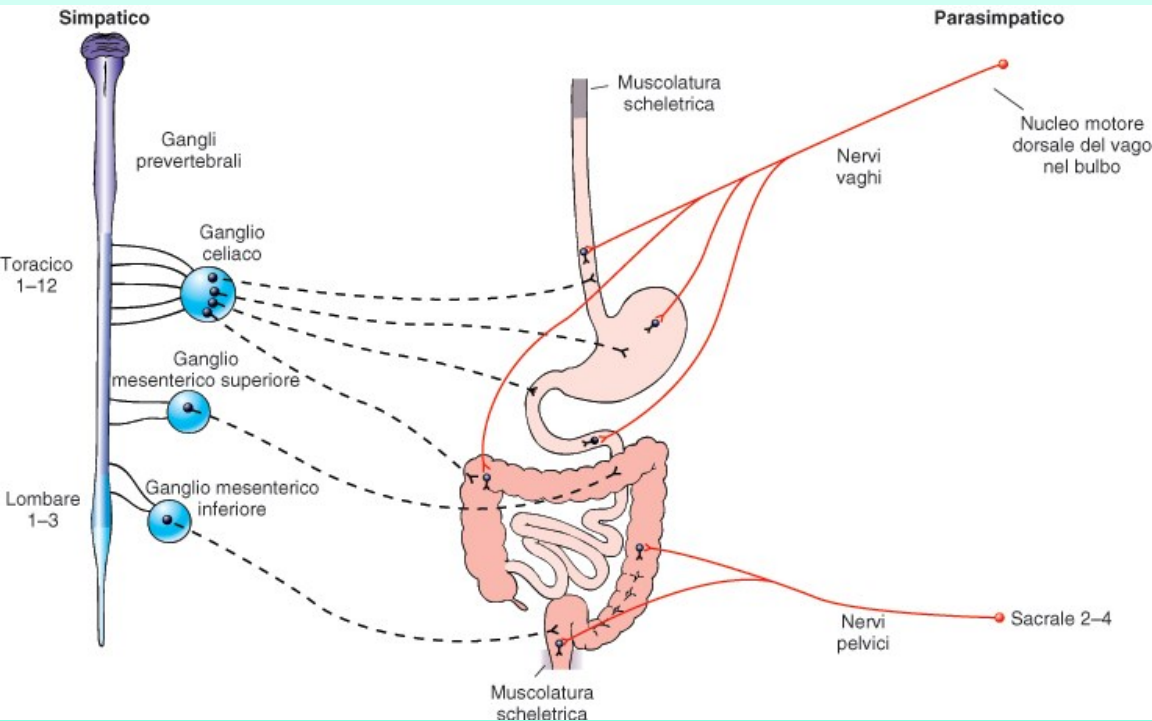
**Onde lente:** onde spontanee di attività elettrica

Pacemaker delle onde lente: **cellule interstiziali di Cajal**

Se la depolarizzazione è sufficiente. Si hanno uno o più **potenziali di azione**

La frequenza delle onde lente determina il **ritmo elettrico di base**

# Regolazione nervosa estrinseca



## Innervazione estrinseca efferente

### i) Parasimpatico

Craniale: n. motore dorsale del vago (esofago distale; stomaco, tenue, colon trasverso)

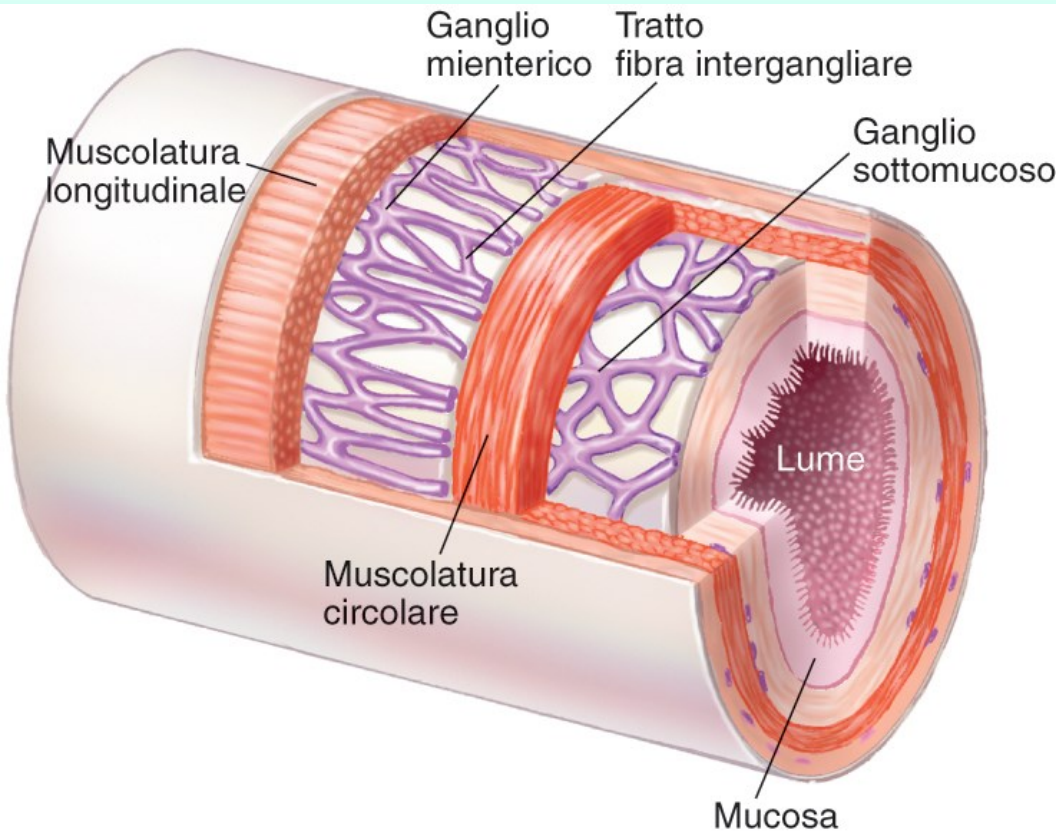
Sacrale: nervi pelvici (colon distale, retto, canale anale)

### ii) Simpatico

Gangli prevertebrali celiaco, mesenterico superiore ed inferiore



# Sistema nervoso enterico



E' costituito da neuroni i cui corpi cellulari sono localizzati nei **gangli** posti nella parete del tubo digerente  
Due plessi:

i) **plesso mienterico**

ii) **plesso mucoso**

I corpi cellulari sono connessi tramite **tratti di fibre intergangliari**

Il sistema nervoso enterico è un **sistema integrativo indipendente** dotato di neuroni sensoriali, interneuroni, neuroni motori, vie riflesse e schemi motori

La sua attività è modificata dalla innervazione estrinseca

# Sistema nervoso enterico

## Principali neurotrasmettitori del sistema nervoso enterico e loro effetto sulla motilità del tubo gastrointestinale

Neurotrasmettitore	Effetto sulla motilità
--------------------	------------------------

### *Non peptidici*

Ach	Eccitatorio
Serotonina	Eccitatorio
ATP	Inibitorio
Dopamina	Inibitorio
NO	Inibitorio

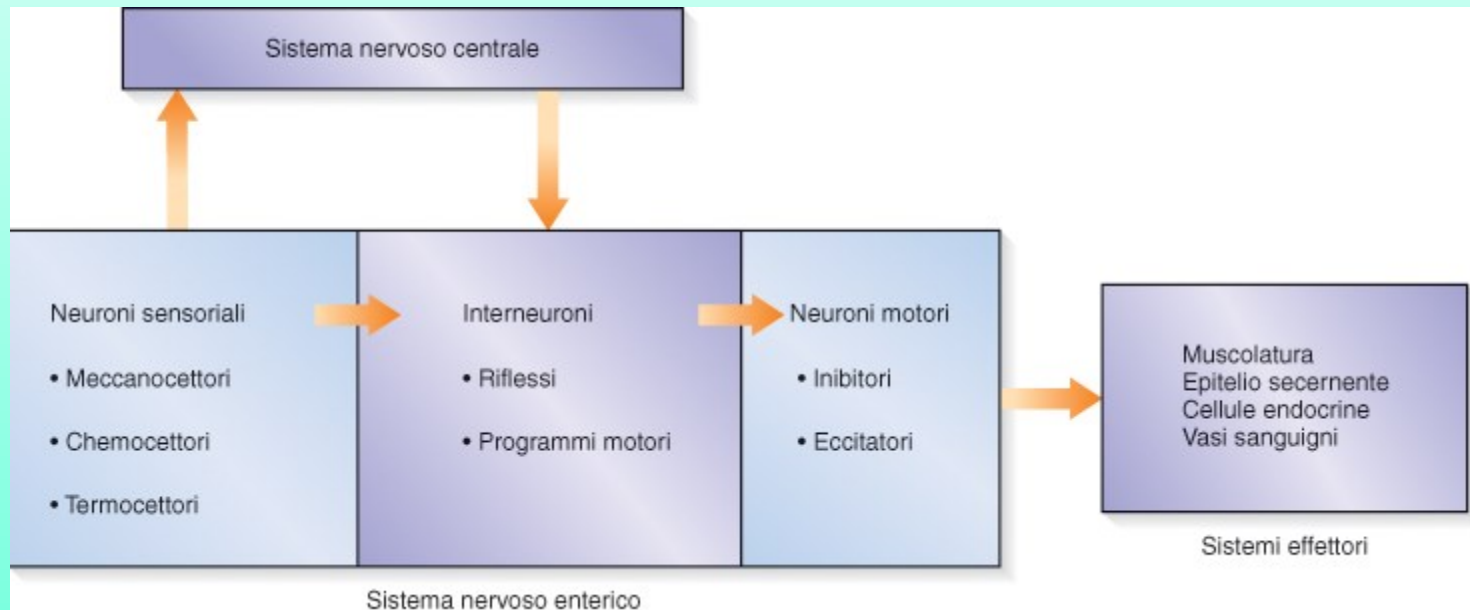
### *Peptidici*

Colecistochinina	Eccitatorio
Encefaline	Eccitatorio
Peptide rilasciante la gastrina	Eccitatorio
Neuropeptide Y	Eccitatorio
Sostanza P	Eccitatorio
Somatostatina	Inibitorio
VIP	Inibitorio

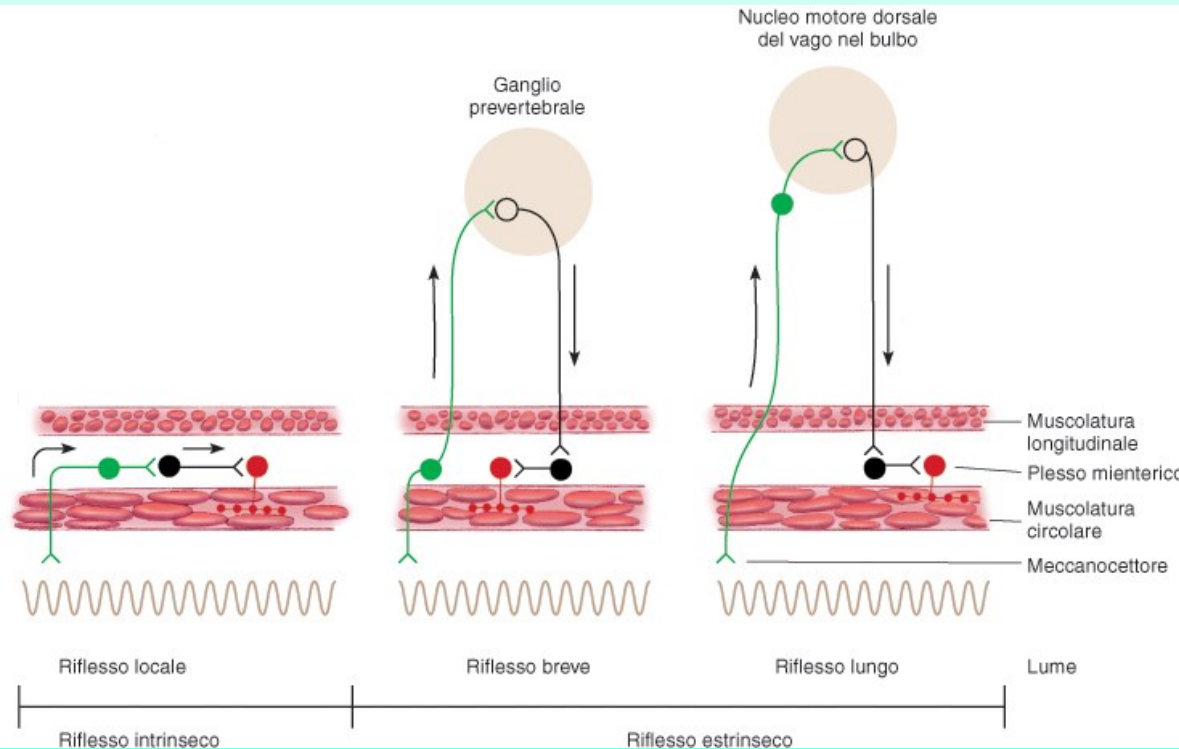


# Sistema nervoso enterico

## Modello teorico del sistema enterico intestinale



# Riflessi nervosi



I riflessi controllano le attività motoria e secretoria

1. Riflessi intrinseci (locali): entra in gioco solo il SNE

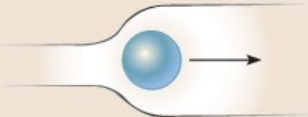
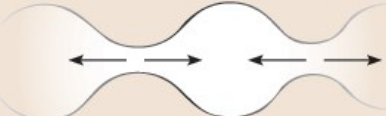

Esempio: riflesso peristaltico

2. Riflessi estrinseci brevi e lunghi

Brevi: i recettori del SNE inviano impulsi ai gangli prevertebrali; riflessi inibitori noradrenergici

Lunghi: fibre sensoriali mandano impulsi al MS o al SNC; riflessi autonomici (para e/o ortosimpatici)

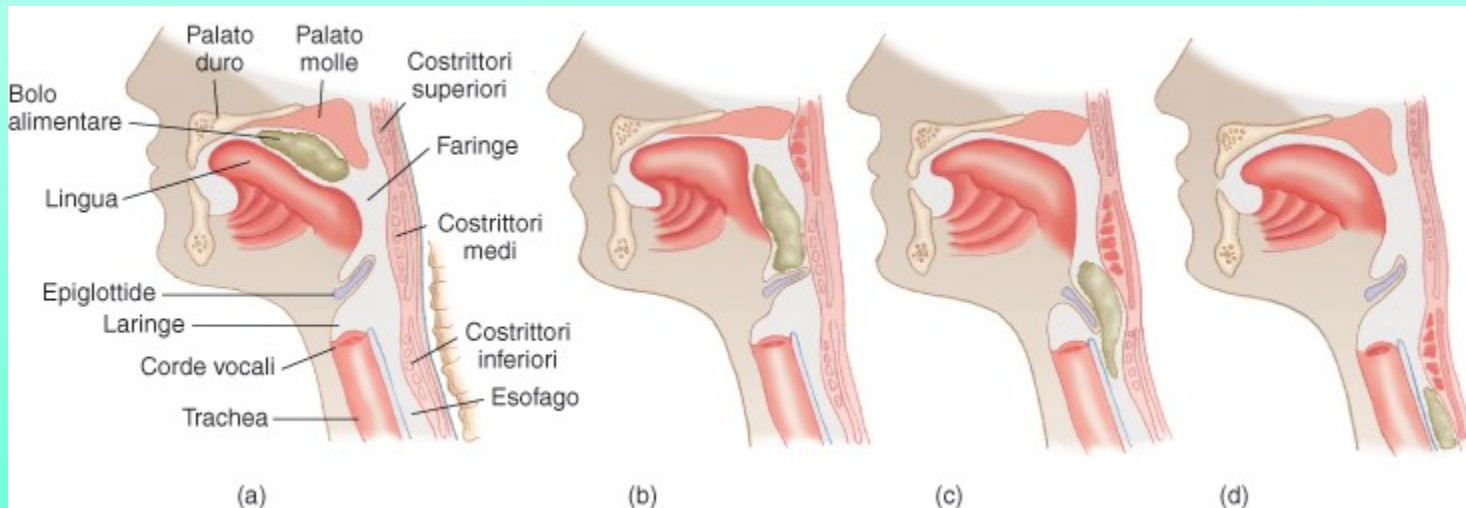
# Tipi di attività motoria

Tipo di motilità	Sede	Funzione principale
 <p>Peristalsi</p>	Esofago Stomaco distale Intestino tenue Intestino crasso	Propulsione
 <p>Segmentazione ritmica</p>	Intestino tenue Intestino crasso	Rimescolamento
 <p>Contrazione tonica</p>	Sfinteri Stomaco prossimale	Separazione dei compartimenti, blocco dei passaggi di materiale, mantenimento pressione sui contenuti lumenali

- **Peristalsi:** onda di contrazione nel **segmento propulsivo** che normalmente sposta in direzione aborale il contenuto del tubo digerente nel **segmento recettivo**
- **Movimenti di segmentazione (o rimescolamento):** contrazioni ritmiche della m. circolare, rimescolano il cibo
- **Contrazioni toniche:** contrazioni prolungate presenti nella parte prossimale dello stomaco e negli sfinteri; bloccano il passaggio di materiale, separano un compartimento dall'altro, prevengono il reflusso

# Deglutizione

- **Masticazione:** mediata dal controllo nervoso dei riflessi **masseterino** (chiusura della mandibola) e **digastrico** (apertura della mandibola).
- **Deglutizione:** propulsione del bolo alimentare dalla bocca attraverso faringe ed esofago sino allo stomaco
- E' costituita da una sequenza di fasi (volontarie e riflesse) coordinate dal **centro della deglutizione bulbare**

