



Fisiologia della nutrizione umana

Valentino Pennella

FISIOLOGIA
DELLA
NUTRIZIONE

UMANA

**Dott. Valentino
Pennella**

Sommario

1.1 – Concetto di omeostasi

1.2 – Sistemi di controllo dell'omeostasi

1.2.1 – Il sistema di controllo locale

1.2.2 – Il sistema di controllo riflesso

1.3 – Omeostasi non significa equilibrio perfetto

1.4 – Concetto di osmosi e di tonicità

1.4.1 – Osmolarità

1.4.2 – Tonicità

1.4.3 – Differenze tra osmolarità e tonicità

1.5 – Processi di trasporto

1.5.1 – Diffusione

1.5.2 – Trasporto mediato dalle
proteine

1.6 – Il trasporto attraverso gli epitelii

2.1 – Funzioni dell'apparato digerente

2.2 – Anatomia dell'apparato
digerente

2.3 – Anatomia della parete
gastrointestinale

2.3.1 – La mucosa

2.3.2 – La sottomucosa

2.3.3 – Tonaca muscolare

2.3.4 – Tonaca sierosa

2.4 – Motilità

2.5 – Secrezione

2.5.1 – Secrezione acida delle

ghiandole gastriche

2.5.2 – Secrezione di bicarbonato

2.5.3 – Secrezione di cloruro di sodio

2.5.4 – Secrezioni enzimatiche

2.5.5 – Secrezione di muco

2.5.6 – Secrezioni salivari

2.5.7 – Secrezione biliare

2.6 – Digestione e assorbimento dei nutrienti

2.6.1 – Digestione e assorbimento dei carboidrati

2.6.3 – Digestione e assorbimento dei lipidi

2.6.4 – Digestione e assorbimento degli acidi nucleici

2.6.5 – Assorbimento delle vitamine

2.6.5 – Assorbimento dei minerali

2.7 – Meccanismi di controllo dell'apparato digerente

2.7.1 – Riflessi lunghi

2.7.2 – Riflessi corti

2.7.3 – Struttura del SNE

2.7.4 – Peptidi gastrointestinali

2.8 – Funzione d'insieme

2.9 – Sistema immunitario e apparato digerente

2.9.1 – Diarrea

2.9.2 – Vomito

3.1 – Sensazione di sazietà e di appetito

3.2 – Bilancio energetico

3.3 – Calcolo del bilancio energetico

3.3.1 – Il metabolismo basale e fattori

influenzanti

3.4 – Il metabolismo

3.4.1 – Lo stato assimilativo

3.4.2 – Lo stato post-assimilativo

3.5 – Regolazione neuro-endocrina del metabolismo

3.5.1 – Insulina e glucagone

3.5.2 – L'insulina

3.5.3 – Il glucagone

CAPITOLO 1

Omeostasi e processi di membrana

1.1 – Concetto di omeostasi

L'**omeostasi** è la capacità di un organismo di mantenere stabile la propria condizione interna (**ambiente interno**), adattandosi alle perturbazioni, sia interne che esterne, che esso può subire e che potrebbero minacciare il suo corretto funzionamento. Se un organismo non riesce a far fronte ad una perturbazione, l'omeostasi non viene mantenuta e viene, quindi, danneggiata la sua normale funzionalità: la conseguenza di questa situazione è lo sviluppo di una **condizione patologica**, ovvero uno stato di malattia.

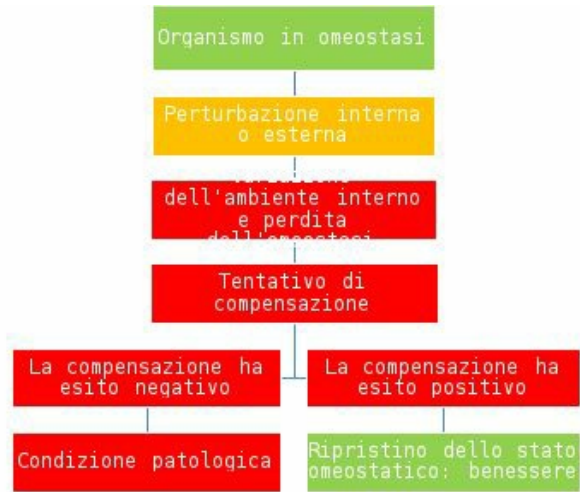


Figura 1 – Schema del processo omeostatico

Il corpo umano è un sistema aperto, poiché è in grado di scambiare calore e materiali con l'ambiente esterno, quindi, per mantenere lo stato di omeostasi, è necessario che la quantità (definita talvolta **carico**) di una determinata

sostanza all'interno dell'organismo rimanga costante, cioè ogni incremento di questa sostanza deve essere compensato da una perdita di uguale quantità. Questo principio è noto come **legge dell'equilibrio di massa** e può essere espresso secondo l'equazione:

$$\text{Quantità totale di una sostanza nell'organismo} = \text{Assunzione esogena} + \text{Produzione endogena} - \text{Escrezione} - \text{Metabolismo}$$

Per mantenere l'equilibrio di massa per una sostanza è necessario che l'organismo svolga delle operazioni per diminuire la concentrazione delle sostanze in eccesso e per fare ciò impiega due strategie principali:

- Tramite il processo di **escrezione**, ovvero il processo che permette l'espulsione di materiale dall'organismo principalmente attraverso urine e feci, ma anche attraverso pelle (tramite la **sudorazione**) e polmoni (come ad esempio l'escrezione della CO_2 prodotta tramite il metabolismo);
- Tramite la **conversione** delle sostanze in eccesso in sostanze differenti e utili per l'organismo. Questo, però, in alcune condizioni, può portare ad una nuova perturbazione nell'equilibrio di massa, che dovrà essere, a sua volta, bilanciato.

1.2 – Sistemi di controllo dell'omeostasi

Per mantenere lo stato di omeostasi, il corpo umano ha messo in atto un sistema di monitoraggio costante di alcuni valori correlati a funzioni fondamentali per l'organismo, come la pressione arteriosa o la concentrazione di glucosio nel sangue. Questi valori devono essere mantenuti all'interno di un intervallo ben definito, affinché l'organismo rimanga in salute e per fare ciò, l'organismo mette in funzione meccanismi fisiologici (**sistemi di controllo**) che sono in grado di mantenere questi valori (definibili **variabili di controllo**) all'interno di uno specifico **intervallo di riferimento**.

Un **sistema di controllo** è composto tra tre componenti essenziali:

1. Un **segnale di ingresso**;
2. Un **centro di controllo** che elabora le informazioni in ingresso e dà l'input per una risposta adeguata;
3. Un **segnale di uscita**, che genera la risposta.

Esistono due principali sistemi di controllo: il **controllo locale** e il **controllo riflesso**.

1.2.1 – Il sistema di controllo locale

Il **sistema di controllo locale** è la forma di controllo più semplice e agisce solamente a livello della cellula e del tessuto. Quando le cellule di un tessuto ricevono il segnale inerente ad una variazione, generano una risposta, generalmente rilasciando una sostanza chimica che ha effetto nella regione circostante (attività **paracrina**) alle cellule che l'hanno rilasciata.