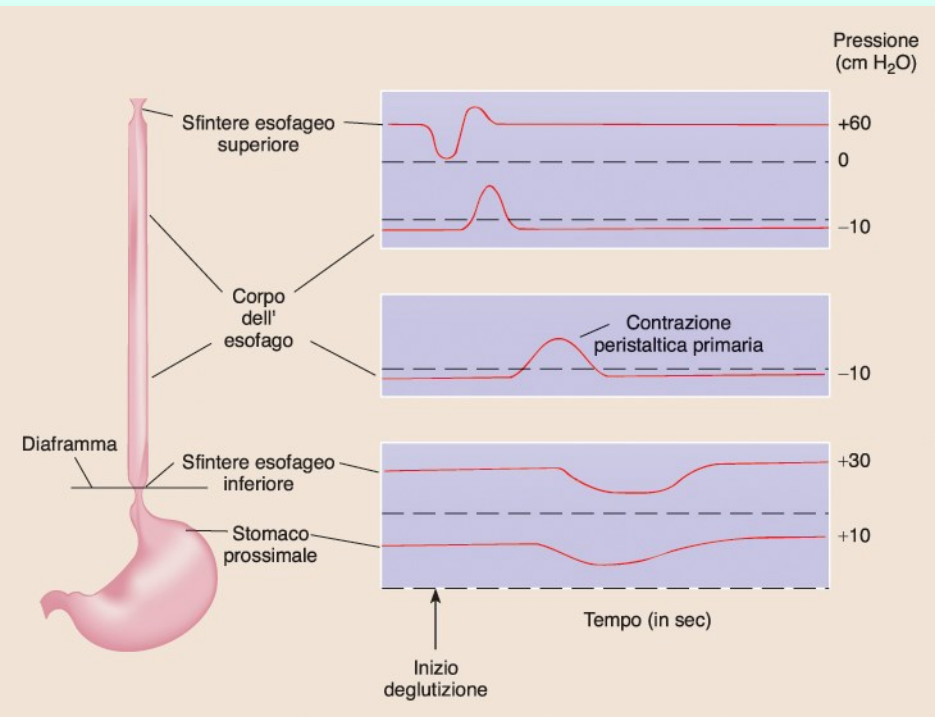


a: il bolo alimentare è separato dalle parti restanti del cavo orale

b: il nasofaringe viene chiuso e la glottide si chiude con inibizione della respirazione

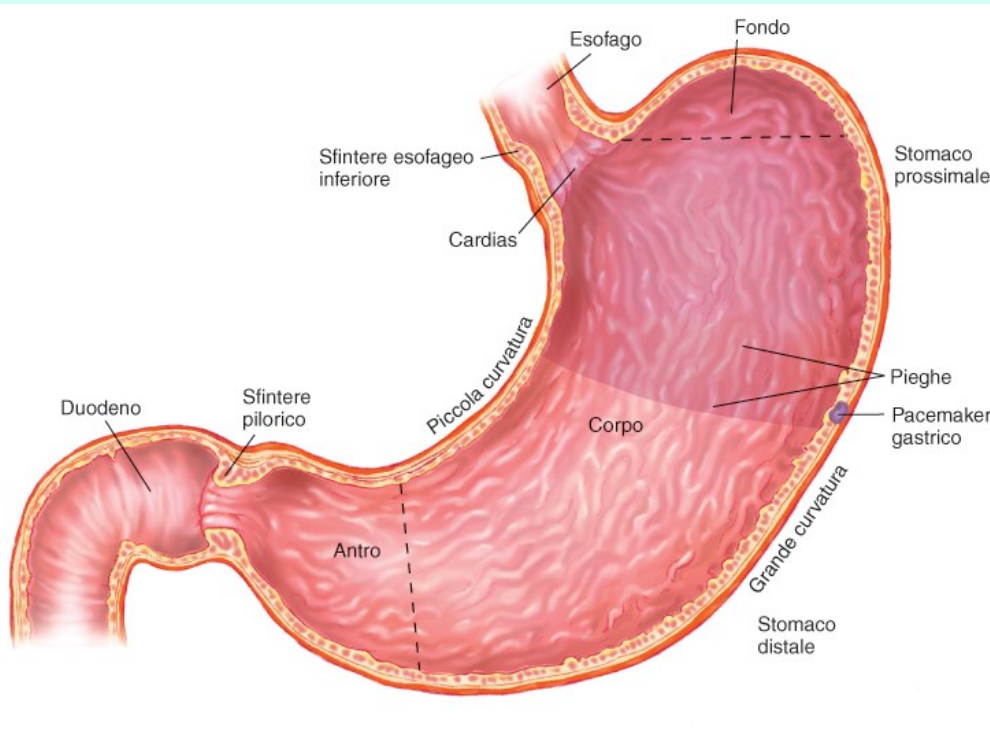
c,d: lo sfintere esofageo superiore si rilascia ed il materiale è spinto nell' esofago

# Transito esofageo



- Prima della deglutizione, la pressione, misurata con **catetere manometrico**, è:  
i) + 60 mm Hg a livello dello **sfintere esofageo superiore (SES)** e; ii) +30 a livello dello **sfintere esofageo inferiore (SEI)**
- Nel corpo dell' esofago è subatmosferica
- All' inizio della deglutizione, SES si rilascia e una **contrazione peristaltica primaria** si propaga (2-6 cm/s)
- Quando il bolo si avvicina al SEI, questo si rilascia prima che giunga la contrazione peristaltica
- **Contraazione peristaltica secondaria:** risposta riflessa che ripulisce l' esofago

# Motilità gastrica



## Stomaco

*cardias, fondo, corpo, antro e piloro*

**Stomaco prossimale:** serbatoio del cibo ingerito (chimo), muscolatura più sottile e distensibile

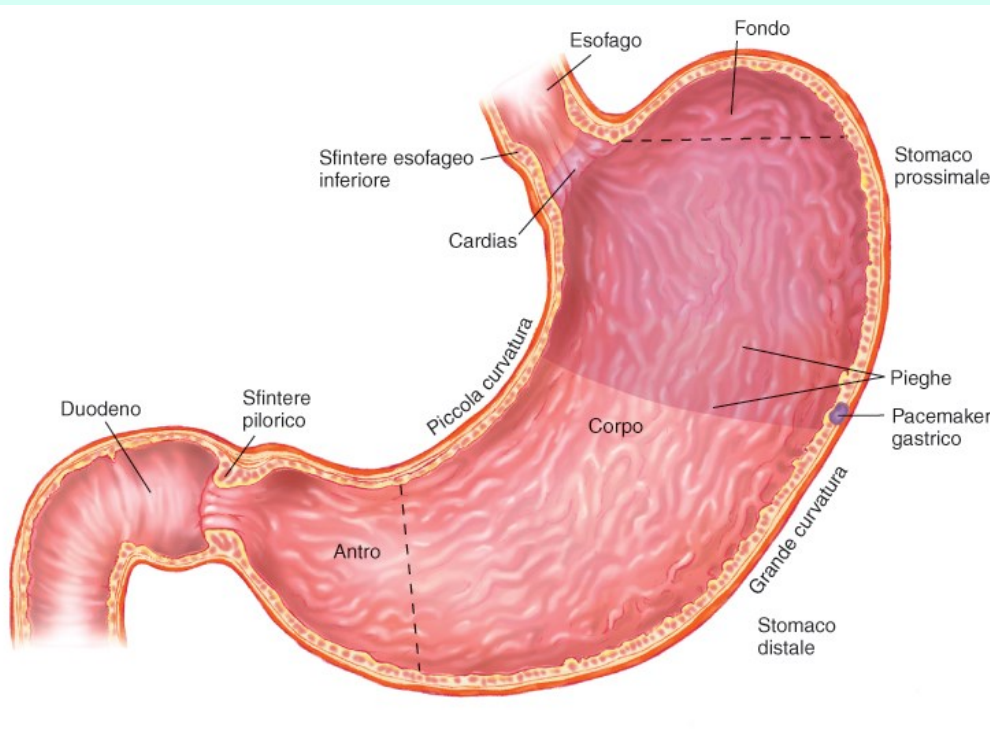
**Stomaco distale:** rimescolamento e triturazione del cibo

La muscolatura dello *stomaco prossimale* presenta di solito contrazioni lente e protratte

Si rilascia in seguito a deglutizione:  
**rilasciamento recettivo** riflesso motore vagale (meccanocettori orofaringei) e per **riflesso vagovagale**



# Motilità gastrica



La muscolatura dello *stomaco distale* presenta una muscolatura più spessa e robusta

Nei periodi interprandiali si hanno periodiche contrazioni: **complessi motori migranti (MMCs)**

Dopo un pasto, lo stomaco distale presenta contrazioni fasiche (3/min) sovrapposte ad onde lente che nascono dal **pacemaker gastrico**

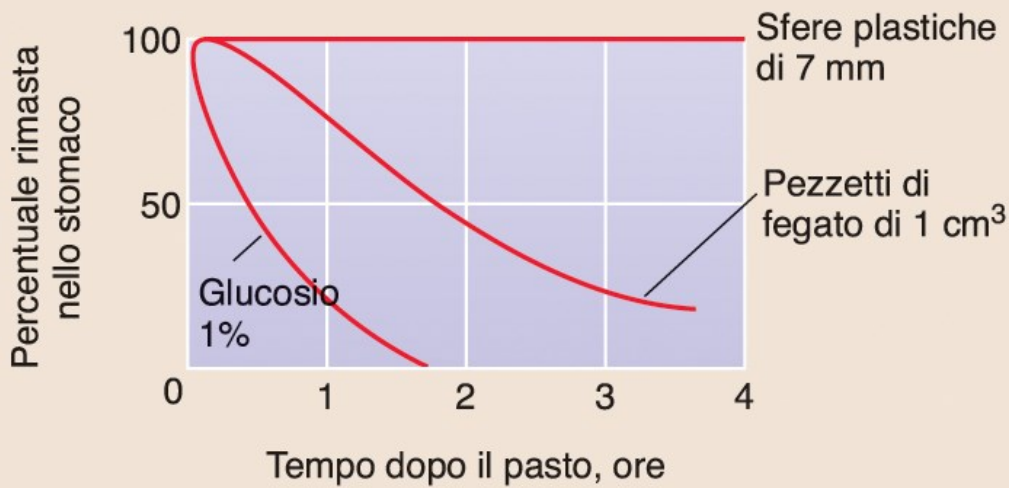
Le onde lente si propagano distalmente e sono accompagnate da due **successivi** anelli di costrizione della m. circolare

La prima onda di contrazione spruzza un getto di chimo nel duodeno

La seconda onda trova lo sfintere pilorico chiuso: **retropulsione**



# Velocità di svuotamento gastrico



La velocità di svuotamento gastrico è controllata e dipende da molti fattori

- Un pasto liquido si svuota più rapidamente, tanto più rapidamente quanto maggiore è il volume
- La distensione gastrica aumenta in via riflessa la forza e la frequenza delle contrazioni antrali
- In un pasto solido, la velocità dipende dalla grandezza delle particelle
- pH basso nel duodeno rallenta la velocità di svuotamento (chemoriflesso vagovagale)
- Liquidi ipotonici o ipertonici sono svuotati più lentamente (osmocettori duodenali)
- I prodotti della digestione lipidica inibiscono lo svuotamento stimolando la secrezione della **colecistochinina (CCK)** duodenale. CCK stimola la contrazione dello sfintere pilorico. In questo modo vi è più tempo a disposizione per rimescolamento

# Motilità intestinale-Tenue

Funzioni dell' intestino tenue:      Assorbimento  
   Digestione

Due tipi di movimento

**Contrazioni di segmentazione**  
**Movimenti peristaltici**

## Movimenti peristaltici

Periodi interdigestivi: Poche contrazioni che coprono corti tratti

Ogni 90-120 s onda peristaltica di notevole intensità dallo stomaco alla valvola ileocecale (MMCs) che ripulisce l' intestino

# Motilità intestinale-Tenue

- **Movimenti peristaltici**

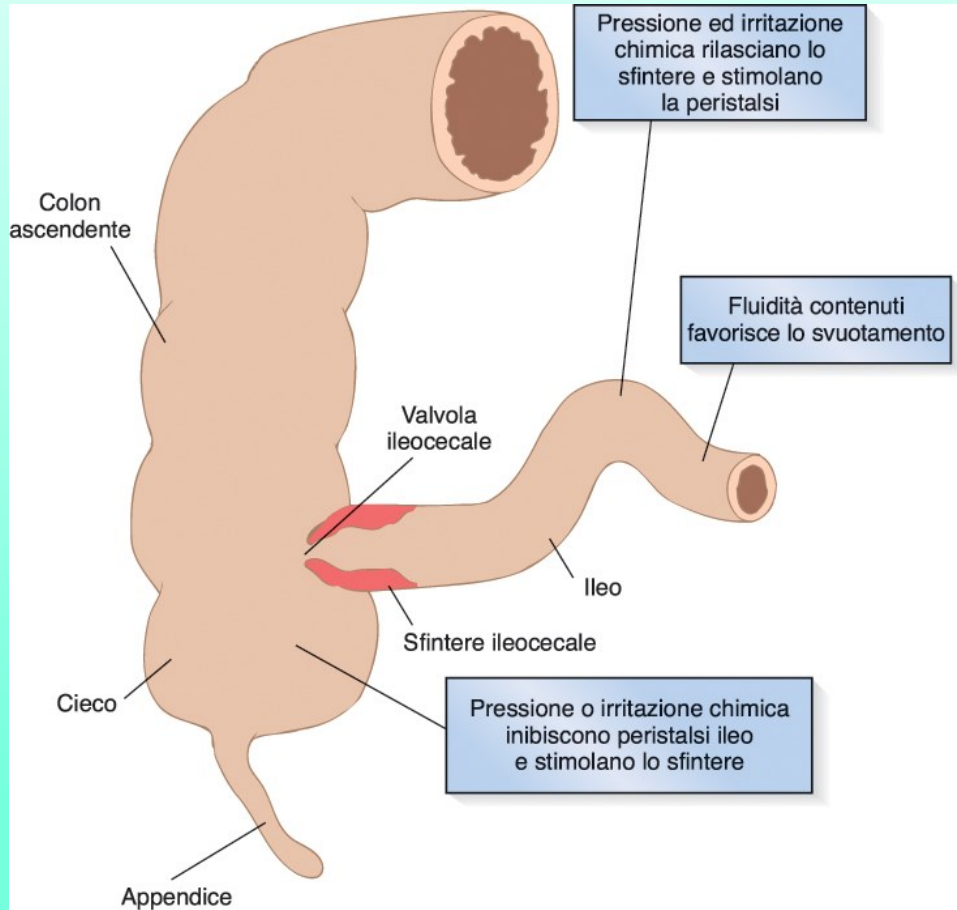
Periodi postprandiali:

Attività continua

I movimenti peristaltici spingono i contenuti per brevi tratti, ma si verificano ripetutamente in tutto l'intestino

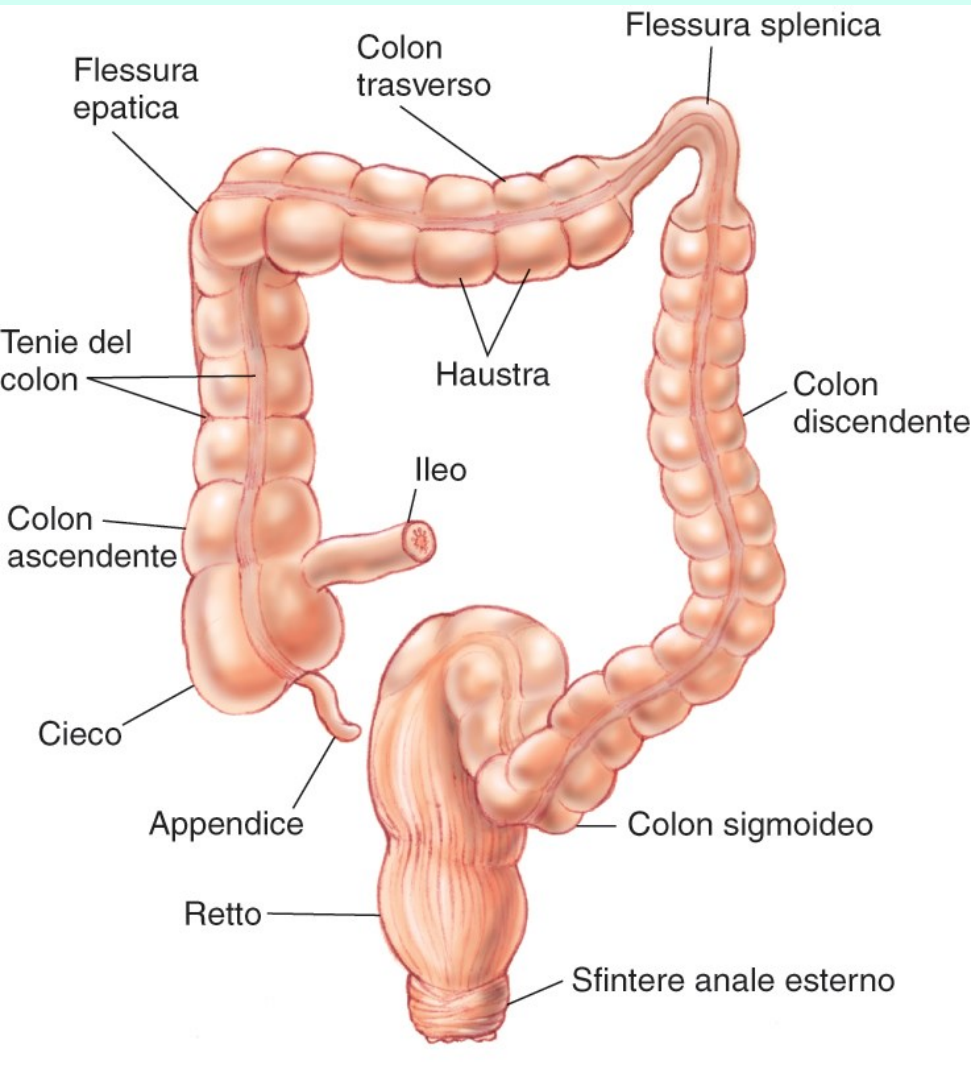
- La motilità intestinale è influenzata da stimoli ormonali e nervosi (stimolazione parasimpatica aumenta l'attività intestinale; quella simpatica la diminuisce)