1.2.2 – Il sistema di controllo riflesso

Il **sistema di controllo riflesso** è il sistema di controllo che agisce su lunghe distanze, cioè a livello dell'intero organismo, utilizzando il sistema nervoso, il sistema endocrino o entrambi (che sono i **centri di controllo** o **centri di integrazione** dei mammiferi). Una volta che un segnale di ingresso (una variazione dello stato omeostatico) genera un segnale, questo raggiunge il centro di controllo, il quale, a sua volta, elabora il segnale e genera la risposta più adatta, sotto forma di impulso nervoso o secrezione ormonale, che raggiungerà l'organo bersaglio, riportando il sistema all'equilibrio.

1.3 – Omeostasi non significa equilibrio perfetto

All'interno dell'organismo possiamo ritrovare due grandi compartimenti liquidi: le cellule e la matrice extracellulare. In pratica, i liquidi possono essere confinati o nelle cellule o nel liquido extracellulare (liquido interstiziale e plasma). In questi due compartimenti, la concentrazione totale di soluti è uguale, grazie all'opera dell'acqua che è in grado di muoversi liberamente attraverso le membrane, tramite osmosi, passando dal compartimento con meno concentrazione di soluti, a quello con una concentrazione, diluendolo. Si viene a

generare così un **equilibrio osmotico**.

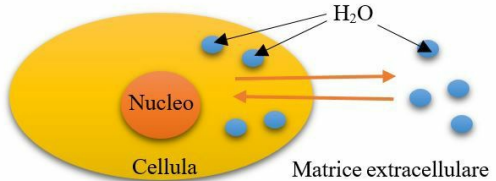
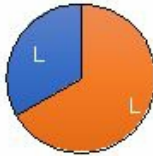


Figura 2 - Equilibrio osmotico

Concentrazione dei liquidi



- Liquido intracellulare
- Liquido extracellulare (liquido interstiziale + plasma)

Figura 3 - Concentrazione dei liquidi nell'organismo di un uomo di 70 Kg

Anche se la concentrazione totale di

soluti è uguale nei due compartimenti, si riscontra una differenza della composizione del totale di questi soluti. Infatti, alcuni soluti possono essere più concentrati nel citosol e meno concentrati nel liquido extracellulare e viceversa. Possiamo quindi affermare che il corpo si trova in uno stato di **squilibrio chimico**.

Ad esempio, gli ioni sodio (Na^+), cloro (Cl^-), calcio (Ca^{2+}) e bicarbonato (HCO_3^-) sono maggiormente concentrati nel liquido extracellulare (gli ioni calcio in realtà, sono presenti nella cellula, ma non nel citosol, bensì all'interno del reticolo endoplasmatico liscio e nei mitocondri, da dove verranno rilasciati all'evenienza), mentre gli ioni potassio

(K⁺) sono più concentrati nel liquido intracellulare. Anche il liquido extracellulare non è in equilibrio: mentre tra liquido interstiziale e plasma, la concentrazione di piccoli soluti è costante (Na⁺, Cl⁻ e HCO₃⁻), poiché riescono ad attraversare tranquillamente l'epitelio endoteliale, la concentrazione di proteine è assai differente, perché queste non sono in grado di attraversare l'epitelio vasale e risultano maggiormente concentrate nel plasma e praticamente assenti nel liquido interstiziale.

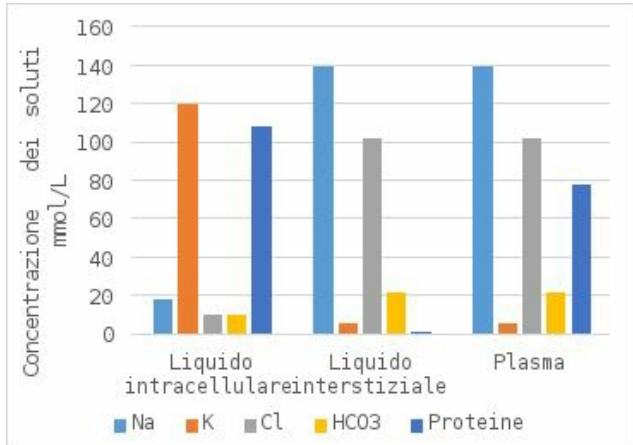


Figura 4 - Concentrazione dei soluti nei compartimenti

Per finire, nonostante l'organismo, nel complesso, risulti essere elettricamente neutro, la cellula risulta essere lievemente carica negativamente, mentre il liquido interstiziale risulta essere carico positivamente: questa condizione

è definita **squilibrio elettrico** e variazioni di tale squilibrio, portano alla generazione di segnali elettrici (come vedremo più avanti).

1.4 – Concetto di osmosi e di tonicità

L'acqua è in grado di muoversi liberamente attraverso le membrane cellulari, sfruttando sia canali ionici riempiti d'acqua che degli speciali canali per l'acqua, formati dalla proteina **acquaporina (AQP)**. L'acqua si muove e si distribuisce tra liquido intracellulare e liquido extracellulare fino a che l'organismo non si trovi in una condizione di equilibrio osmotico.

Tabella 1 - Contenuto, in percentuale di peso, di acqua nell'organismo, in base a sesso ed età (un uomo adulto di 70 Kg, contiene circa 42 litri di acqua)

Età	Maschio	Femmina

Neonato	65%	65%
1-9 anni	62%	62%
10-16 anni	59%	57%
17-39 anni	61%	51%
40-59 anni	55%	47%
60+ anni	52%	46%

Il movimento dell'acqua attraverso una membrana semipermeabile (come la membrana cellulare) è definito **osmosi** e tale movimento viene generato a seguito della formazione di un gradiente di concentrazione: l'acqua si muove da dove vi è una minore concentrazione di soluti, verso ad una zona in cui la concentrazione di soluti è maggiore. In questo modo, l'acqua diluisce la zona con concentrazione maggiore di soluti, portando ad avere una concentrazione

uguale in entrambi i lati della membrana. Appena le concentrazioni si equivalgono, il movimento di acqua cessa. La **pressione osmotica** è la pressione che è necessario esercitare sull'acqua per impedirne il movimento attraverso la membrana e si misura in atmosfere, atm, o in millimetri di mercurio, mmHg.

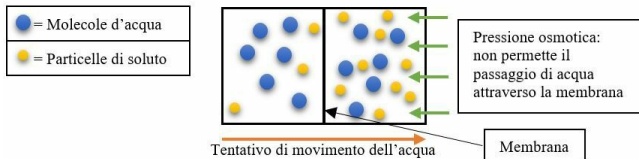


Figura 5 - Movimento osmotico e pressione osmotica

1.4.1 – Osmolarità

Fino ad ora abbiamo parlato di concentrazione dei soluti, espressa come numero di moli di soluto per litro di soluzione (mol/L, cioè la **Molarità M**). Però, il fattore che determina il movimento osmotico dell'acqua non è il numero di molecole presenti nel volume di soluzione, ma il numero di particelle attive osmoticamente (cioè che non sono in grado di attraversare la membrana, generando un gradiente) presenti in esso. In pratica, molte molecole, quando vengono sciolte in una soluzione si dividono in più particelle, quindi, non sempre il numero di molecole che vengono disciolte corrisponde al numero di particelle presenti nella soluzione.

Prendiamo, come esempio, il cloruro di sodio (NaCl): quando viene messa in soluzione, questa singola molecola si divide in due particelle, ovvero gli ioni Na^+ e Cl^- . Per cui, dato che l'acqua segue come gradiente il numero totale di particelle in soluzione e non il numero di molecole (Molarità), introduciamo il concetto di **osmolarità**. Per osmolarità intendiamo il numero di particelle osmoticamente attive per litro di soluzione e si esprime in **osmoli/L** (o **OsM**).

L'osmolarità è una proprietà di qualsiasi soluzione. Due soluzioni differenti possono essere confrontate sulla base della loro osmolarità, quindi, prendendo come riferimento due soluzioni

generiche A e B, possiamo dire che:

1. Le due soluzioni A e B sono **isotoosmotiche** se contengono lo **stesso numero di particelle** (uguale osmolarità);
2. Se la soluzione A presenta **più particelle** rispetto alla soluzione B, allora la soluzione A è **iperosmotica** rispetto alla soluzione B;
3. Di conseguenza, se la soluzione B presenta **meno particelle** rispetto alla soluzione A, allora la soluzione B è **ipoosmotica** rispetto alla soluzione A.

1.4.2 – Tonicità

L'osmolarità ci indica solamente il numero di particelle nella soluzione, ma non come questa soluzione si comporterebbe se venisse a contatto con una membrana semipermeabile, come la membrana plasmatica di una cellula. Per descrivere il movimento dell'acqua attraverso la membrana bisogna conoscere il concetto di **tonicità**.

La tonicità descrive il comportamento di una soluzione (nei confronti di una cellula immersa in essa; in pratica, descrive se tale soluzione è in grado di influenzare il volume di una cellula e in che modo:

1. Se una cellula posta in una

soluzione non modifica il suo volume, allora **la soluzione è isotonica** rispetto alla cellula (la soluzione possiede lo stesso numero di particelle della cellula e l'acqua **non si muove** per osmosi da un lato all'altro);

2. Se una cellula posta in una soluzione acquista volume e si gonfia (in alcune condizioni potrebbe anche andare in contro a lisi), significa che la cellula possiede più particelle rispetto alla soluzione e l'acqua **si muove** per osmosi dalla soluzione alla cellula; in questo caso, si dice che **la soluzione è ipotonica** rispetto alla cellula;

3. Se una cellula posta in una soluzione perde volume e si sgonfia, significa che la cellula possiede meno particelle rispetto alla soluzione e l'acqua si muove per osmosi dalla cellula alla soluzione; in questo caso, si dice che la **soluzione è ipertonica** rispetto alla cellula.

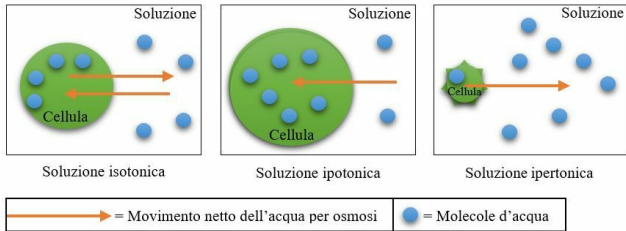


Figura 6 - Tonicità

1.4.3 – Differenze tra osmolarità e tonicità

Comprendere le differenze tra osmolarità e tonicità è fondamentale in ambito clinico per intraprendere una corretta **terapia endovenosa (IV)**.

Mentre l'osmolarità è una misura fisica, ci indica il numero di particelle disciolte in un volume di soluzione e si misura in osmoli/L, la tonicità non è una misura, ma è un termine di paragone tra una soluzione e una cellula immersa in essa. La tonicità descrive come si comporta nei confronti di una cellula immersa in essa (come un eritrocita), mentre l'osmolarità no.

La tonicità non dipende solamente dal

numero di particelle presenti nella soluzione (osmolarità), ma anche dalla loro natura delle stesse. Infatti, le particelle possono essere classificate in **diffusibili**, cioè in grado di attraversare la membrana e di distribuirsi in maniera eguale sia nella soluzione che nella cellula, e in **non diffusibili** (o **indiffusibili**), cioè che non possono attraversare la membrana e si distribuiscono in maniera differente tra cellula e soluzione: sono queste ultime a determinare la tonicità, perché, dato che non possono muoversi, generano un gradiente che può portare l'acqua ad attraversare la membrana per osmosi, mentre le particelle diffusibili possono muoversi liberamente e non generano

gradiente, in quanto si distribuiscono ugualmente ai lati della membrana. Quindi:

1. Se la cellula ha più soluti indiffusibili rispetto alla soluzione, l'acqua tenderà ad entrare nella cellula (dalla soluzione), che si gonfia, e la soluzione è ipotonica rispetto alla cellula;
2. Se la soluzione possiede più soluti indiffusibili rispetto alla cellula, l'acqua uscirà dalla cellula e la soluzione sarà ipertonica;
3. Se le concentrazioni di soluti indiffusibili sono le stesse, allora non vi sarà movimento di acqua e la soluzione sarà isotonica.

Tornando alla terapia endovenosa, la

somministrazione di liquidi tramite questa via dipende da come vogliamo che tali liquidi (e i suoi soluti) si distribuiscano nei tessuti e nelle cellule:

1. Se le cellule risultano essere disidratate, possiamo optare per una soluzione ipotonica, che spinge l'acqua ad entrare nella cellula, come una soluzione salina allo 0,45% (soluzione fisiologica dimezzata)
2. Se vogliamo che i liquidi rimangano nei compartimenti extracellulari, ad esempio per recuperare ad una perdita ematica, dovremo optare per una soluzione isotonica, come una soluzione salina allo 0,9% (soluzione

fisiologica).

Tabella 2 - Soluzioni endovenose più comuni

Soluzione	Altro nome	Tono
Salina 0,9%	Soluzione fisiologica	Iso
Destrosio 5% in salina 0,9%	D5 in fisiologica	Iso
Destrosio 5% in acqua	D5W (W=water)	Ipo
Salina 0,45%	Fisiologica dimezzata	Ipo
Destrosio 5% in salina 0,45%	D5 in fisiologica dimezzata	ipo

1.5 – Processi di trasporto

Il movimento di acqua e soluti tra cellule e i vari compartimenti dell'organismo sono fondamentali per la sua sopravvivenza e il suo corretto funzionamento. Esistono differenti meccanismi tramite cui avvengono questi trasporti: alcuni avvengono spontaneamente e altri hanno bisogno di canali o trasportatori, che possono necessitare o meno di energia, fornita dall'idrolisi dell'ATP.

Mentre all'interno di uno stesso compartimento il movimento delle sostanze avviene liberamente, nel passaggio tra compartimento extracellulare e quello intracellulare si

interpone la membrana citoplasmatica, che funziona da filtro: tali membrane sono definite **selettivamente permeabili**, in quanto permettono il passaggio solo di alcune sostanze, mentre lo impediscono ad altre.

Alcune molecole, come ossigeno, anidride carbonica e lipidi, si possono muovere agevolmente attraverso le membrane, mentre ioni, molecole polari e molecole grandi (ad esempio le proteine) penetrano con difficoltà nella cellula o non vi entrano affatto. Questo è determinato dalle due principali proprietà che una molecola possiede per penetrare in una cellula: le **dimensioni** e la **lipofilicità**. Infatti, molecole molto piccole e liposolubili possono

attraversare liberamente la membrana citoplasmatica, mentre quelle grandi e lipofobiche non possono e necessitano di trasportatori specifici o dell'impiego di vescicole, nel caso di molecole particolarmente grandi.