# Motilità intestinale-Tenue



- Sfintere ileocecale: controlla lo svuotamento nel colon e previene il movimento retrogrado
- Normalmente è chiuso (riflesso enterico dal cieco)

# Motilità intestinale-Crasso



Funzioni dell' intestino crasso:

- assorbimento
- formazione, raccolta e periodica espulsione delle feci

Comunemente il materiale si ferma per 16-18 ore ed è formato da residuati di diversi pasti

# Motilità intestinale-Crasso

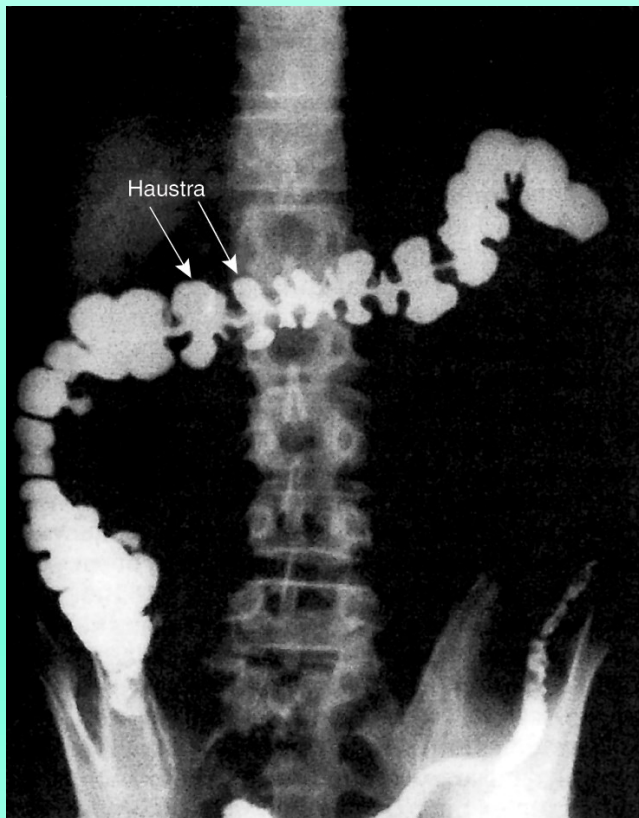
Quattro tipi di movimento

**Austrazioni**

**Movimenti peristaltici propulsivi**

**Movimenti di massa**

**Defecazione**



- **Austrazioni**

- Contrazioni prolungate della muscolatura liscia
- Rimescolano il contenuto e compattano le feci

- **Movimenti peristaltici propulsivi**

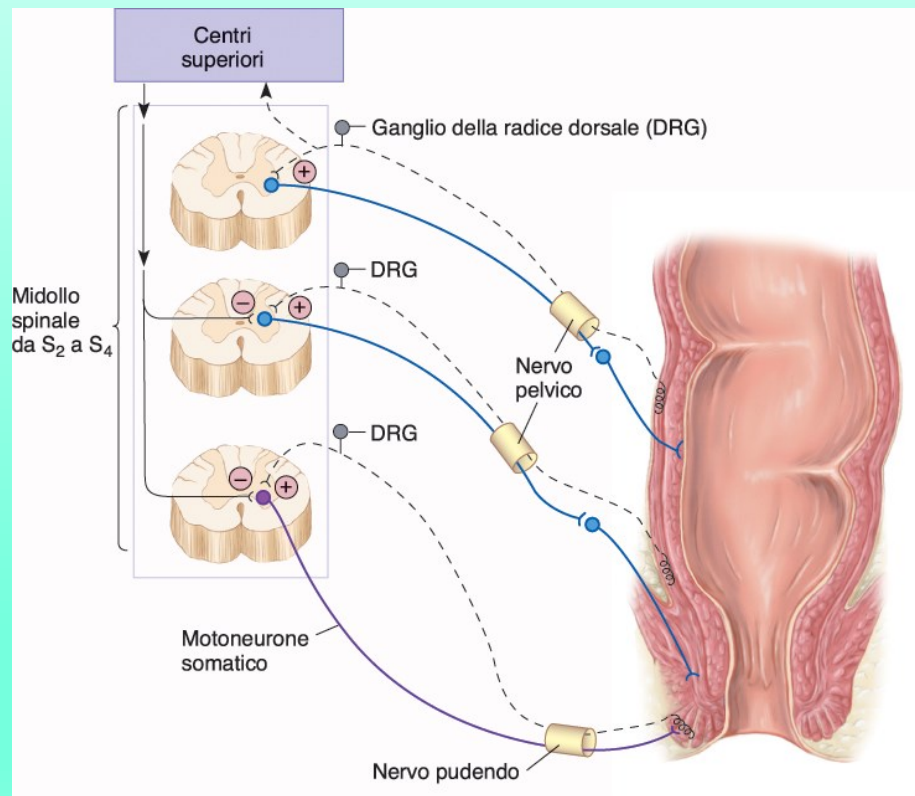
- Progrediscono lungo la parete in direzione orale ed aborale

- **Movimenti di massa**

- Uno/tre volte al giorno, la m.a liscia si contrae per un lungo (20 cm) tratto e spinge il materiale in senso aborale, le austrazioni scompaiono
- La massima parte del movimento delle feci avviene con questo meccanismo

# Motilità intestinale-Crasso

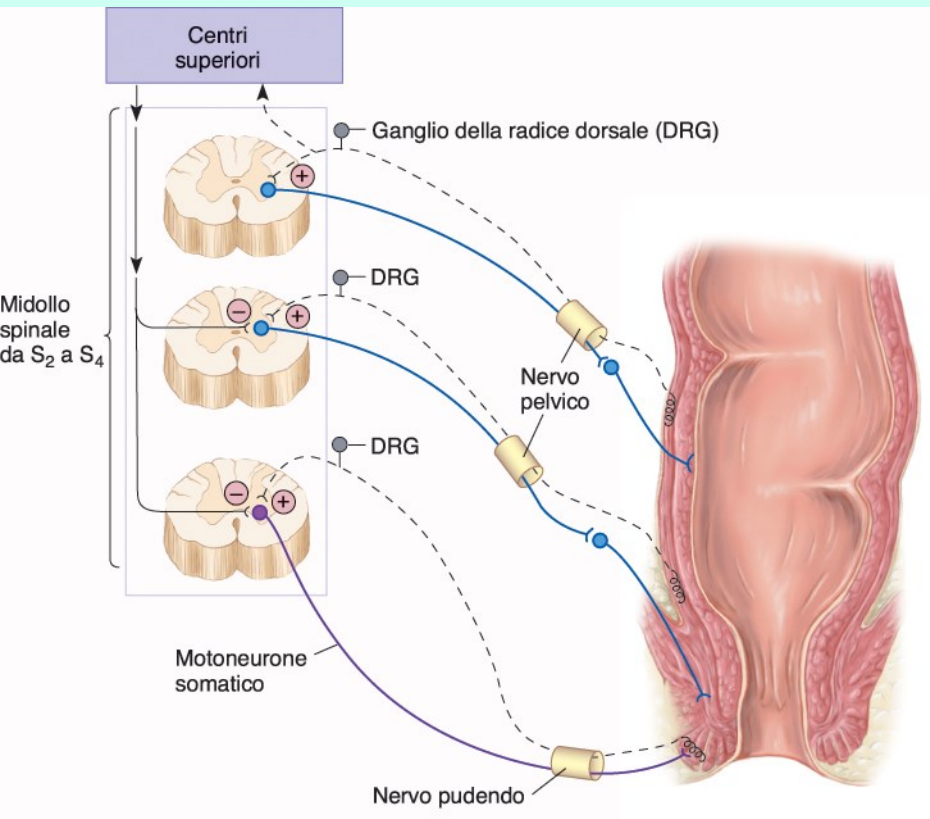
**Defecazione** La sensazione cosciente sorge quando le feci entrano nel retto



- I muscoli del retto sono dotati di meccanoceettori
- Gli sfinteri interni non sono sotto i controllo volontario
- Gli sfinteri esterni sono innervati da motoneuroni dei segmenti S2-S4
- La muscolatura dello sfintere esterno è tonicamente contratta dall'attivazione dei motoneuroni

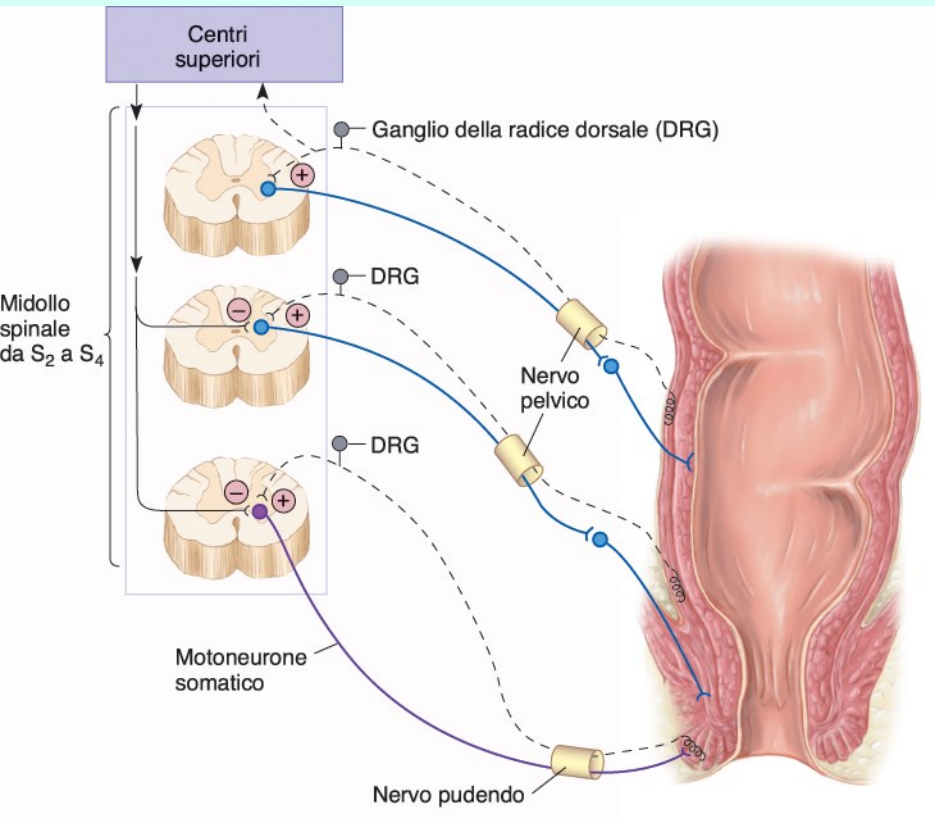


# Motilità intestinale-Crasso



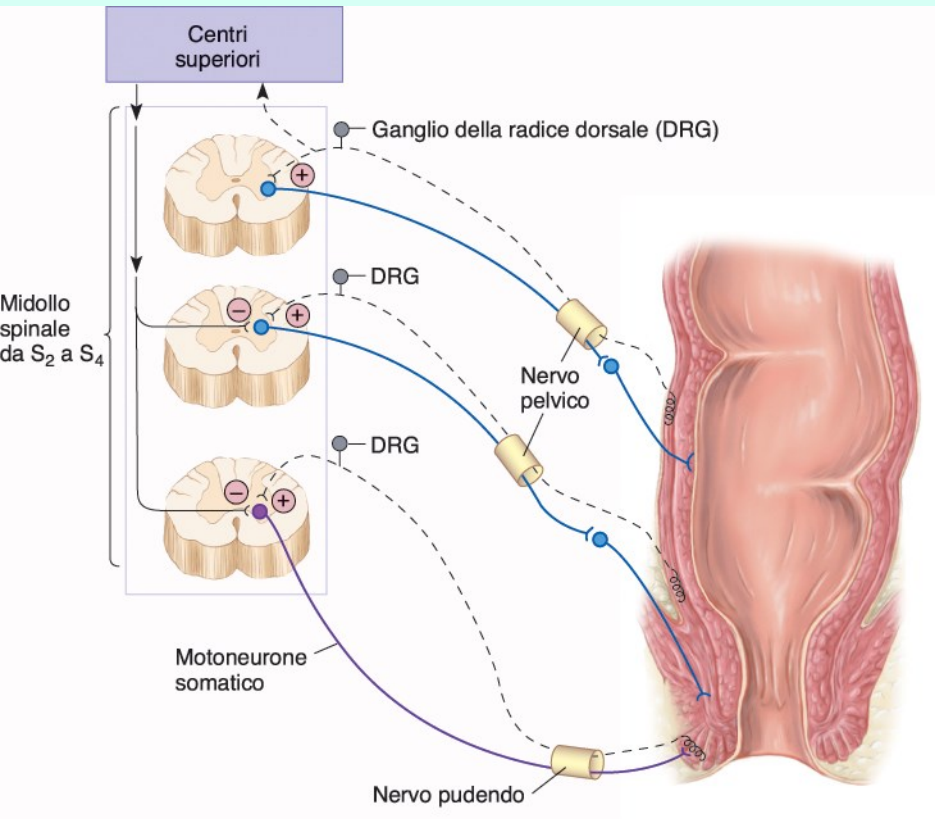
- Quando il retto si riempie di feci, i meccanocettori trasmettono informazioni al midollo spinale attraverso il nervo pelvico
- Le afferenze sensoriali eccitano i neuroni parasimpatici pregangliari che attivano i neuroni postgangliari che innervano i muscoli lisci di colon e retto.
- I muscoli lisci si contraggono e le feci sono forzate verso l'orifizio anale.
- Lo sfintere anale interno si rilascia per un riflesso evocato dalla distensione rettale (riflesso anorettale)
- I meccanocettori inviano informazioni anche ai centri cerebrali: urgenza alla defecazione

# Motilità intestinale-Crasso



- I centri superiori inviano anche impulsi discendenti ai neuroni parasimpatici pregangliari per facilitare il riflesso della defecazione e a quelli che causano il rilasciamento dello sfintere interno
- Il canale anale superiore è ricco di terminazioni sensoriali che sono in grado di valutare la consistenza delle feci
- Se non si defeca, lo sfintere esterno si contrae più tenacemente, i muscoli del colon distale e del retto si rilasciano, i meccanocettori diminuiscono la frequenza di scarica e il tono dello sfintere interno aumenta e la defecazione viene ritardata sino all'arrivo di una ulteriore quantità di feci

# Motilità intestinale-Crasso



- La defecazione inizia perchè i motoneuroni del nervo pudendo che innervano lo sfintere esterno sono inibiti dall' attivazione dei nervi parasimpatici pregangliari
- Quindi, impulsi discendenti dalle aree sensorio-motorie della corteccia dirigono la defecazione coordinandosi con le azioni autonome che somatiche

# **Il sistema gastrointestinale**

## **2. Secrezione**

# Obiettivi

- Secrezione salivare: regolazione, composizione (amilasi) e funzioni
- Secrezione gastrica (cellule parietali, principali, endocrine, G), composizione del succo gastrico
- Controllo della secrezione acida e protezione della mucosa
- Fasi cefalica, gastrica, gastrica-intestinale della secrezione gastrica
- Il pancreas esocrino: composizione del succo pancreatico e regolazione della secrezione, attivazione degli zimogeni
- Secrezione e composizione della bile
- Circolo enteroepatico

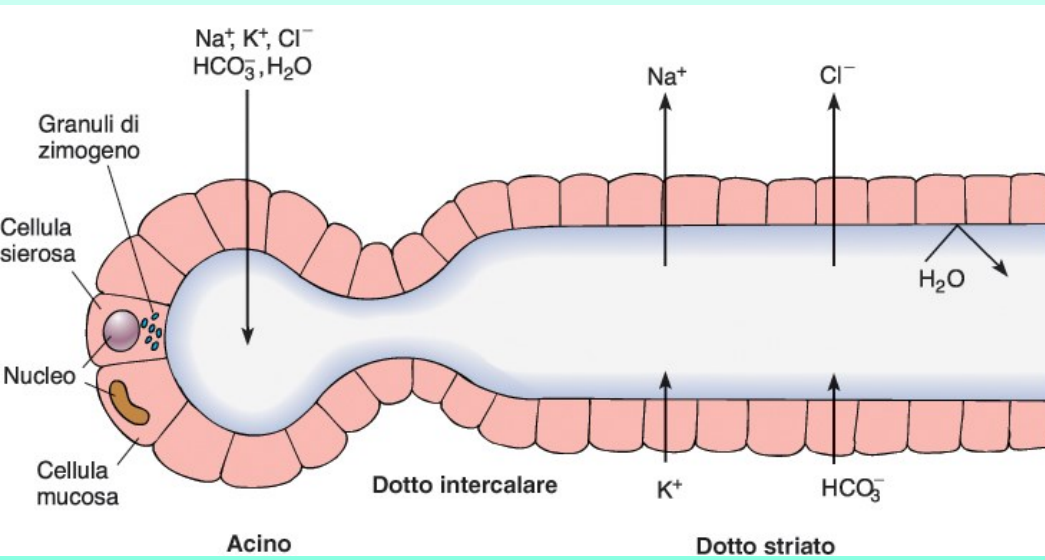
# Secrezione ghiandole salivari

- Il volume medio giornaliero di saliva secreto è di 1,5 L

<b>Ghiandole salivari principali</b>				
Ghiandola	Innervazione parasimpatica	Innervazione Simpatica	Tipo istologico	% della secrezione totale di saliva
Parotide	Glossofaringeo	MS toracico-Ganglio CS	Sierosa	25
Sottomandibolare	Facciale	MS toracico-Ganglio CS	Misto*	70
Sottolinguale	Facciale	MS toracico-Ganglio CS	Misto#	5