1.5.1 – Diffusione

La **diffusione** consiste nel movimento di molecole, attraverso una membrana, da un'area in cui la loro concentrazione è più alta verso una zona in cui la loro concentrazione è più bassa, fino a raggiungere un equilibrio (finché ciò non si realizza, continua il movimento di molecole attraverso la membrana).

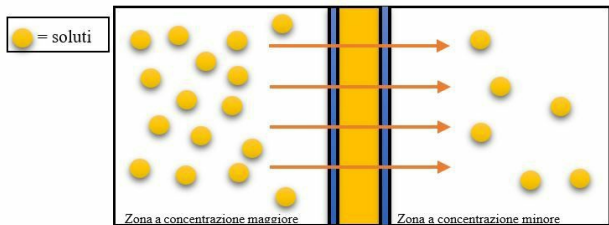


Figura 7 - Processo di diffusione attraverso una membrana

La diffusione è un **processo passivo**, cioè non richiede nessuna fonte di

energia supplementare e il movimento è determinato dal **gradiente di concentrazione** e dalla tendenza delle sostanze di muoversi da una zona in cui è più concentrata verso una zona in cui è meno concentrata (si definisce come **movimento secondo gradiente di concentrazione**; gli ioni si muovono, invece, secondo **gradiente elettrochimico**, cioè seguono le cariche opposte, attrazione, e si allontanano da quelle uguali, repulsione). Il processo di diffusione è influenzato dalla temperatura (più è alta, più veloce avviene il movimento, perché le particelle sono in uno stato di agitazione maggiore) e dalle dimensioni e peso molecolare delle molecole (più sono

grandi e pesanti, più sarà lento il processo).

Solo le molecole molto piccole (come O_2 e CO_2) e le sostanze lipofile possono attraversare liberamente la membrana cellulare, in un processo noto come **diffusione semplice** (non sempre, perché le molecole lipidiche molto grandi possono necessitare comunque di un trasportatore. Per acqua, ioni e altre molecole idrosolubili (quindi lipofobiche) sono necessari canali e trasportatori appositi.

$$\text{Permeabilità della membrana} = \frac{\text{Solubilità nei lipidi}}{\text{Dimensioni della molecola}}$$

Equazione 1 - Equazione di permeabilità della membrana per una molecola

La diffusione semplice è il metodo più

semplice tramite cui una molecola può attraversare la membrana e il **tasso di diffusione** (cioè il numero di molecole che si diffondono nell'unità di tempo) è direttamente proporzionale all'area di superficie della membrana che prendiamo in considerazione (più è ampia, maggiore sarà il tasso di diffusione). Matematicamente il tasso di diffusione può essere espresso tramite **la legge di Fick della diffusione**:

$$\text{Tasso di diffusione} = \text{Area superficie} \times \text{Gradiente di concentrazione} \times \text{Permeabilità della membrana}$$

Equazione 2 - Legge di Fick sulla diffusione

1.5.2 – Trasporto mediato dalle proteine

Come visto, il trasporto tramite diffusione semplice è relegato solo per molecole lipofile o molto piccole; per tutte le altre (la maggior parte dei soluti) il passaggio attraverso la membrana è mediato da strutture proteiche e prende il nome di **trasporto mediato**. Se questo trasporto non richiede energia, le molecole si muovono seguendo il proprio gradiente di concentrazione e tale movimento termina con il raggiungimento di un equilibrio, siamo in presenza di un trasporto mediato noto come **diffusione facilitata** o **trasporto passivo** (differisce dalla diffusione semplice perché utilizza un trasportatore

proteico che ne “facilita” l’azione). Se il trasporto richiede energia (ATP) e il movimento dei soluti avviene contro gradiente, allora siamo in presenza di un **trasporto attivo**.

Le proteine che permettono il passaggio di molecole attraverso la membrana plasmatica sono definite **trasportatori** e ne esistono tre classi principali:

1. Le **proteine canale**, che formano canali pieni d’acqua attraverso cui le molecole possono passare dall’ambiente extracellulare alla cellula e viceversa;
2. Le **proteine carrier**, che legano blandamente i substrati da trasportare da un lato della membrana, per poi liberarli dal

lato opposto;

3. **L e proteine recettoriali che mediano il trasporto vescicolare**, cioè mediano i processi di esocitosi e di endocitosi.

1.5.2.1 – Le proteine canale

L e proteine canale sono strutture formate da componenti proteiche che si organizzano in modo tale da delimitare un canale centrale, o poro, attraverso cui possono passare le molecole.

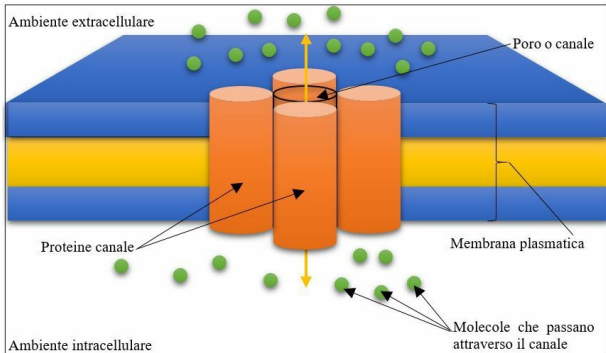


Figura 8 - Trasporto tramite proteine canale

Il passaggio attraverso questi canali è limitato principalmente ad acqua (i cui canali sono formati da proteine chiamate **acquaporine**) e ioni (canali ionici).

I **canali ionici** possono essere specifici per un singolo ione (ad esempio solo Na^+) o permettere il passaggio a ioni con carica uguale o carica simile. A generare la selettività dei canali, oltre

che al diametro del poro centrale, è la carica degli amminoacidi che si affacciano al suo interno: se questi sono carichi positivamente, le cariche negative possono passare attraverso al canale ionico, mentre gli ioni positivi vengono respinti; viceversa, se gli amminoacidi che sono presenti nel canale sono a carica negativa, gli ioni negativi vengono respinti, mentre i positivi vengono fatti passare.

Mentre alcuni canali rimangono sempre aperti (Figura 8), molti altri presentano dei sistemi di chiusura e apertura, o **cancelli**, che ne regolano l'attività. Possiamo distinguere due categorie di canali dotati del sistema di chiusura e apertura:

1. I **canali aperti**, il cui cancello rimane aperto per la maggior parte del tempo, ma può essere chiuso a seguito di uno stimolo o di una variazione dell'omeostasi cellulare;
2. I **canali controllati** (o **chiusi**), il cui cancello rimane chiuso per la maggior parte del tempo, regolando il passaggio di ioni tra l'interno della cellula e l'ambiente extracellulare, al momento della sua apertura.

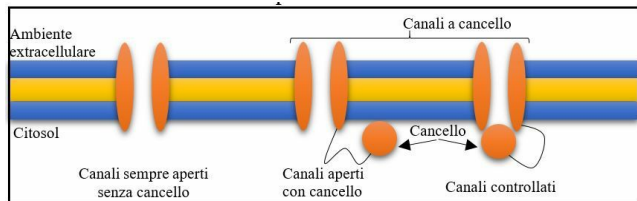


Figura 9 - Principali tipi di canali ionici

Infine, in base al meccanismo che ne regola l'apertura, o la chiusura, possiamo distinguere:

1. **Canali chemio-dipendenti**, i cui canali sono regolati da messaggeri chimici di natura intracellulare e extracellulare;
2. **Canali voltaggio-dipendenti**, i cui canali si aprono o si chiudono a seguito di una variazione del potenziale elettrico della cellula;
3. **Canali meccano-dipendenti**, i cui canali sono regolati da forze meccaniche, come aumento della temperatura o della pressione arteriosa.

1.5.2.2 – Proteine carrier

L e **proteine carrier**, o **proteine trasportatrici**, sono in grado di legare substrati specifici e, attraverso cambiamenti conformazionali, di trasportarli dall'altro capo della membrana. Possono trasportare piccole molecole organiche (come glucosio e amminoacidi) oltre che alcuni ioni (alcuni ioni possono essere trasportati sia tramite canali, che tramite carrier). I carrier si dividono in:

1. **Carrier uniporto**, se possono trasportare un solo tipo di molecola o ione per volta, come ad esempio i trasportatori **GLUT** per il glucosio;
2. **Carrier cotrasportatori**, cioè in grado di spostare più tipi di

molecole o ioni per volta. A loro volta, si dividono in:

1. **Carrier simporto**, se le molecole o ioni trasportati vanno tutti nella stessa direzione, come i trasportatori **SGLT**, che cotrasportano glucosio e ioni Na^+ ;
2. **Carrier antiporto**, se le molecole o ioni trasportati si muovono in direzioni opposte, come la **pompa sodio-potassio** (**Na^+ - K^+ -ATPasi**).

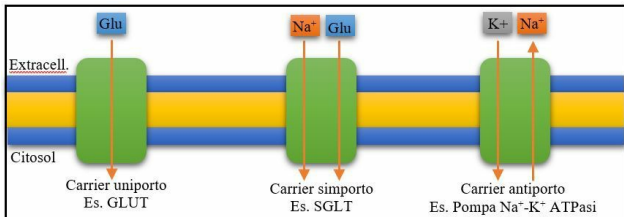


Figura 10 - Tipologie di carrier

Una importante differenza tra le proteine canale e i carrier sta nel fatto che un carrier, mentre trasporta una molecola o ione, non aprono mai uno spazio continuo tra citosol e ambiente extracellulare, come avviene nei canali. Questo perché i carrier per effettuare il trasporto, prima si aprono su di un versante della membrano, legano la molecola o ione, si chiudono e si riaprono nel versante opposto, senza mai creare un collegamento diretto tra i due compartimenti. Questa caratteristica è molto importante, perché permette ai carrier di spostare sostanze, senza generare la fuoriuscita di altre molecole. I carrier possono trasportare molecole o

ioni in una sola direzione o in entrambe le direzioni, ad esempio, il trasportatore GLUT può operare in entrambi i sensi, mentre la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$, porta sempre il sodio fuori dalla cellula e il potassio dentro.

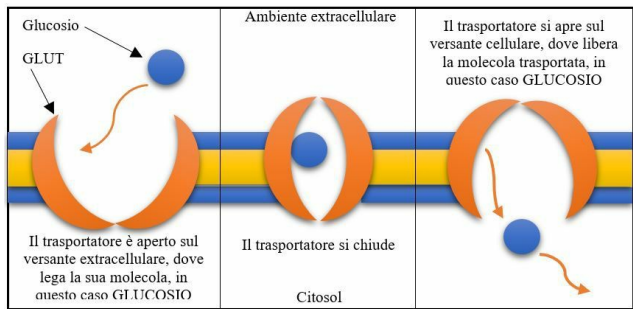


Figura 11 - Esempio di trasportatore: carrier uniporto GLUT per il glucosio

Il movimento mediato dai carrier avviene come mostrato nella figura 11, qui sopra: all'inizio, la proteina

trasportatrice è aperta solo su di un lato della membrana (nell'esempio nel versante extracellulare), successivamente, quando la molecola da trasportare (nel nostro caso il glucosio) lega il trasportatore, genera in esso cambiamenti conformazionali tali che lo portano dapprima a chiudersi, per poi riaprirsi sul versante opposto della membrana (nel nostro caso il versante citoplasmatico), liberando la molecola trasportata. Come si vede, non vi è mai contatto diretto tra i due compartimenti.

1.5.2.3 – Diffusione facilitata

La diffusione facilitata utilizza trasportatori con funzionamento del tutto simile a quello visto precedentemente (figura 11). Come per la diffusione

semplice, anche il movimento delle molecole attraverso la diffusione facilitata avviene secondo gradiente di concentrazione, senza richiesta di energia supplementare: il soluto si sposta dalla zona a maggiore concentrazione verso quella a minore concentrazione, fino ad eguagliare la concentrazione ad entrambi i lati della membrana cellulare.

I principali esempi di molecole trasportate tramite questo metodo sono gli amminoacidi e i monosaccaridi, come il glucosio. Come abbiamo già visto, i **trasportatori GLUT** trasportano il glucosio (e altri monosaccaridi esosi) attraverso le membrane. Il trasporto di glucosio avviene fino a quando la sua

concentrazione nell'ambiente extracellulare non eguaglia quella dell'ambiente cellulare. Verrebbe quindi da pensare che la concentrazione di glucosio nel sangue sia uguale a quella intercellulare, ma così, ovviamente, non è. Questo perché le cellule attuano meccanismi tali da ridurre la concentrazione delle molecole al loro interno, favorendo l'ingresso di ulteriori quantità di soluto. Le cellule, ad esempio, tramite la **esochinasi** (o **glucochinasi** nel fegato) fosforillano il glucosio a **glucosio-6-fosfato** (G-6-P), non appena questo entra nella cellula: questa fosforillazione impedisce al G-6-P di utilizzare i GLUT (che sono altamente specifici) e, inoltre, mantiene

basse le concentrazioni di glucosio nella cellula, favorendo l'ingresso di altre molecole. Ciò è importante, ad esempio, dopo un pasto, quando il glucosio nel sangue è elevato e deve rapidamente essere introdotto nelle cellule. Il G-6-P, a questo punto, può essere indirizzato alla **glicolisi**, per ricavare energia sotto forma di ATP, oppure alla **glicogenosintesi**, per essere immagazzinato come **glicogeno**, che verrà utilizzato quando i livelli di glucosio nel sangue saranno bassi.

1.5.2.4 – Il trasporto attivo

Il **trasporto attivo** è quel processo che muove le molecole attraverso una membrana **contro il loro gradiente di concentrazione**, cioè i soluti si

muovono da dove sono meno concentrati, verso dove sono più concentrati. Quindi, questi trasportatori generano uno squilibrio, marcando ulteriormente una differenza di concentrazione (e di potenziale).

Ovviamente, il trasporto di una sostanza contro il suo gradiente di concentrazione, richiede energia, che deriva direttamente o indirettamente dall'ATP.