\*Il rapporto tra acini sierosi e mucosi è di 4:1  
# Il rapporto tra acini sierosi e mucosi è di 1:4

# Il Salivone



- Cellule **sierose** e **mucose** che formano un **acino**
- L'acino e i suoi dotti (intercalari e striati) formano il **salivone**
- C. sierose: granuli di **zimogeno**, producono secrezione acquosa con elettroliti ed enzima **amilasi**
- C. mucose: **muco**

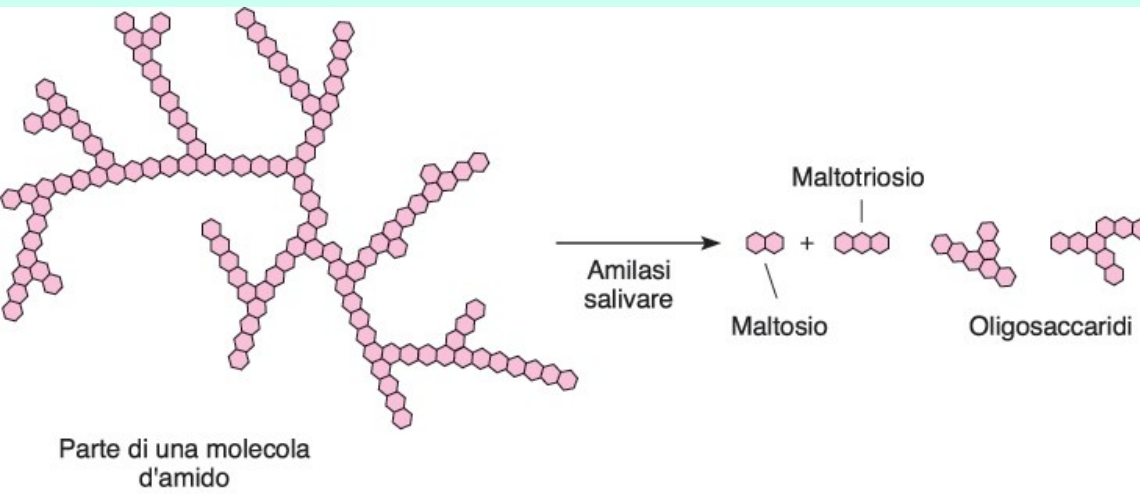


# Funzioni della saliva

## La saliva ha numerose funzioni

- Umidifica e lubrifica la bocca
- Protegge i denti svolgendo azione battericida, tamponante e ripulente del cavo orale
- Contiene **lisozima** che attacca la parete dei batteri
- Contiene **lattoferrina** che lega il ferro e non lo rende disponibile ai microrganismi del cavo orale
- Contiene **aptocorrina** che lega la vitamina B12
- Neutralizza gli acidi
- La diminuite secrezione di saliva fa insorgere la sensazione di sete
- Contiene l' **amilasi**

# Amilasi



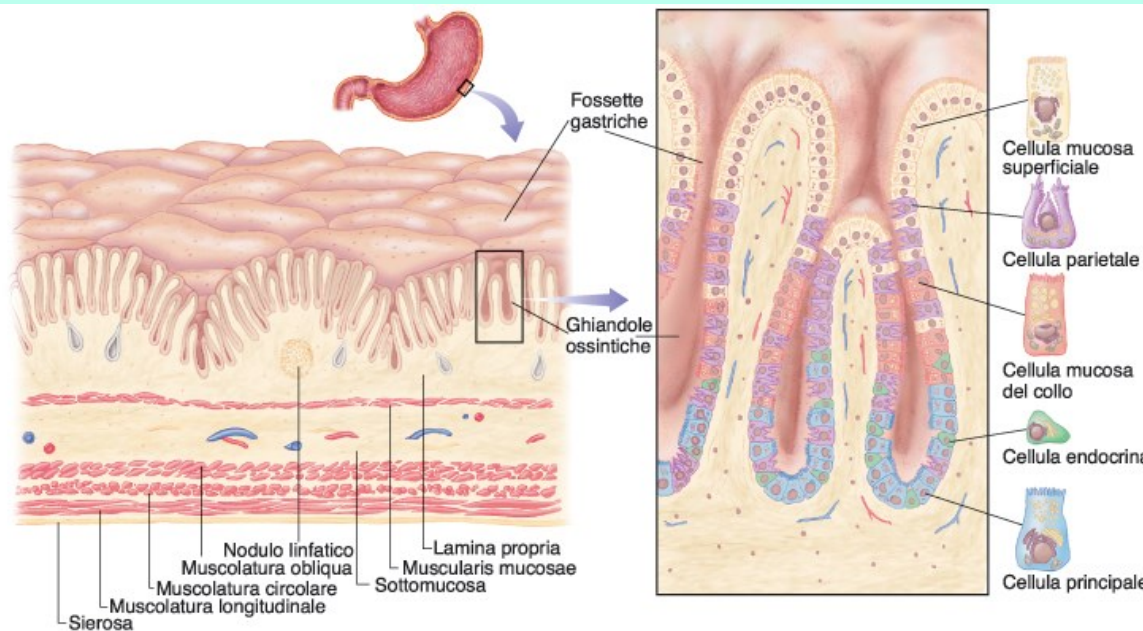
- L' amilasi inizia la **digestione dei carboidrati complessi** (amido)
- L' amilasi catalizza l' idrolisi dell' amido formando **maltosio, maltotriosio, ed oligosaccaridi**
- Il pH ottimale d' azione dell' amilasi è 7
- Viene inattivata nello stomaco
- L' amilasi può idrolizzare il 75 % dell' amido ingerito

# Composizione della saliva e controllo della secrezione

- Il flusso salivare varia in un ampio ambito (0,1 - 4 mL/min)
- Quando la velocità del flusso aumenta, la concentrazione di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  aumentano
- E' di norma lievemente alcalino
- A qualunque flusso, la saliva è iposmotica rispetto al plasma, ma il liquido che lascia un acino è isosmotico
- Quando fluisce nei dotti striati,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  sono riassorbiti e  $\text{K}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$  sono secreti
- Poiché l'epitelio è relativamente impermeabile all'acqua e sono assorbiti più  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  rispetto a  $\text{K}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$  secreti, la saliva diventa iposmotica
- La secrezione salivare è sotto il controllo esclusivamente nervoso (**nuclei salivatori**)
- La secrezione è stimolata dalla masticazione, dal gusto, dal profumo e dal pensiero del cibo
- Parasimpatico: secrezione acquosa ricca di amilasi; vasodilatazione per fibre colinergiche vasodilatatrici e rilascio di **callicreina** (chinine vasodilatatrici)
- Simpatico: secrezione mucosa

# Secrezione gastrica

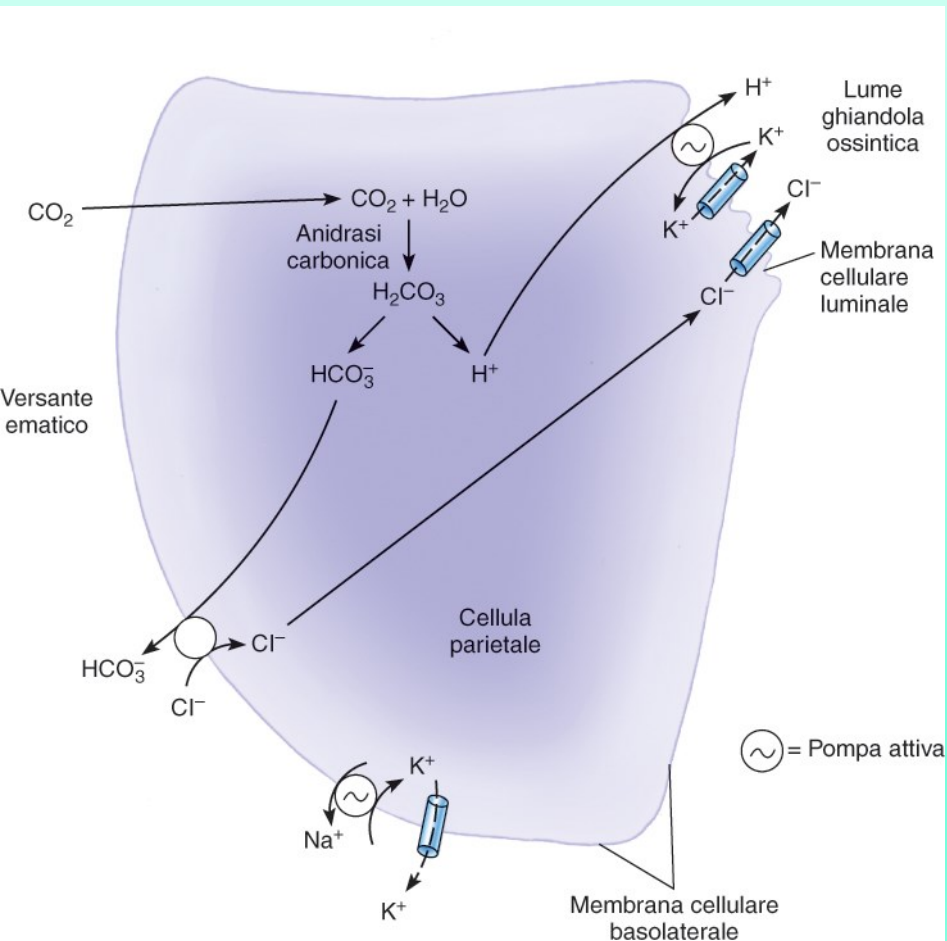
- Lo stomaco secerne 1/3 L al giorno di succhi gastrici



- **Ghiandole corpo e del fondo**
  - Cellule **parietali** (ossintiche): HCl e fattore intrinseco
  - Cellule **principali** o **peptiche**: **pepsinogeno**, **lipasi gastrica**
  - Cellule **endocrine**: **enterocromaffino-simili (ECL)**, istamina; **cellule (D)**, somatostatina
  - Cellule **muose del collo**: muco, cellule **germinali**
- **Ghiandole del cardias**
  - Prevalentemente muco
- **Ghiandole piloriche**
  - Muco, pepsinogeno
  - Cellule G**: gastrina
- **Superficie dello stomaco**
  - Epitelio colonnare semplice secernente muco; liquido alcalino ricco in  $\text{HCO}_3^-$

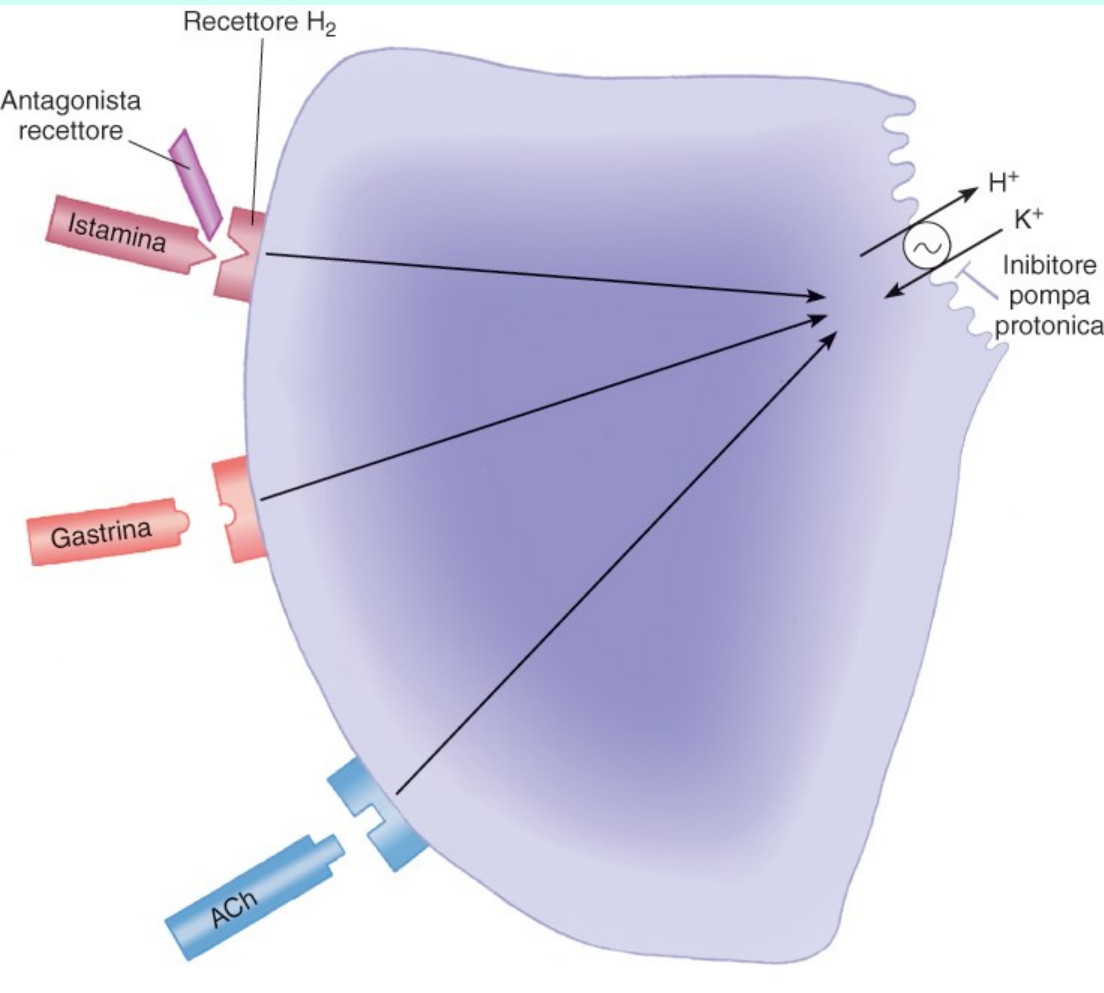
# Cellule parietali

## Secrezione di HCl



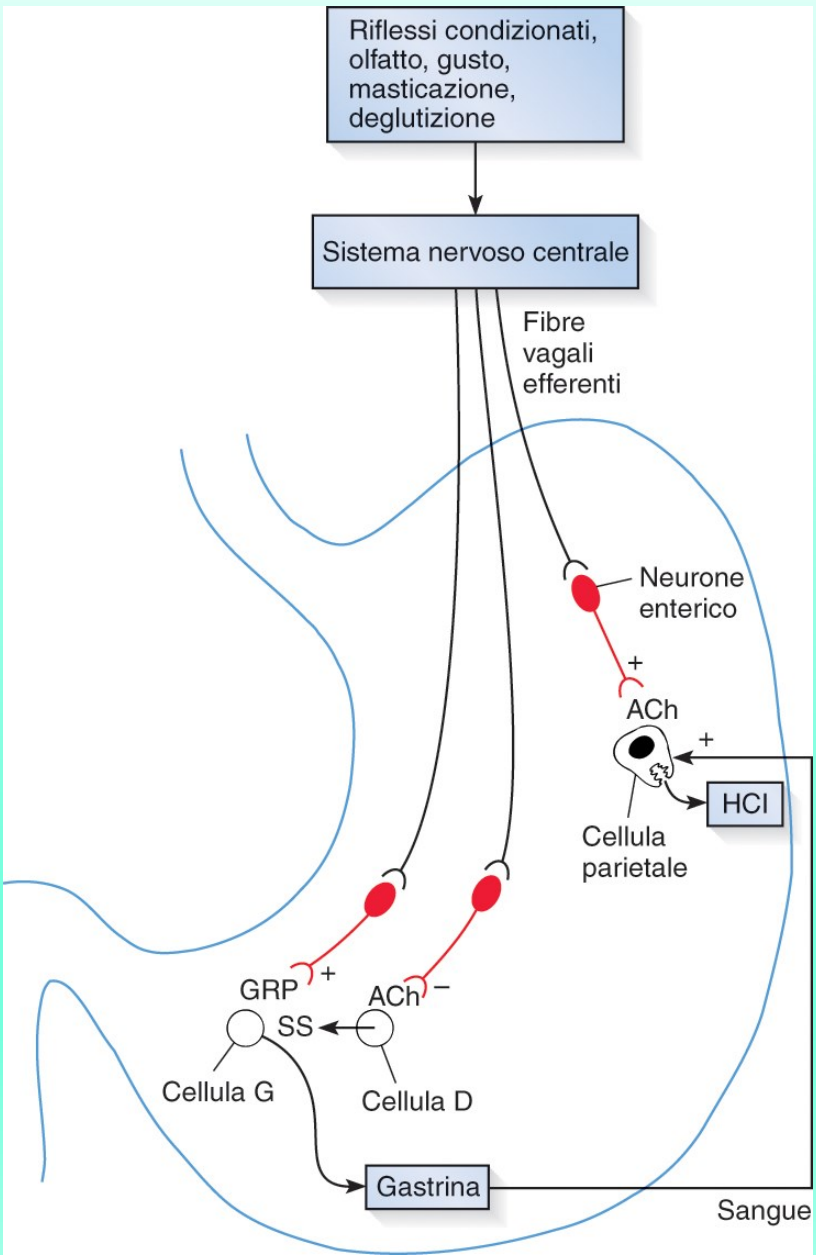
- **H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPasi** (inibita da omeprazolo)
- **Scambiatore Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**
- Il succo è isosmotico
- Quando HCl è secreto, NaHCO<sub>3</sub> viene aggiunto al plasma (**marea alcalina**)
- [HCl] 150 mmol/L - pH = 1

# Controllo della secrezione acida



- Istamina: azione **paracrina**, Cellule ECL, recettori H<sub>2</sub> bloccati da farmaci
- Gastrina: azione **endocrina**, cellule antrali G
- ACh: azione **neurocrina**, fibre parasimpatiche
- I tre stimoli **si potenziano** tra loro

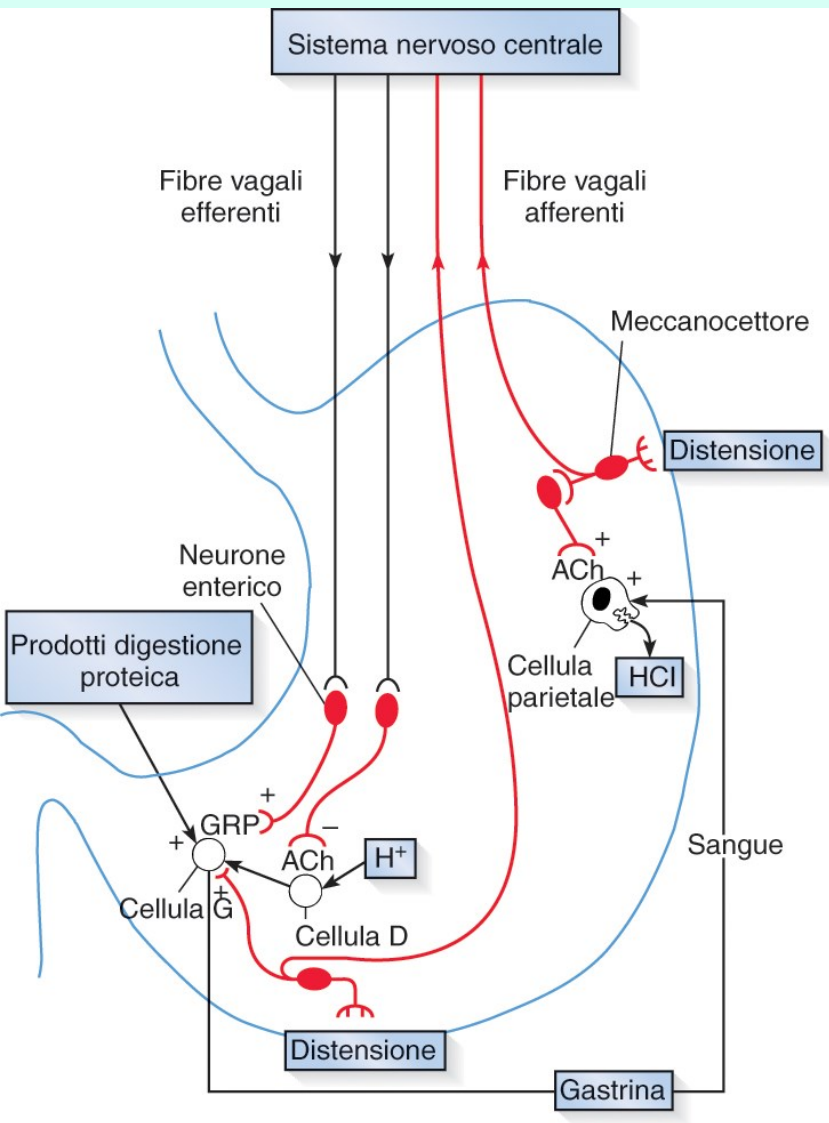
# Fase cefalica



- La stimolazione della secrezione acida (40 % del totale) si verifica
  - direttamente per mezzo di ACh
  - per mezzo della secrezione di gastrina
    - **Peptide rilasciante la gastrina (GRP)**, efferenze vagali postgangliari
    - Inibizione colinergica della secrezione antrale di somatostatina

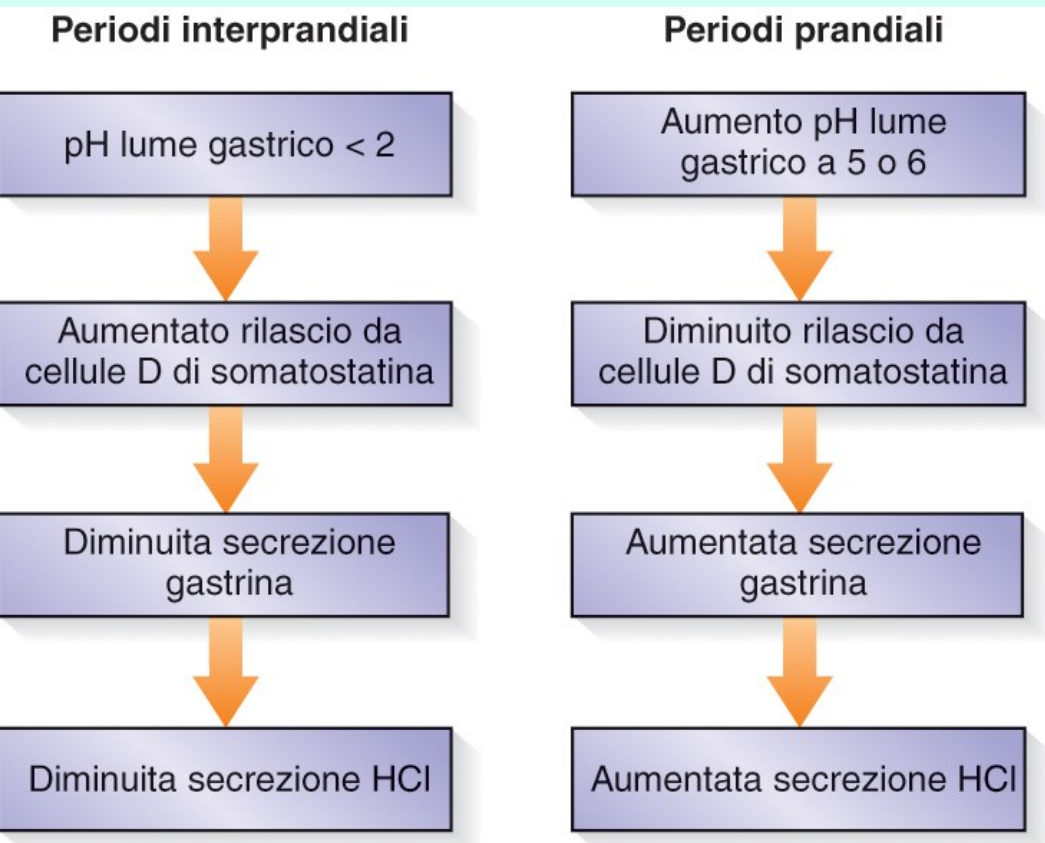


# Fase gastrica



- La stimolazione della secrezione acida (50 % del totale) è stimolata da vari meccanismi
  - **distensione**, riflessi locali e vagovagali lunghi che stimolano la secrezione di gastrina
  - **prodotti della digestione proteica** che attivano le cellule G antrali
  - **aumento del pH** al momento dell'arrivo del cibo. L'aumento del pH induce una diminuzione della secrezione di somatostatina, un aumento della secrezione di gastrina e un' aumentata secrezione di HCl

# Fase gastrica-intestinale

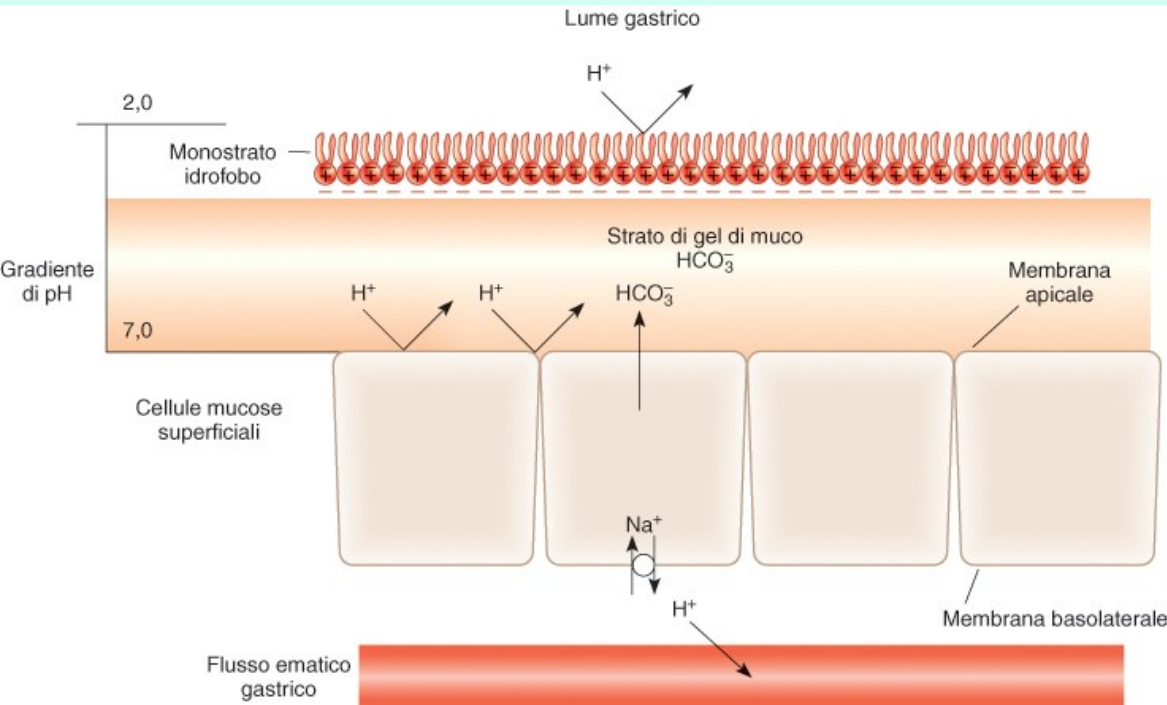


- **aumento del pH** al momento dell'arrivo del cibo. L'aumento del pH induce una diminuzione della secrezione di somatostatina, un aumento della secrezione di gastrina e un'aumentata secrezione di HCl
- Quando lo stomaco si svuota, la quantità di cibo che vi rimane diminuisce e anche la capacità tampone. Di conseguenza la  $[H^+]$  nel lume gastrico aumenta, la secrezione di somatostatina inizia ad aumentare, la secrezione di gastrina diminuisce
- Fase intestinale (10 %): prodotti della digestione; soluzioni iperosmotiche, acide e con lipidi inibiscono la secrezione di HCl

# Altri componenti del succo gastrico

- **Pepsina:** enzima proteolitico secreto come proenzima **pepsinogeno** prodotto dalle cellule principali del fondo-corpo
- Il pepsinogeno è trasformato in pepsina a  $\text{pH} = 5$ ; la pepsina è una endopetidasi (polipeptidi), presenta la massima attività a  $\text{pH} = 2$  e può catalizzare la formazione di ulteriore di pepsina dal pepsinogeno
- La **lipasi gastrica:** prodotta dalle cellule principali ed inizia la digestione dei lipidi
- **Fattore intrinseco:** una glicoproteina che lega la vitamina  $\text{B}_{12}$  (cobalamina) essenziale per l'assorbimento della vitamina nel duodeno
- **Mucine:** glicoproteine di notevole dimensioni ricche in carboidrati. Il muco contiene fosfolipidi e acidi nucleici. Il muco ricopre e protegge la mucosa dello stomaco e del duodeno
- La secrezione di muco è stimolata da stimoli meccanici e chimici (Ach) e inibita dall'aspirina e dai corticosteroidi

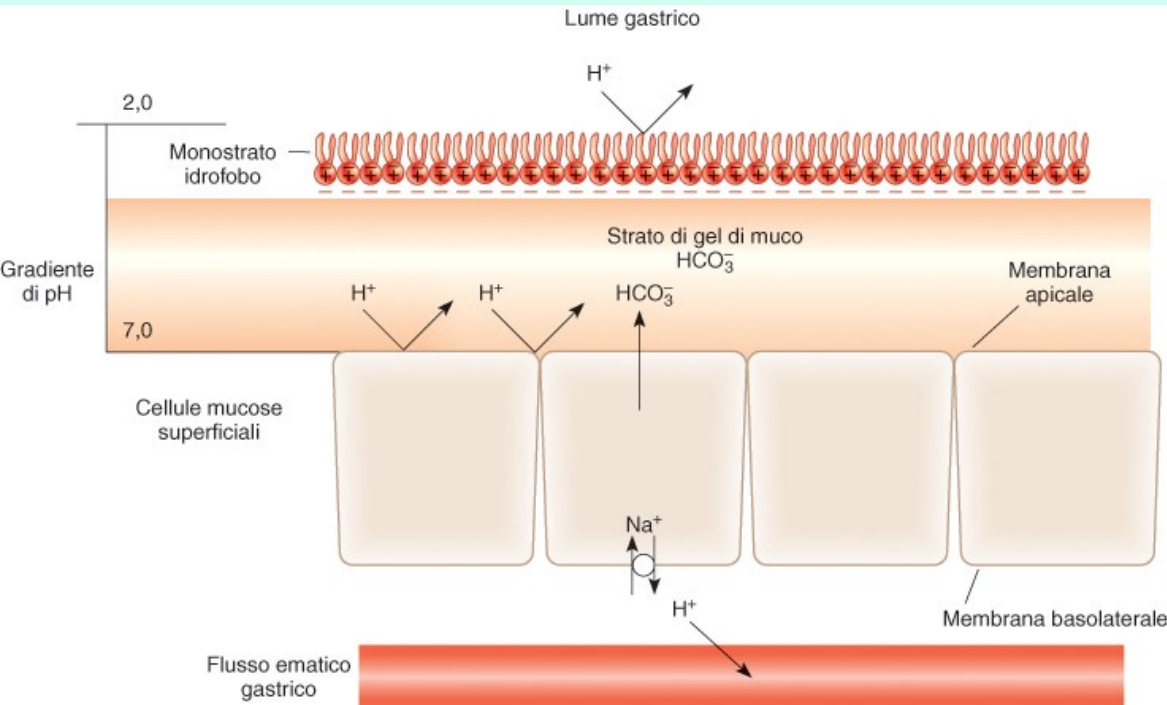
# Protezione della mucosa



Non si ha autodigestione acida e proteolitica in quanto lo stomaco (duodeno) è protetto da una **barriera mucosale gastrica**

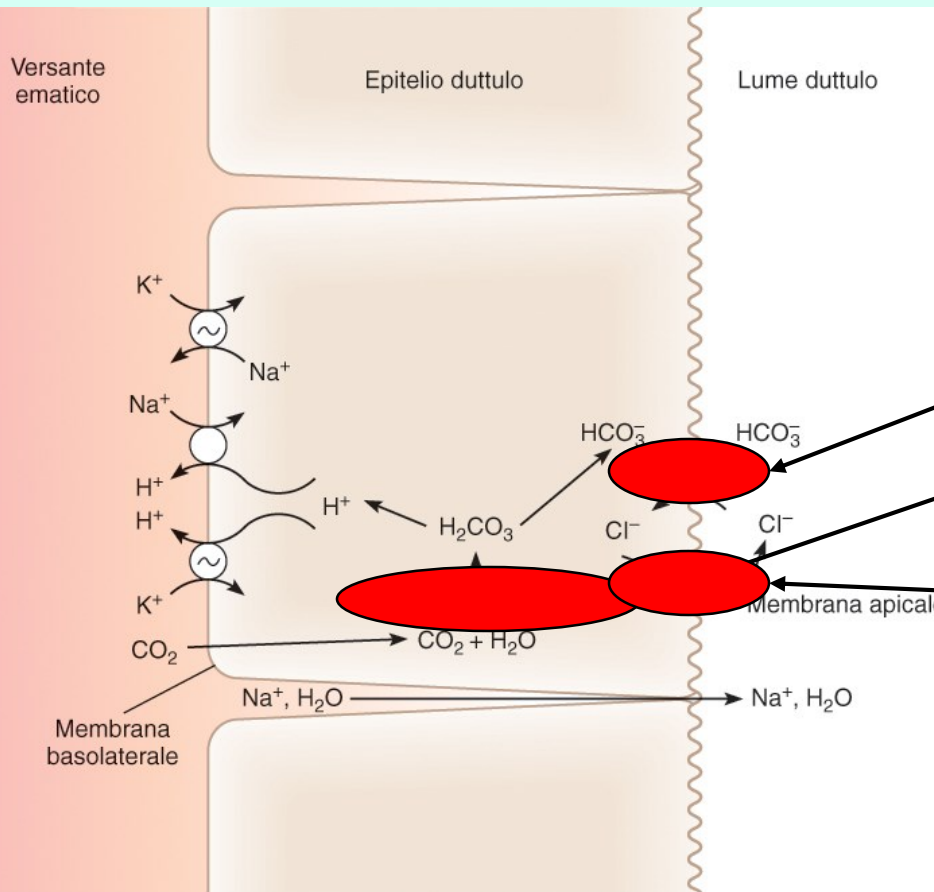
1. **Strato di gel di muco ricco in bicarbonato.** E' una barriera chimico-fisica che tampona l'acidità, impedisce alla pepsina di venire in contatto con l'epitelio e neutralizza la pepsina. La secrezione mucosa alcalina è stimolata dal nervo vago e da prostaglandine

# Protezione della mucosa



2. Fosfolipidi a funzione tensioattiva accumulati sulla superficie luminale del gel e formano un **monostrato idrofobico** che ostacola la diffusione di  $\text{H}^+$
3. Le membrane apicali delle c. epiteliali di superficie sono dotate di giunzioni strette
4. L'interstizio è alcalino e il flusso ematico rimuove  $\text{H}^+$
5. Le c. indifferenziate ricostituiscono rapidamente l'epitelio grazie alla rapida migrazione di nuove cellule. Turnover cellulare molto rapido

# Il pancreas esocrino



La massima parte del pancreas svolge funzioni esocrine  
Scarso volume di succo contenente enzimi digestivi ed elevata concentrazione di  $NaHCO_3$