In base al fatto che utilizzino direttamente l'ATP o indirettamente, il trasporto attivo può essere suddiviso in:

1. **Trasporto attivo primario**, che utilizza direttamente l'ATP come fonte di energia. Prendiamo ad

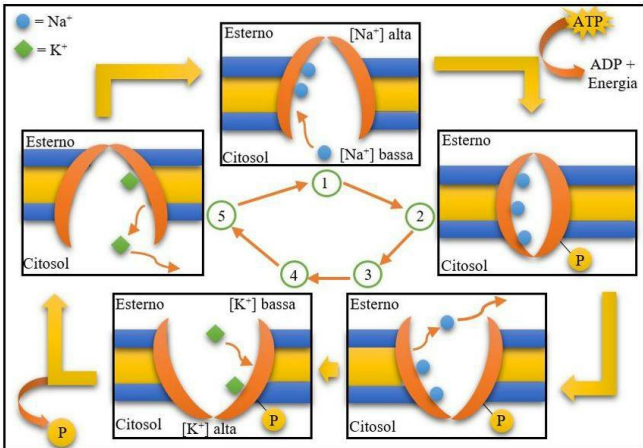
esempio la **pompa-Na⁺-K⁺**
(definita anche **pompa-Na⁺-K⁺-ATPasi**, il suffisso -asi viene utilizzato per indicare che viene consumato ATP): questa proteina ha il compito pompare al di fuori della cellula 3 Na⁺ e, contemporaneamente, di far entrare 2 K⁺ all'interno della stessa cellula. Questa funzione è fondamentale per mantenere elevate e costanti le concentrazioni di Na⁺ fuori dalla cellula e di K⁺ all'interno. Come vedremo, l'organismo sfrutta questo squilibrio chimico per svolgere numerose funzioni, per questo la pompa sodio-potassio risulta

fondamentale (in alcune cellule, fino al 30% dell'ATP totale viene destinato a questa funzione);

2. **Trasporto attivo secondario**, il quale utilizza il gradiente creato da un trasportatore primario, quindi, utilizza indirettamente l'ATP. Come esempio, prendiamo il trasportatore **SGLT**, che sfrutta il naturale tentativo dello ione Na^+ di rientrare nella cellula, per accoppiare il passaggio di una molecola di glucosio. In breve, il trasportatore SGLT, prima a riposo, a seguito del legame nel versante extracellulare di uno ione Na^+ subisce un cambiamento conformazionale, che lo rende

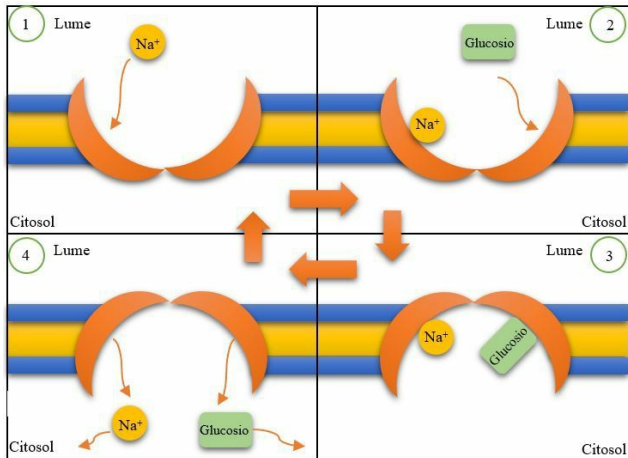
affine al glucosio che, quindi, può legarsi nel suo sito attivo. Quando anche il glucosio si lega, avviene un nuovo cambiamento conformazionale, che porta il trasportatore prima a chiudersi sul versante extracellulare, per poi aprirsi sul versante citoplasmatico. A questo punto, lo ione Na^+ viene rilasciato, a causa della bassa concentrazione interna di tale ione, e ciò determina la diminuzione dell'affinità per il glucosio, che viene rilasciato all'interno della cellula. Infine, il trasportatore SGLT senza più ligandi, torna alla sua conformazione di partenza, cioè aperto sul versante

extracellulare. Questo trasportatore sfrutta il gradiente Na^+ generato dalla pompa- Na^+ - K^+ -ATPasi, lavorando, quindi, di concerto. I trasportatori SGLT sono trasportatori speciali che le cellule utilizzano per trasportare il glucosio all'interno della cellula (trasporto a senso unico) e sono presenti solamente su alcune cellule epiteliali: sono particolarmente rappresentati nella superficie apicale del versante luminale delle cellule intestinali e renali e servono per trasportare il glucosio dal lume alla cellula, impedendo il ritorno.



1. Tre ioni Na^+ legano la pompa Na^+-K^+ sul versante citoplasmatico;
2. Si genera un cambiamento conformazionale che porta alla fosforillazione della pompa (ATP), determinando la chiusura sul versante citoplasmatico;
3. Il cambiamento conformazionale porta il trasportatore ad aprirsi sul versante extracellulare, rilasciando i tre ioni sodio;
4. La perdita di sodio favorisce il legame di due ioni K^+ sul versante extracellulare;
5. Questo legame porta alla defosforillazione della pompa, che si chiude, per poi riaprirsi nel versante intracellulare, dove rilascia i due ioni potassio.

Figura 12 - Funzionamento della Pompa-Sodio-Potassio



1. Lo ione Na^+ (precedentemente pompato nel lume dalla $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$) si lega al carrier SGLT dal versante extracellulare (lume);
2. Il legame genera un sito ad alta affinità per il glucosio, che si lega al carrier;
3. Il legame del glucosio genera un cambiamento conformazionale che porta il carrier ad aprirsi sul versante citoplasmatico;
4. Questo cambiamento porta al rilascio dello ione Na^+ nel citosol, riducendo l'affinità del carrier per il glucosio, che viene anch'esso rilasciato. A questo punto, il carrier torna nel suo stato conformazionale di partenza (punto 1).

Figura 13 - Funzionamento del carrier SGLT delle cellule intestinali o renali

Per concludere il discorso sul trasporto mediato da carrier (sia attivo che passivo), faremo un punto su quelle che

sono le proprietà fondamentali di questi processi. Tali proprietà sono:

1. **Specificità**, cioè la capacità di un trasportatore di trasportare solo una molecola (o ione) o un gruppo di molecole strutturalmente molto simili tra loro. Ad esempio, il trasportatore GLUT è in grado di trasportare il glucosio e altri monosaccaridi esosi, come mannosio, galattosio e fruttosio (esistono 12 trasportatori GLUT, i più importanti sono: GLUT1, presente in quasi tutte le cellule dell'organismo, GLUT2, presenti in reni, fegato e epitelio intestinale, GLUT3, presente nei neuroni, GLUT4, trasportatore insulino-

dipendente presente nel muscolo scheletrico, e il GLUT5, che è il trasportatore del fruttosio a livello intestinale);

2. **Competizione.** Dato che molti trasportatori possono spostare gruppi simili di molecole, si viene a generare una competizione per i siti attivi del carrier, che porta ad un rallentamento della velocità totale di trasporto;

3. **Saturazione.** La velocità di operazione del sistema di trasporto in una cellula dipende sia dalla concentrazione del substrato, sia dal numero di carrier disponibili (quindi dal numero di siti attivi). Al crescere della concentrazione

del substrato, cresce la velocità di trasporto, fino a raggiungere una velocità massima, determinata dal fatto che i siti attivi dei carrier non sono infiniti e possono essere saturati completamente. Quando tutti i carrier sono saturati, bisogna attendere che almeno uno si liberi per legare ulteriore substrato, indifferentemente dalla concentrazione di quest'ultimo;