**Scambiatore  $Cl^-/HCO_3^-$**

**Anidrasi carbonica**

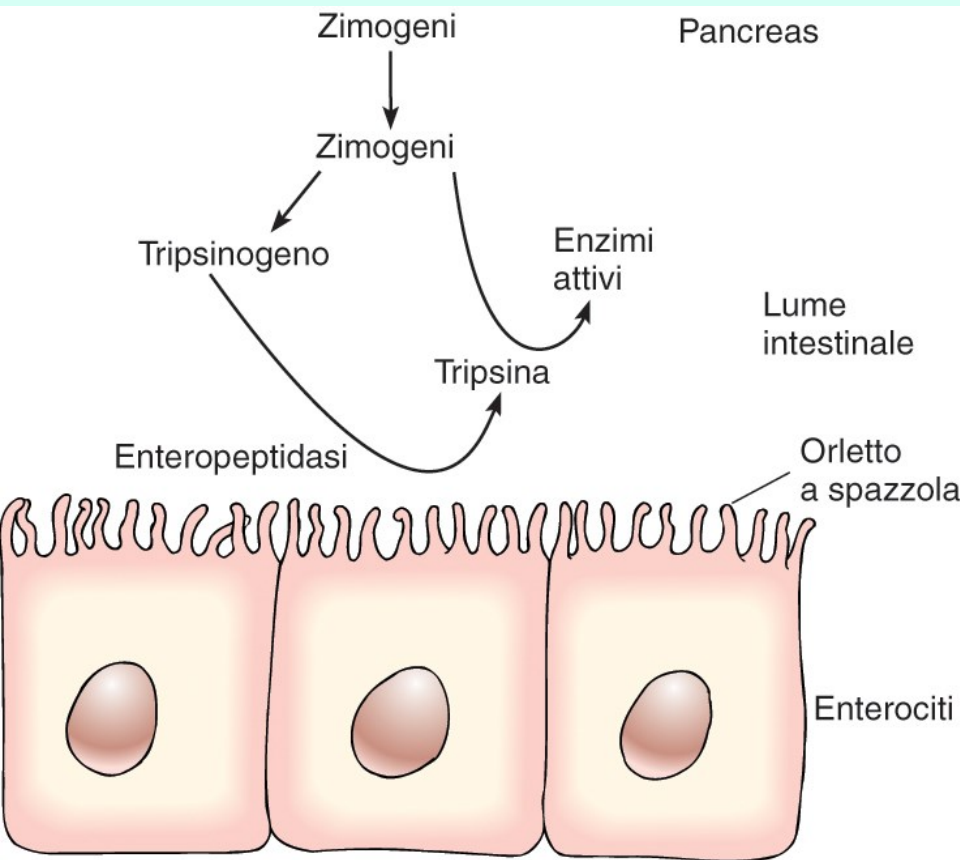
**Regolatore della conduttanza transmembranaria della fibrosi cistica (CFTR)**

# Composizione del succo pancreatico

Enzimi digestivi del succo pancreatico			
Enzima	Substrato	Azione	Prodotti della digestione
Tripsina Chimotripsina Elastasi	Proteine e polipeptidi	Idrolisi dei legami peptidici interni	Piccoli peptidi
Carbossipeptidasi	Proteine e polipeptidi	Idrolisi di legami peptidici con gruppi carbossilici terminali	Peptidi ed aminoacidi
Amilasi	Polisaccaridi	Scissione dei legami interni del glucosio	Oligosaccaridi, maltotiosio, maltosio
Lipasi	Trigliceridi	Rilascio di due acidi grassi	Acidi grassi liberi e monogliceride
Fosfolipasi A2	Lecitine (ed altri fosfolipidi)	Scissione di un acido grasso	Lisolecitina ed acido grasso
Colesterol esterasi	Esteri del colesterolo	Scissione del legame esterico	Colesterolo ed acido grasso
Ribonucleasi, Desossiribonucleasi	Acidi nucleici	Idrolisi dei legami degli esteri fosforici	Oligonucleotidi e mononucleotidi



# Attivazione degli zimogeni



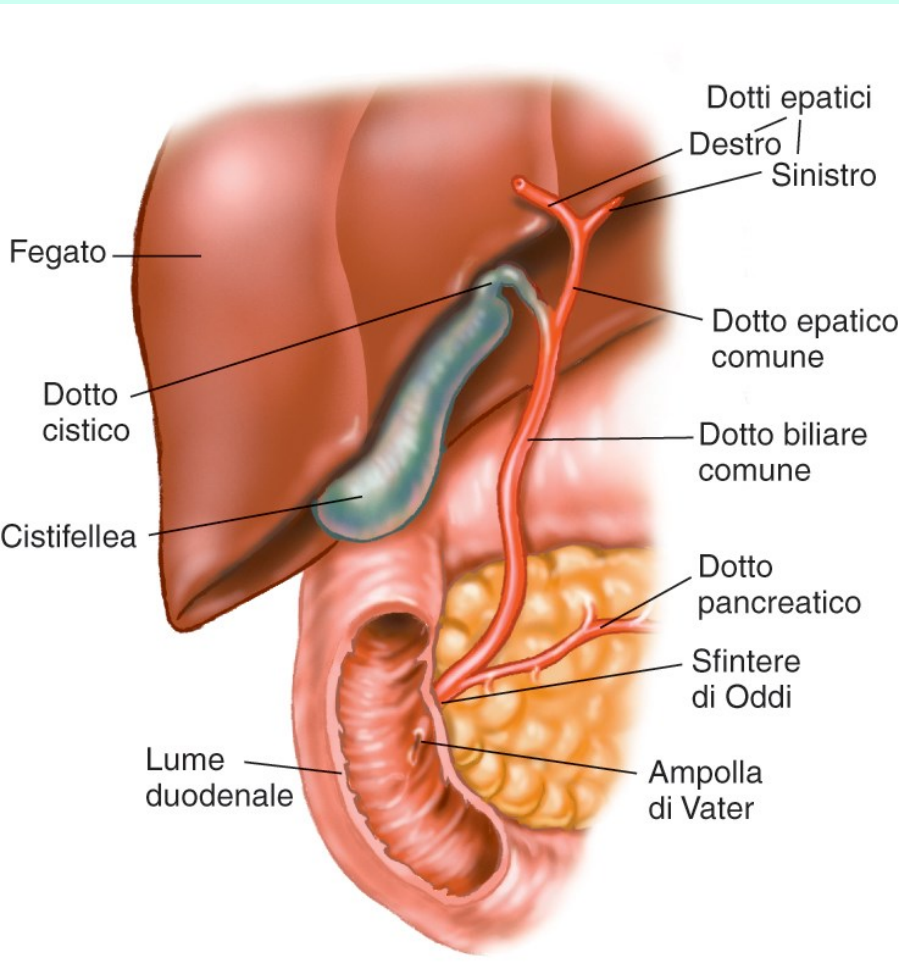
- La maggior parte degli enzimi (no amilasi e lipasi) sono escreti come **zimogeni** che sono trasformati in enzimi attivi quando la **enteropeptidasi dell'orletto a spazzola** degli enterociti trasforma il tripsinogeno in tripsina.
- La tripsina, a sua volta, attiva tutti gli altri zimogeni
- Il pancreas non si autodigerisce perché gli enzimi sono secreti in forma inattiva e perché secerne **un inibitore della tripsina**

# Controllo della secrezione pancreatica

- La secrezione pancreatica ammonta a circa 2 L/die
- **Fase cefalica:** vista, profumo, gusto, pensiero del cibo; è mediata da fibre vagali colinergiche che innervano prevalentemente le cellule acinose; il succo è ricco in enzimi; 20 % del totale
- **Fase gastrica:** distensione dello stomaco attiva riflessi vagovagali lunghi; 5-10 % del totale
- **Fase intestinale:** 1) aumento della  $[H^+]$  nel duodeno stimola la secrezione di **secretina** delle cellule S che stimola le cellule dei dotti pancreatici; 2) acidi grassi, peptidi, aminoacidi stimolano le cellule I del digiuno a secernere **CCK** che rappresenta lo **stimolo principale** della secrezione pancreatica e potenzia l'azione della secretina; 3)  $H^+$ , acidi grassi, aminoacidi, peptidi nel lume intestinali stimolano con **riflessi vagovagali** la secrezione pancreatica

# Secrezione biliare

## Sistema dei dotti biliari



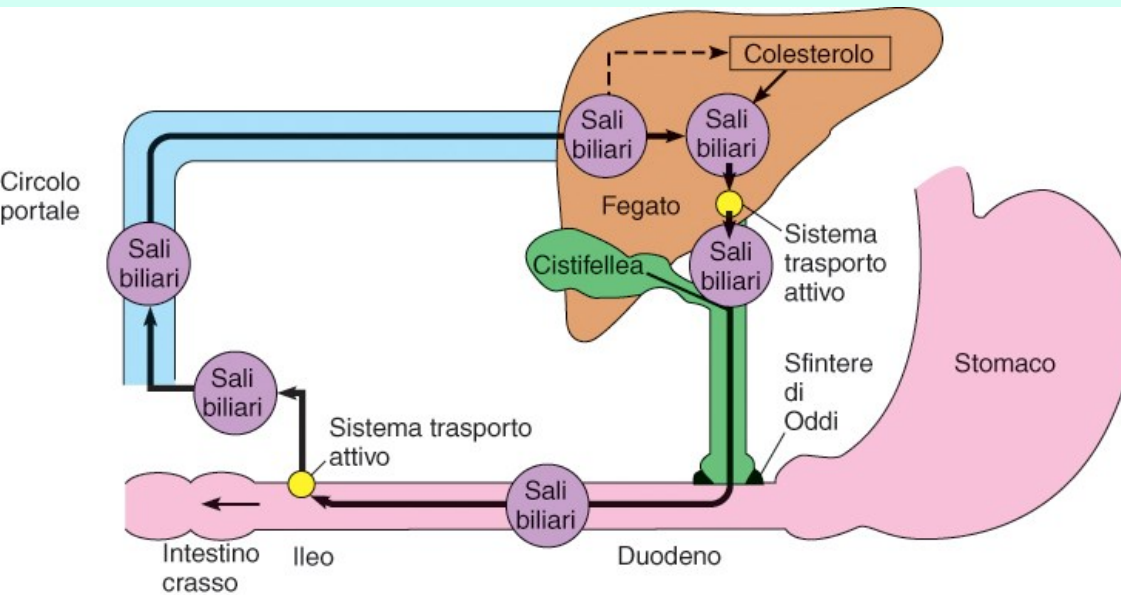
- Bile: prodotta dal fegato; 0.6-1,2 L/die; prodotta dagli **epatociti** e secreta nei **canalicoli biliari** che drenano nei duttuli biliari.
- La secrezione dei duttuli è stimolata dalla **secretina** durante la fase intestinale della digestione; è stimolata anche dal vago
- I duttuli formano i dotti; il sistema dei dotti forma i **dotti epatici**.
- Periodi *interprandiali*: la bile è deviata, attraverso il **dotto cistico**, nella **cistifellea**.
- Periodi *prandiali*: CCK e vago inducono contrazione della cistifellea; la bile si versa nel duodeno attraverso lo **sfintere di Oddi** al quale giunge percorrendo il **dotto biliare comune**.

# Composizione della bile

Composizione della bile in mmol/L umana epatica e cistica		
Componenti	Bile epatica	Bile cistica
Na <sup>+</sup>	140-160	230-240
K <sup>+</sup>	4-5	6-14
Ca <sup>2+</sup>	1,0-2,5	2,5-16
Cl <sup>-</sup>	62-112	1-10
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20-50	8-10
Sali biliari	20-40	200-300
Bilirubina	1-3	5-30
Colesterolo	2-4	10-25
Fosfolipidi	3-7	18-40

- I principali componenti sono i **sali biliari**: molecole anfipatiche: 1) solubilizzano il colesterolo e fosfolipidi nella bile; 2) emulsionano i lipidi; 3) solubilizzano i prodotti della digestione lipidica
- Pigmenti biliari: **bilirubina** prodotto di degradazione dell' emoglobina
- I 2/3 del colesterolo sono eliminati con le feci
- La cistifellea **concentra** la bile, che rimane **isosmotica** rispetto al plasma (macroaggregati)

# Circolo enteroepatico



- Il **circolo enteroepatico** ricicla i sali biliari tra intestino e fegato e consente all'organismo di usare i sali biliari più volte.
- Il 90% dei sali biliari è riassorbito attivamente **nell'ileo terminale**.
- La quantità di sali biliari eliminati con le feci è circa il 5% di quello che entra nell'intestino.
- La velocità di *sintesi* dei sali dipende dalla loro concentrazione nel circolo portale: aumenta quando concentrazione è bassa (e viceversa).
- La velocità di *secrezione* dei sali aumenta quando la concentrazione aumenta (e viceversa).

# Ormoni gastrointestinali

Ormone	Localizzazione secrezione	Azioni	Stimoli della secrezione
Gastrina	Antro del duodeno ed in minor misura il duodeno (cellule G, antro e duodeno)	Stimola la secrezione gastrica (acida e di pepsinogeno) ed il trofismo della mucosa delle ghiandole gastriche ossintiche, stimola il trofismo della mucosa delle ghiandole ossintiche	Peptidi, aminoacidi, distensione, stimolazione vagale
CCK	Cellule I del duodeno e del digiuno	Stimola la contrazione della cistifellea, la secrezione degli enzimi pancreatici ed il trofismo del pancreas esocrino, inibisce lo svuotamento gastrico	Peptidi, aminoacidi, <b>acidi grassi</b>
Secretina	Cellule S del duodeno	Stimola la secrezione di $\text{HCO}_3^-$ pancreatici e biliari; inibisce la secrezione acida gastrica e l'effetto trofico della gastrina	Acidità
GIP*	Cellule K del duodeno e del digiuno	Stimola la secrezione di insulina (?)	Glucosio, aminoacidi, acidi grassi
Motillina	Cellule M del duodeno e del digiuno	Stimola gli MMCs	Prodotti interdigestivi

\* Polipeptide insulinotropo glucosio-dipendente

# **Il sistema gastrointestinale**

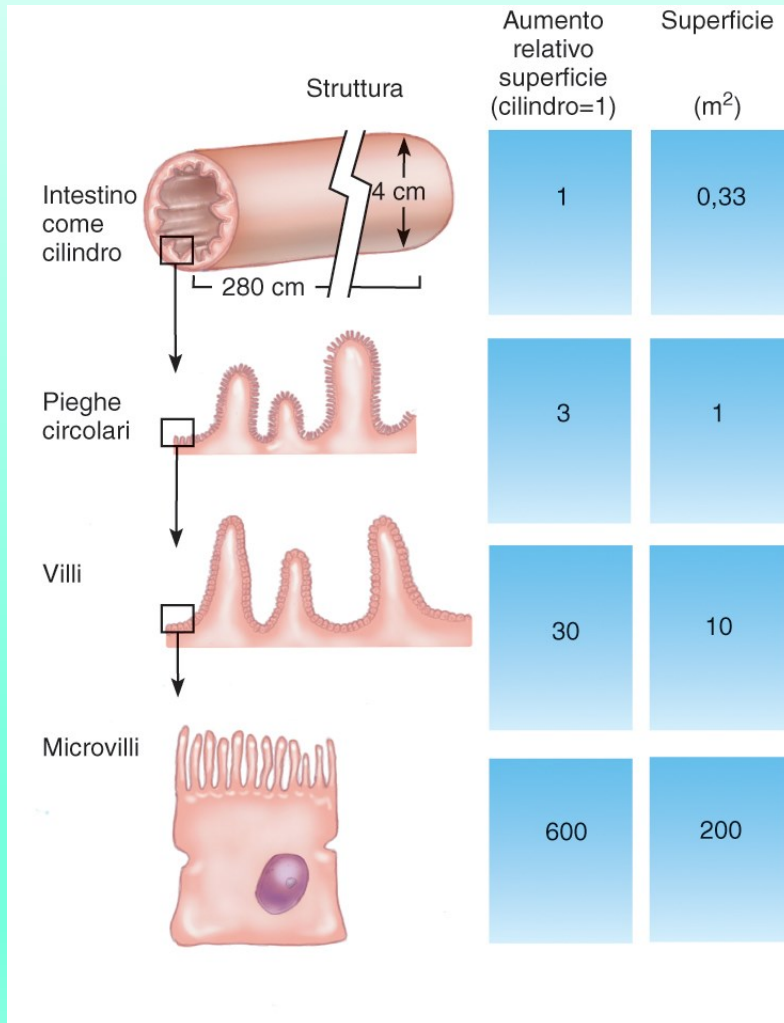
## **3. Digestione e Assorbimento**



# Obiettivi

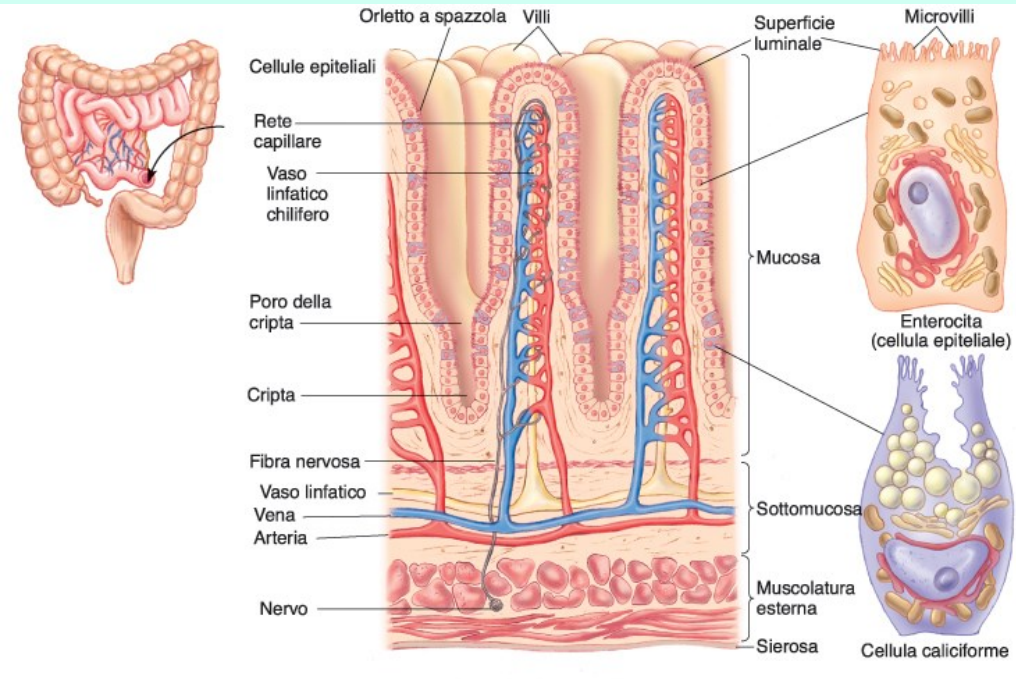
- Aspetti morfofunzionali: la struttura della muscosa intestinale (cellule)
- L'assorbimento dei carboidrati
- L'assorbimento delle proteine
- L'assorbimento e digestione dei lipidi: idrolisi dei lipidi, ruolo della colipasi, formazione delle micelle miste e assorbimento dei lipidi
- L'assorbimento delle vitamine liposolubili e idrosolubili
- L'assorbimento di NaCl e di acqua
- La secrezione intestinale
- L'assorbimento del Ferro e del Calcio

# Definizioni - Funzione e morfologia



- *Intestino tenue*: superficie molto vasta
  - **Pieghe circolari**
  - **Villi ricoperti da due tipi di cellule epiteliali:**
    - 1. **C. assorbenti (enterociti) con microvilli (orletto a spazzola)**
    - 2. **C. caliciformi**

# Funzione e morfologia



- **Villo:** contiene un **vaso chilifero centrale (linfatico)**
- **Rete capillare:** il sangue venoso refluo si porta **al fegato** attraverso la **vena porta**; la **linfa** raggiunge il sangue venoso **nel torace**.
- Le cellule epiteliali sono continuamente rimpiazzate da nuove cellule prodotte dalla divisione delle cellule staminali che si trovano nell **cripte**

# Assorbimento

**Assorbimento:** trasporto netto di sostanze dal lume intestinale al sistema circolatorio  
Enormi differenze tra le varie sostanze

Assorbimento intestinale massimo per diverse sostanze nutritive nell'uomo adulto

Sostanza	mmol/die
H <sub>2</sub> O	1 milione (18 L/die)
Glucosio	20.000 (3.6 Kg/die)
Amminoacidi	5.000
Trigliceridi	900
Colesterolo	10
Ferro	0,2
Vitamina B12	0,000001

# Assorbimento dei carboidrati

- **Carboidrati assunti con la dieta**
  - **Amido**: idrolizzato a maltosio, maltotriosio e oligosaccaridi **dall'amilasi salivare e pancreatica**
  - **Saccarosio**: idrolizzato dalla **saccarasi** intestinale (orletto a spazzola) a **glucosio e fruttosio**
  - **Lattosio**: idrolizzato dalla **lattasi** intestinale (orletto a spazzola) in **glucosio e galattosio**
  - **Cellulosa**: carboidrato non digeribile
- **Soltanto i monosaccaridi** possono essere **assorbiti**. Quindi, oligosaccaridi e disaccaridi (vedi sopra) devono essere idrolizzati
- **Isomaltasi**: idrolizza oligosaccaridi a glucosio
- **Maltasi**: idrolizza il maltosio ed il maltotriosio a glucosio
  
- **Fruttosio**:            assorbito passivamente
- **Glucosio**:            trasporto attivo secondario
- **Galattosio**:         trasporto attivo secondario

# Assorbimento delle proteine

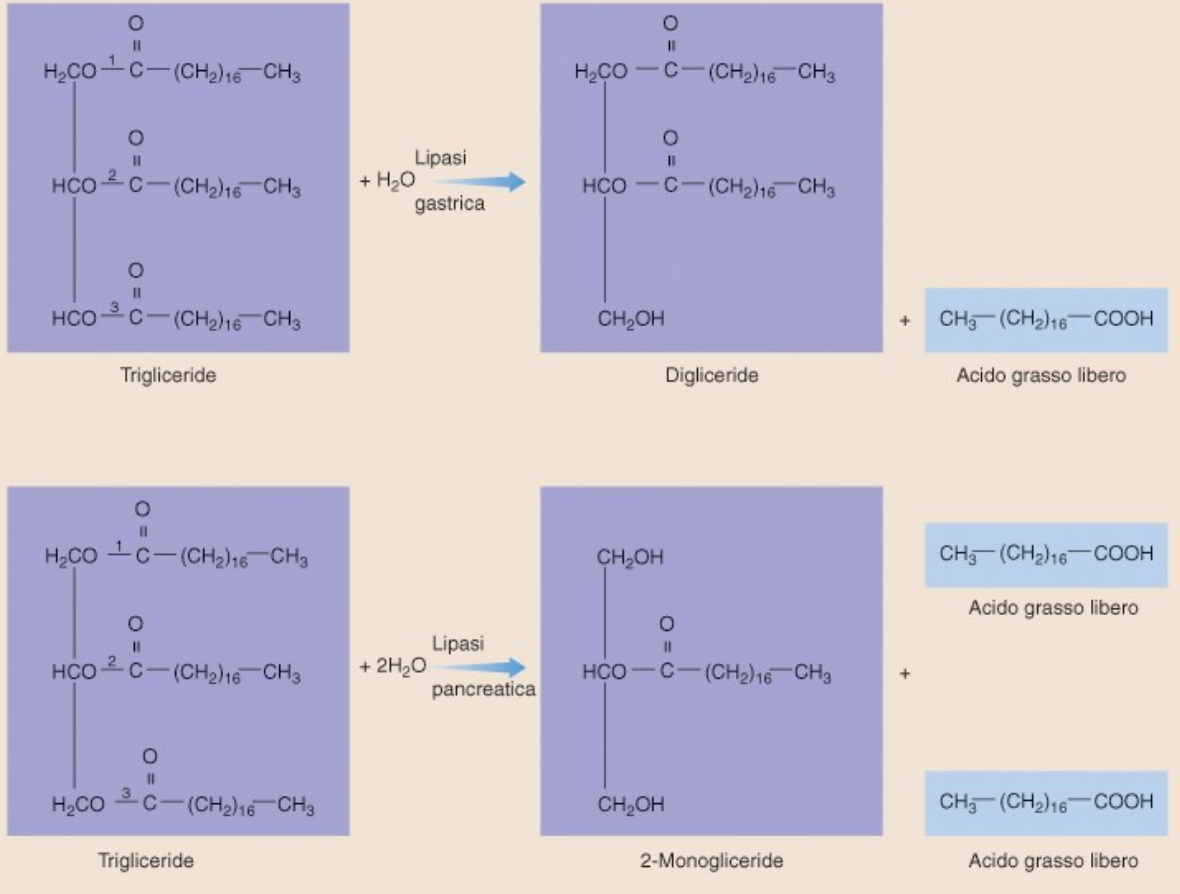
- Richiesta giornaliera di proteine: 2g/Kg di peso corporeo nei bambini; 0.8 g/Kg negli adulti
- L' intestino tenue assorbe circa il 90 % del carico proteico totale
- **Carbossipeptidasi, tripsina, chimotripsina ed elastasi proteica** sono gli enzimi pancreatici più importanti, anche se l' orletto a spazzola contiene le **peptidasi** che scindono gli oligopeptidi in aminoacidi, dipeptidi e tripeptidi
- I **dipeptidi** e i **tripeptidi** sono assorbiti per mezzo di un carrier specifico.
  - L' energia necessaria all' entrata è fornita da un gradiente di  $H^+$  diretto verso l' interno della cellula
- I dipeptidi e i tripeptidi, una volta entrati nella cellula sono scissi in aa dalle **peptidasi intracellulari** e rilasciati nel sangue portale
- Gli aa sono assorbiti più lentamente per mezzo di sei diversi carriers che trasportano gruppi di aa simili nel **duodeno** e nel **digiuno**

# Assorbimento - Digestione dei lipidi

- Lipidi introdotti con la dieta: 60-100 g/die; 90 % trigliceridi, 10 % colesterolo, fosfolipidi
- **Emulsione**: sospensione di piccole gocce con un' ampia superficie di un liquido in un altro liquido. E' necessario perché la digestione dei lipidi sia efficace
- Le gocce sono formate dall' azione di rimescolamento gastrico e sono **stabilizzate** dagli acidi grassi, dalle proteine e dagli **acidi biliari**
- **Lipasi gastrica** (pH ottimale acido): 10-30 % della digestione dei lipidi; **acido grasso più digliceridi**
- Gli aa.gg. stimolano la secrezione duodenale di **CCK** che, a sua volta, stimola la produzione di lipasi pancreatiche
- **Lipasi pancreatiche** (pH neutro): **2-monogliceride e due aa. gg. liberi**. E' secreta in forma attiva



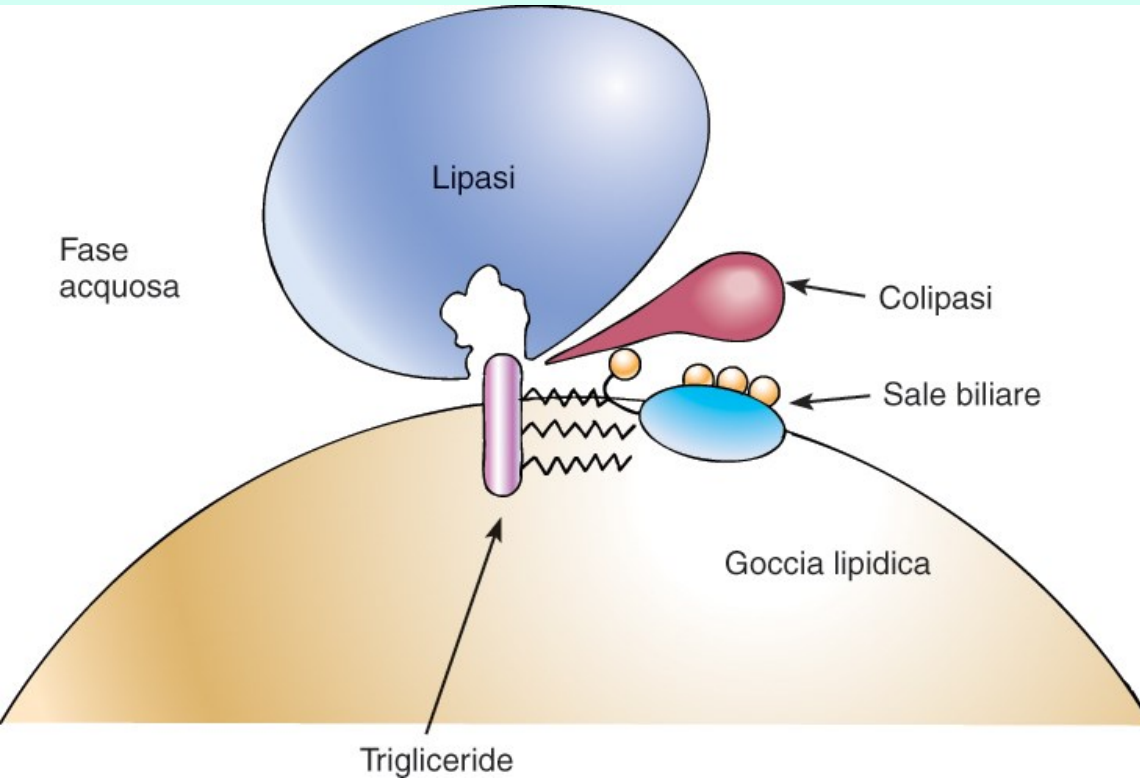
# Idrolisi dei trigliceridi



**Lipasi gastrica**

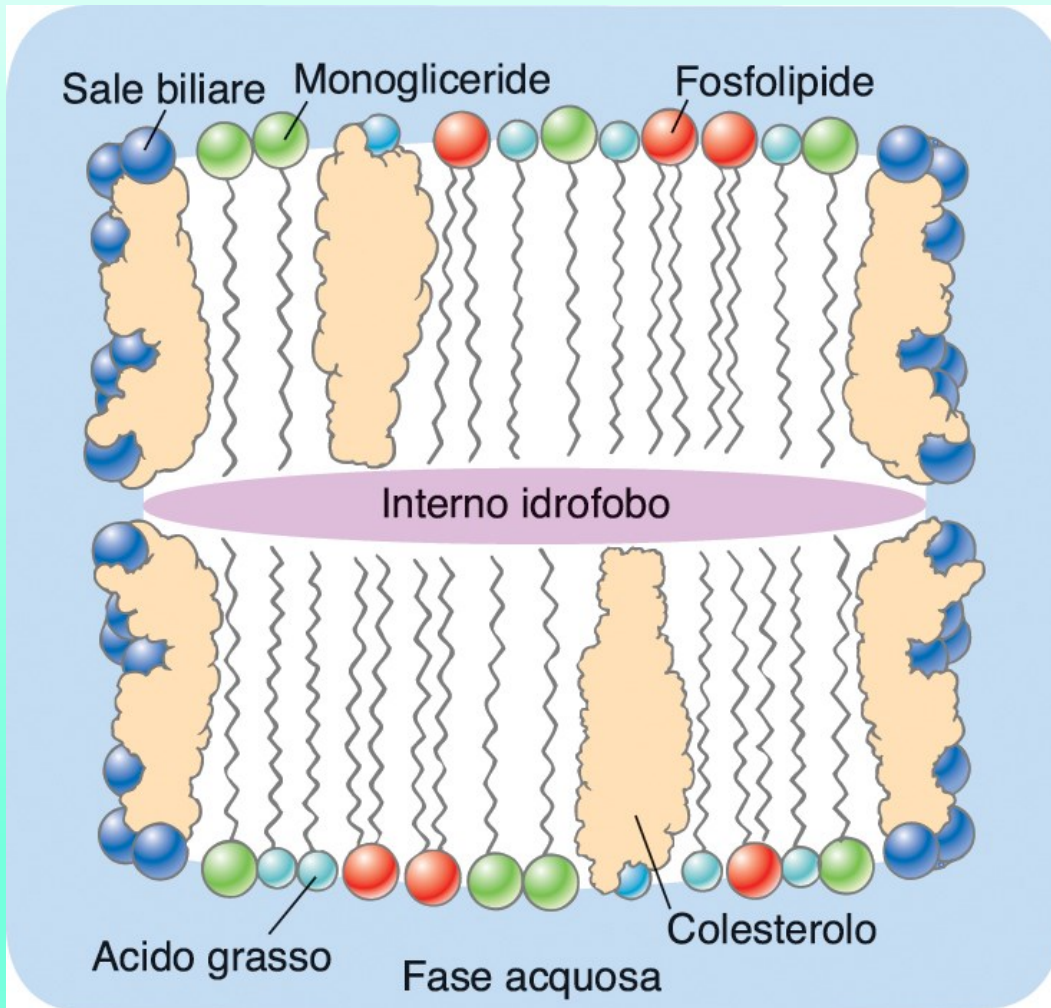
**Lipasi pancreatica**

# Colipasi



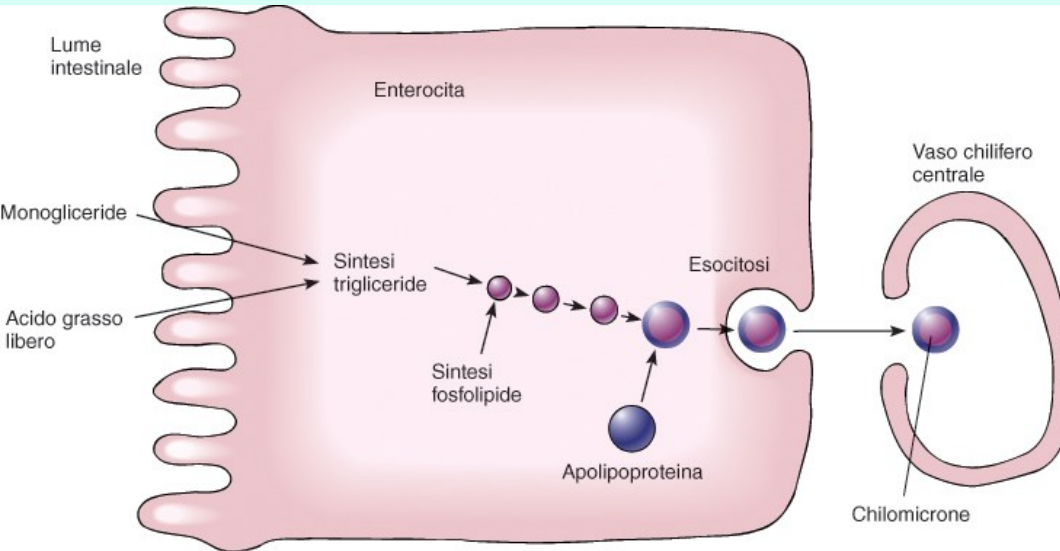
- La lipasi è efficace solo se agisce a livello dell' interfaccia  $H_2O$ -lipidi
- La **colipasi** (polipeptide) secreta dal pancreas in forma inattiva è trasformata in forma attiva dalla tripsina
- Si lega a livello dell' interfaccia  $H_2O$ -lipidi e fissa la lipasi pancreatica