Velocità Max

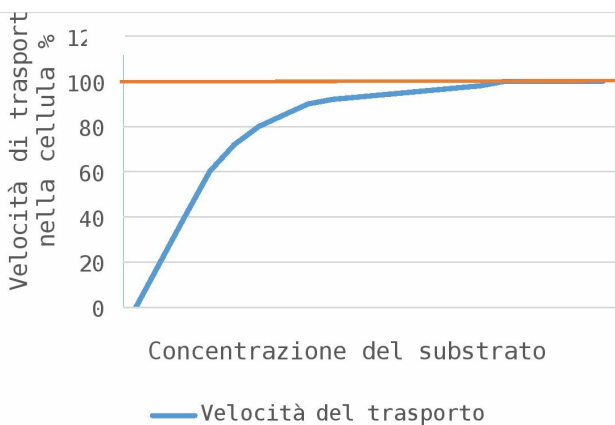


Figura 14 - Grafico della velocità massimo del trasporto in base alla concentrazione di substrato

1.5.2.5 – Trasporto vescicolare

Questo metodo viene utilizzato per trasportare grosse macromolecole o un grande numero di molecole, attraverso la membrana (anche la **fagocitosi** operata da macrofagi e neutrofili si avvale dello stesso sistema, ma con

alcune differenze).

L'**endocitosi** è il principale processo di internalizzazione di macromolecole provenienti dall'ambiente extracellulare. Mentre la fagocitosi è mediata dall'actina, che forma delle protuberanze verso l'esterno per "avvolgere" il batterio e rinchiuderlo in una vescicola, l'endocitosi è mediata da un sistema recettoriale posto sulla superficie della membrana cellulare, che porta alla formazione di una fossetta (e non delle protuberanze). L'endocitosi è un processo che richiede molta energia (fornita dall'ATP). Una variante della endocitosi è la **pinocitosi**, ovvero un processo in cui una fossetta raccoglie numerose particelle provenienti

dall'ambiente extracellulare, assieme al liquido extracellulare, senza alcuna selezione, quindi in maniera aspecifica.

L'**endocitosi mediata da recettore** è un processo che come sede ha, appunto, le fossette che si vengono a formare sulla superficie esterna della membrana plasmatica, dove sono presenti le proteine recettoriali che mediano il processo. Queste fossette vengono definite **fossette rivestite** poiché ricche di proteine che ne rivestono la membrana plasmatica. La principale proteina che riveste le fossette è la **clatrina** (fossette rivestite da clatrina).

Riassumendo le tappe principali dell'endocitosi mediata da recettori:

1. Il ligando si lega al recettore presente sulla membrana;
2. Il complesso recettore-ligando, che si è venuto a formare, migra lungo la membrana, fino a entrare nelle fossette rivestite di clatrina;
3. L'interazione tra il complesso recettore-ligando e le molecole di clatrina dà inizio al processo di endocitosi, che porta alla formazione di una vescicola che migra nel citoplasma;
4. Nel citosol, la vescicola perde le molecole di clatrina, che tornano sulla membrana a formare un'altra fossetta rivestita;
5. A seguire, i recettori si dissociano dal ligando e la vescicola si divide

in due parti: una vescicola contenente i recettori e una vescicola contenente i ligandi (**endosoma**);

6. L'endosoma sarà direzionato verso i lisosomi o verso l'apparato del Golgi, dove i ligandi verranno degradati o trasformati;
7. La vescicola contenente i recettori si fonde con la membrana (riciclaggio di membrana – la membrana viene mantenuta) e i recettori vengono di nuovo esposti nel versante extracellulare, dove potranno legare nuovamente un ligando.

Il punto 7 descrive anche quello che è il processo di **esocitosi**, ovvero il

processo tramite cui, la cellula, con l'impiego di vescicole, rilascia materiale verso l'esterno una volta che le vescicole si fondono con la membrana e si aprono nel versante extracellulare. L'endocitosi mediata da recettori è impiegata per il trasporto nella cellula di numerose sostanze, come **ormoni proteici, fattori di crescita, anticorpi e proteine plasmatiche che trasportano il ferro.**

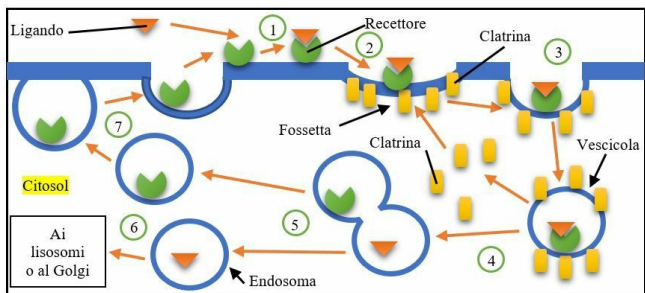


Figura 15 - Endocitosi mediata da recettori (i numeri corrispondono alle tappe descritte poco sopra)

1.6 – Il trasporto attraverso gli epitelii

Tutte le molecole che entrano o escono dal nostro corpo, devono attraversare uno strato di **cellule epiteliali**. Tali cellule sono tenute unite da **giunzioni strette** e **giunzioni aderenti**, che impediscono il passaggio della maggior parte delle molecole e ioni nello spazio tra le cellule (in pratica solo l'acqua può attraversare le giunzioni), obbligandole a passare attraverso le cellule epiteliali per poter entrare o uscire dall'organismo (**trasporto transepiteliale**). La superficie apicale (cioè la superficie che si interfaccia con l'ambiente esterno) delle cellule

epiteliali è provvista di **microvilli**, che aumentano la superficie di scambio della cellula.

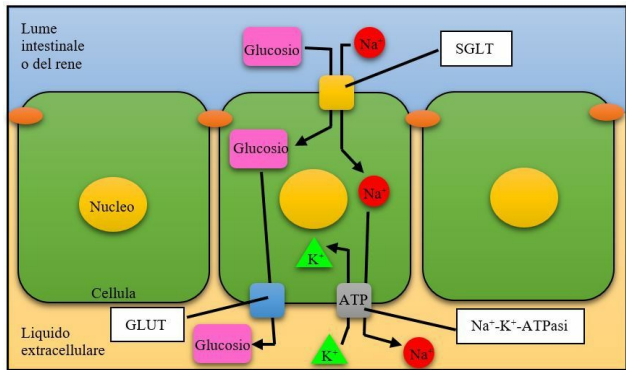


Figura 16 - Esempio di trasporto transepiteliale: trasporto del glucosio

La **transcitosi**, invece, consiste nel trasporto di materiale proveniente da un compartimento, attraverso una cellula, diretto ad un altro, attraverso la formazione di vescicole che raccolgono

materiali di grosse dimensioni. Prendiamo come esempio il trasporto delle proteine plasmatiche: queste sono troppo grandi per attraversare l'endotelio capillare e raggiungere il liquido interstiziale dei tessuti post-capillari. Quindi l'endotelio del capillare, tramite un processo di endocitosi, raccoglie dal plasma le proteine plasmatiche e le racchiude in vescicole che attraversano tutto il citoplasma, per poi riaprirsi sul versante opposto, cioè tra gli interstizi cellulari. Tramite questo meccanismo, i neonati sono in grado di assorbire gli anticorpi del latte materno.