# Micelle miste



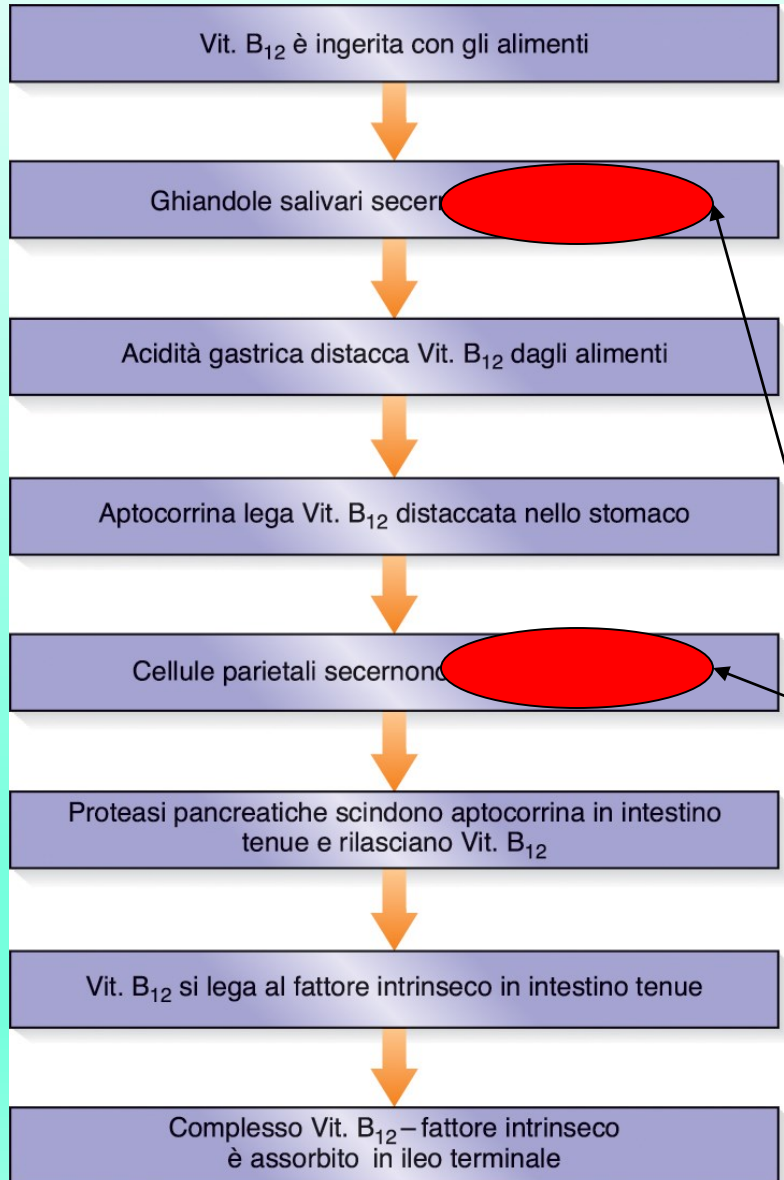
- Gli aa.gg. e i monogliceridi possono essere mantenuti in soluzione ad alte concentrazioni, dopo l'azione della lipasi, se sono incorporati nelle **micelle miste**
- Micelle miste: aggregati di sali biliari, aa.gg., 2-monogliceridi, fosfolipidi, colesterolo, vitamine liposolubili
- I sali biliari anfipatici stabilizzano le micelle.
- Le molecole che compongono le micelle sono in equilibrio dinamico con le molecole libere in soluzione e funzionano come loro serbatoio rimpiazzandole mano a mano che vengono assorbite

# Assorbimento dei lipidi



- **Diffusione passiva**
- aa.gg. a catena **breve e media**: assorbiti direttamente nel sangue portale
- aa.gg. a catena **lunga e i monogliceridi**: risintetizzati a trigliceridi che formano gocce lipidiche alle quali si associano colesterolo riesterificato e fosfolipidi
- A queste gocce sono addizionate **apolipoproteine**; si formano quindi **chilomicroni**
- I chilomicroni sono secreti in vescicole che penetrano nei vasi chiliferi (dotto linfatico)
- I trigliceridi dei chilomicroni sono idrolizzati dalla **lipoproteinchinasi endoteliale** --> aa.gg. si legano all'albumina, fissati e metabolizzati
- Il residuo chilomicronico è captato dagli epatociti e degradato
- Gli enterociti producono anche **VLDLs**

# Assorbimento delle vitamine

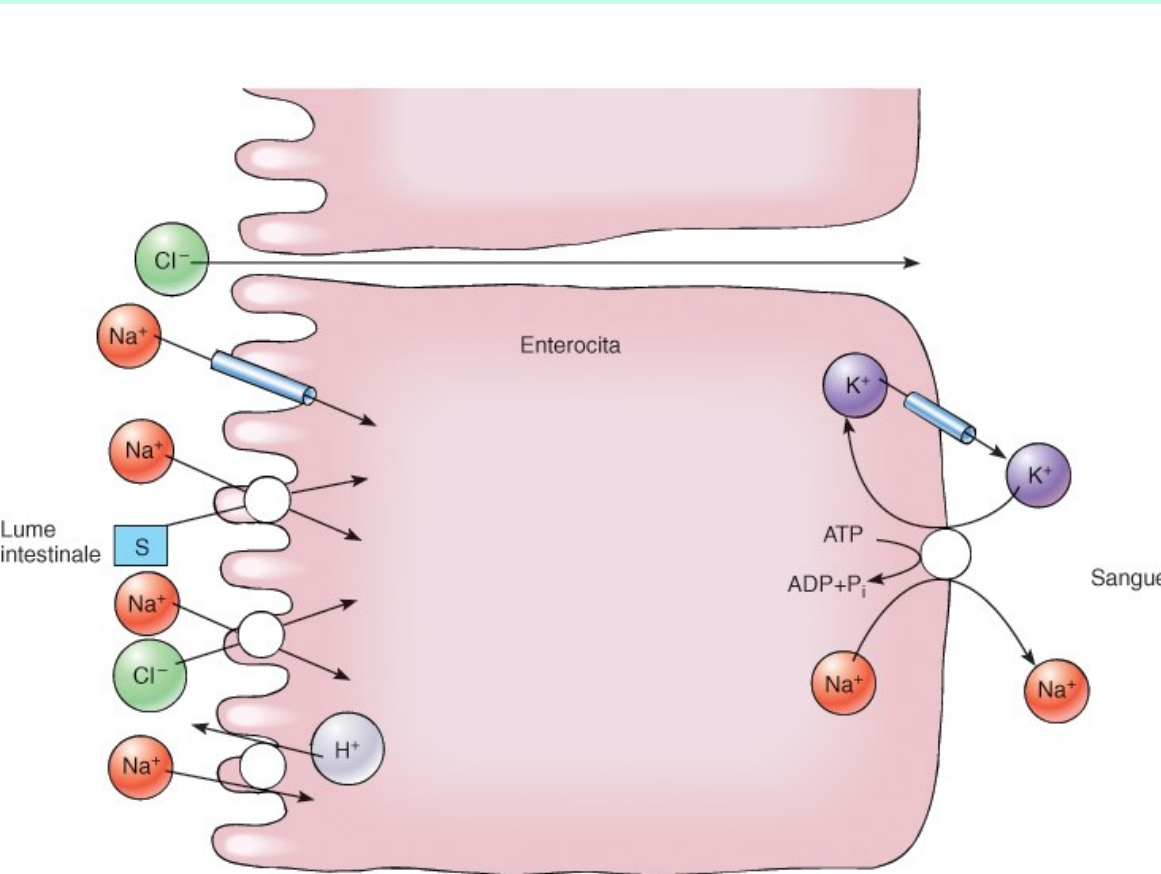


- Vitamine **liposolubili** (A, D, E, K): destino simile ai lipidi
- Vitamine **idrosolubili** (complesso B, acido folico, C): assorbite per diffusione o trasporto attivo
- Vitamina B<sub>12</sub> (**cobalamina**): processo particolarmente complicato e sofisticato
- Nel sangue la vitamina B<sub>12</sub> è legata alla **transcobalamina** che la cede ai tessuti
- E' esclusivamente di **origine animale**
- **Anemia perniciosa**

*glicoproteina*

# Assorbimento di acqua e NaCl

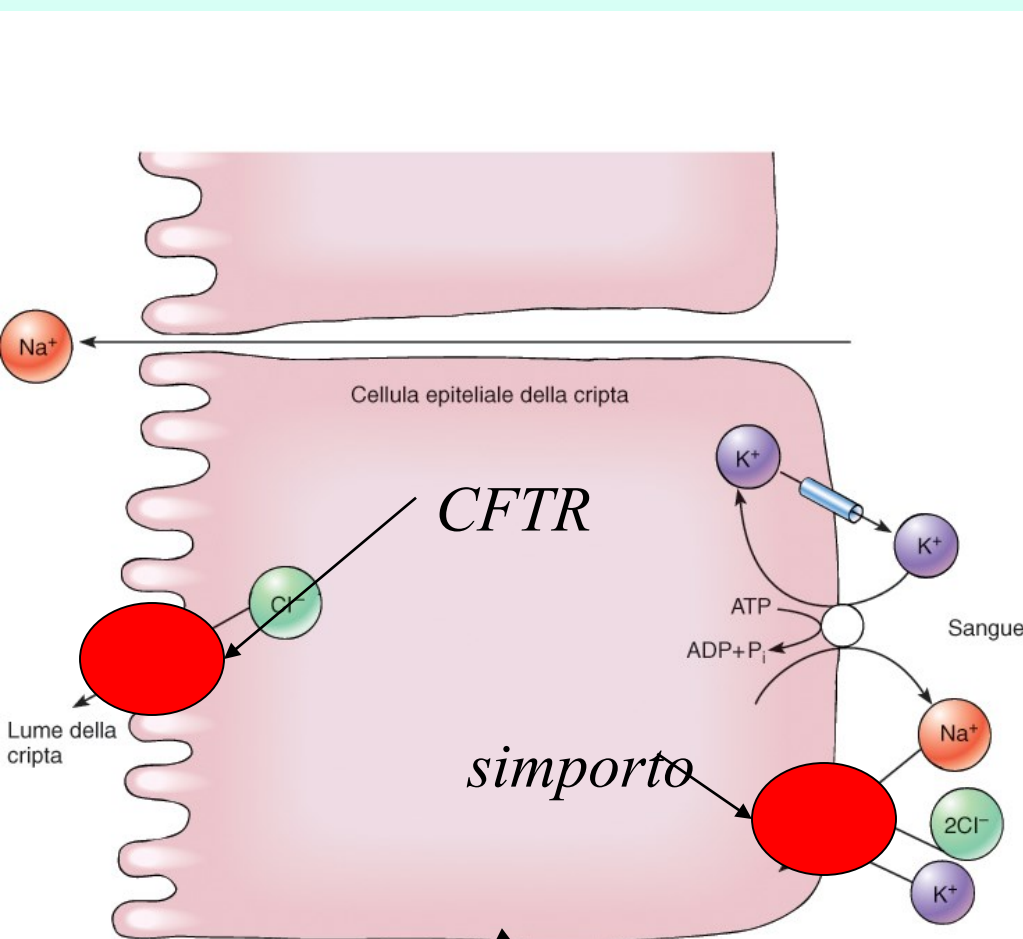
- L'intestino assorbe il 99 % dell'acqua e del NaCl che entrano nel lume



- L'assorbimento del  $\text{Na}^+$  è di primaria importanza; avviene per mezzo di vari meccanismi
- $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi nella membrana basolaterale che mantiene bassa la concentrazione intracellulare di  $\text{Na}^+$
- L' $\text{H}_2\text{O}$  segue passivamente i soluti
- **Intestino tenue:** alta permeabilità a  $\text{H}_2\text{O}$ , ma poco efficiente per riassorbimento di  $\text{Na}^+$ ; giunzioni serrate lasse, retrodiffusione
- **Intestino crasso:** minore permeabilità a  $\text{H}_2\text{O}$ , ma **molto efficiente per riassorbimento** di  $\text{Na}^+$ ; giunzioni serrate salde, no retrodiffusione



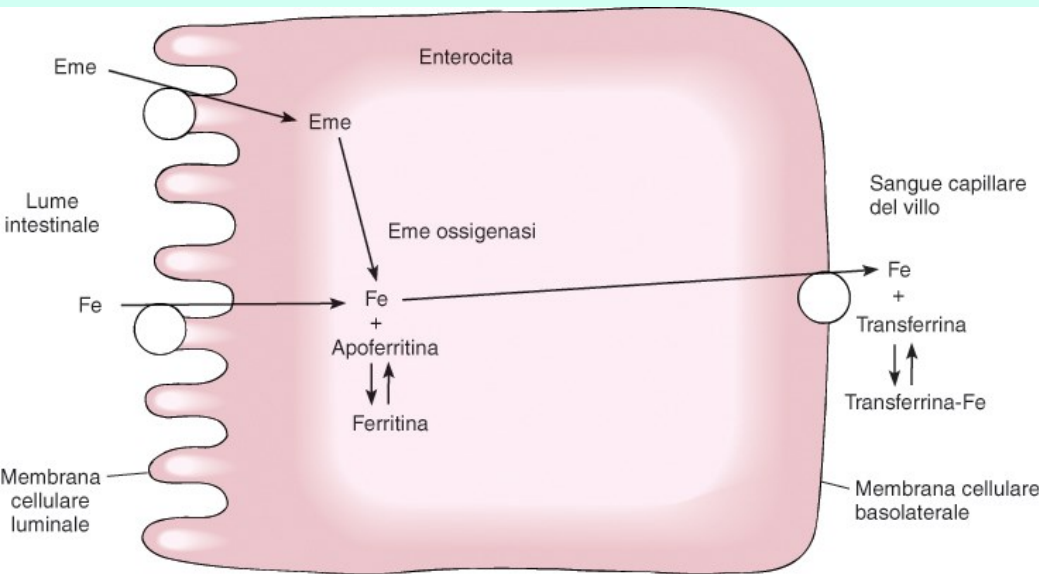
# Secrezione intestinale



- Le cripte intestinali secernono circa 2 L/die di un liquido acquoso isosmotico, alcalino più ricco di HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> che in Cl<sup>-</sup>
- La secrezione è stimolata dalla irritazione meccanica della mucosa e dalla distensione dell' intestino
- Stimolazione parasimpatica aumenta la secrezione
- La secrezione è stimolata da molti ormoni intestinale
- E' inibita dalla stimolazione simpatica



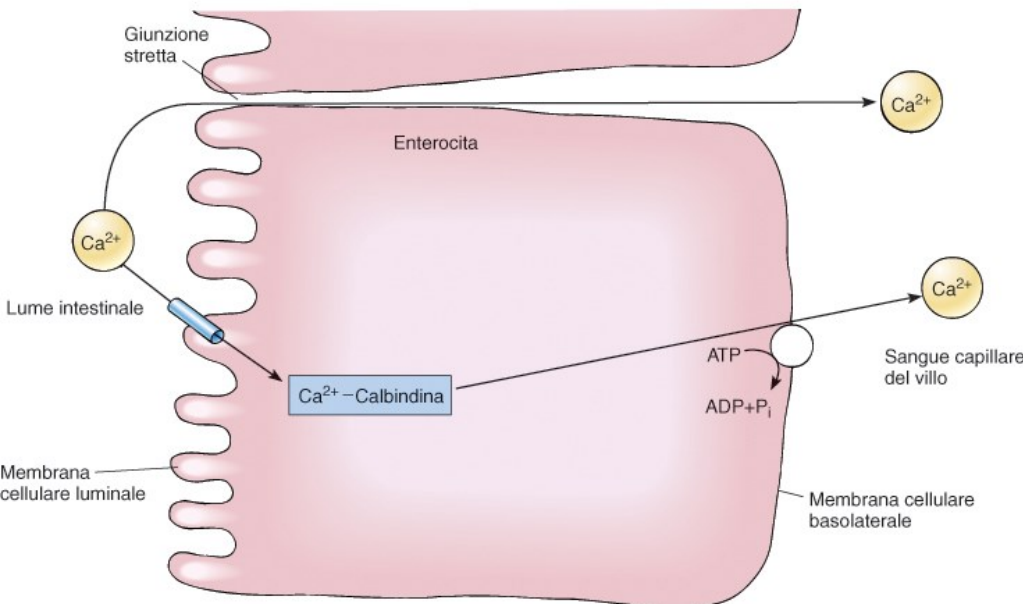
# Assorbimento del ferro



- Assunzione giornaliera: 12-15 mg, di cui solo il 10% solo è assorbito
- L'acidità gastrica è importante per trasformare il ferro ferrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) in ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), più facilmente assorbito
- Nella carne, il ferro è presente sotto forma di **ferroeme** che è trasportato nella cellula con trasporto facilitato
- Il **ferro libero** è assorbito mediante un trasportatore localizzato nell'orletto a spazzola
- La **ferritina** rappresenta la forma di immagazzinamento cellulare del ferro
- L'assorbimento del ferro è controllato in base ai fabbisogno corporei

# Assorbimento del calcio

- Elevata assunzione di  $\text{Ca}^{2+}$  con la dieta: diffusione passiva attraverso le giunzioni serrate (via paracelulare)
- Bassa assunzione di  $\text{Ca}^{2+}$  con la dieta: via transcellulare con meccanismo attivo



- L'ormone **1,25 - diidrossi-vitamina  $\text{D}_3$**  (calcitriolo) aumenta il trasporto transcellulare di calcio: **↑** sintesi di **calbindina**, **↑** attività  **$\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi**.
- Aumenta anche il trasporto per via paracelulare

# Bibliografia

- **Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano, Capitolo 14: Apparato digerente**
- Rhoades R e Pflanzler R. Fisiologia Generale ed Umana, II edizione italiana sulla IV americana, Piccin, Padova
  - **Capitolo 22: Il sistema gastrointestinale**