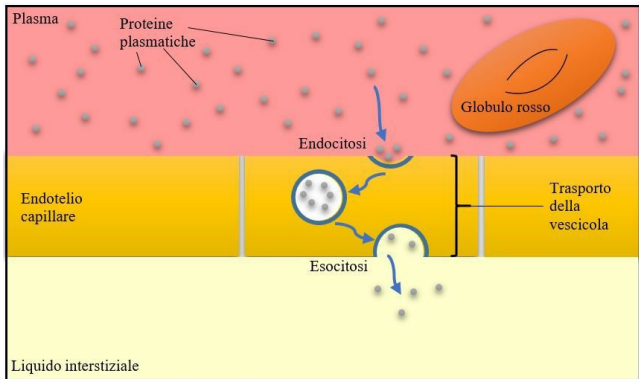


Figura 17 - Esempio di transcitosi

CAPITOLO 2

Fisiologia dell'apparato digerente

2.1 – Funzioni dell'apparato digerente

L'apparato digerente può essere immaginato come un lungo tubo, il **tubo digerente**, che parte dall'apertura all'estremità del cavo orale e termina con l'apertura anale, a cui sono collegate numerose strutture ghiandolari.

Le funzioni principali dell'apparato digerente sono quattro e sono:

1. **Digestione**, cioè la frammentazione degli alimenti tramite processi chimici e meccanici, in modo tale da ridurli a molecole che siano in grado di essere assorbite dall'organismo;

2. **L'assorbimento** è il passaggio delle molecole digerite, acqua e ioni dal lume dell'intestino al liquido extracellulare, passando attraverso l'epitelio intestinale;
3. **Motilità**, ovvero la capacità del tratto digerente di far muovere gli alimenti digeriti lungo il tubo digerente, grazie a processi di contrazione muscolare;
4. **Secrezione**, cioè il rilascio da parte dell'organismo di acqua, ioni, enzimi, ecc., nel lume intestinale.

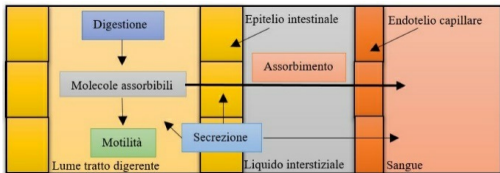


Figura 18 - Processi fondamentali dell'apparato digerente

dell'apparato digerente

L'apparato digerente inizia con il **cavo orale**, formato da bocca e faringe. Questa porzione del tubo digerente ha il compito di ricevere il cibo dall'ambiente esterno e di cominciare le prime fasi della digestione, tramite la **masticazione** e tramite le **secrezioni salivari**.

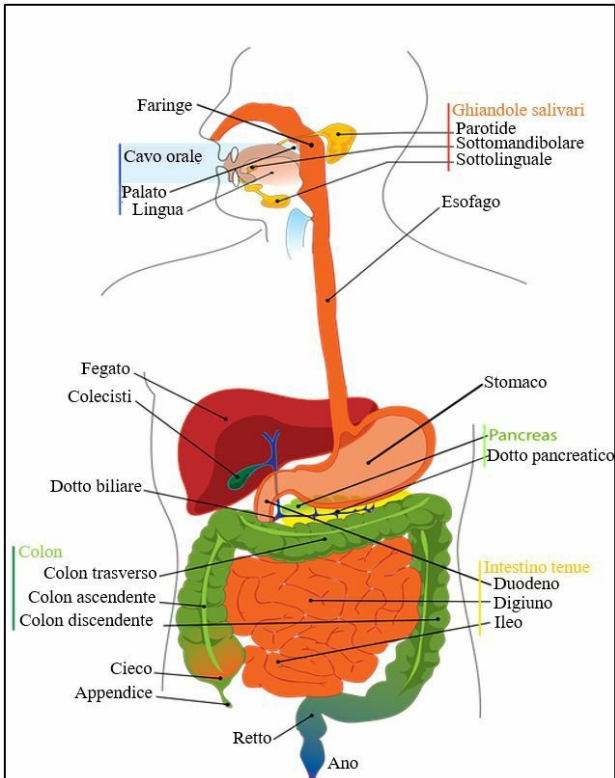


Figura 19 - L'apparato digerente

Le ghiandole salivari maggiori, i cui dotti escretori si aprono nel cavo orale, sono rappresentate da tre coppie di ghiandole: le **ghiandole sottolinguali** (poste ai lati della base della lingua), le **ghiandole sottomandibolari** (poste sotto la mandibola) e le **ghiandole parotidi** (poste a livello dell'articolazione mandibolare, sotto l'orecchio). Il cibo sminuzzato tramite la masticazione e impastato dalle secrezioni salivari (che contengono **ptialina**, una amilasi), prende il nome di **bolo alimentare**.

Il bolo alimentare, una volta ingerito, attraversa l'**esofago**, il canale muscolare che attraversa gola e torace, per terminare, al di sotto del diaframma, nello stomaco.

Lo **stomaco** è un organo muscolare, sacciforme ed espansibile, la cui forma a riposo ricorda vagamente un fagiolo. Questa sacca può accogliere, alla sua massima estensione, un volume di cibo e liquidi pari a circa 2 litri.

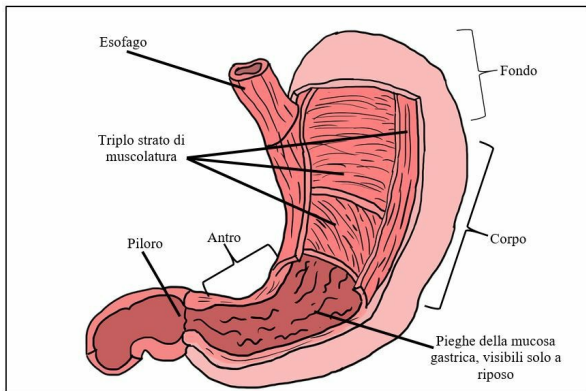


Figura 20 - Anatomia essenziale dello stomaco

La **tonaca muscolare** presenta una struttura particolare: mentre il resto del

tratto digerente si presenta sotto forma di un doppio strato muscolare (uno longitudinale e uno circolare), lo stomaco possiede uno strato aggiuntivo, lo **strato obliquo**. Questa muscolatura supplementare lo rende in grado di resistere al processo di espansione delle sue pareti dopo un pasto e di rimescolare con efficienza il bolo alimentare proveniente dall'esofago per permettere una migliore digestione.

Lo stomaco può essere suddiviso in tre zone (figura 20): il **fondo**, posto in alto, il **corpo**, nella porzione centrale, e l'**antro** posto in basso, nella regione dello sfintere pilorico.

Il compito dello stomaco è quello di ricevere il bolo alimentare e di

mescolarlo con le sue secrezioni acide ed enzimatiche, che portano, principalmente, alla digestione delle proteine, trasformando il bolo in **chimo**, che sarà indirizzato al **duodeno** tramite lo **sfintere pilorico**, un anello muscolare (muscolo liscio) che si contrae e rilassa periodicamente per fare passare il chimo nel duodeno a piccole quantità, in modo tale che l'intestino non riceva dosi di chimo tali da non poter essere correttamente digerite e assorbite.

L'**intestino tenue** è suddiviso in due porzioni:

1. **Duodeno** (i primi 25 cm);
2. **Intestino tenue mesenteriale**, a sua volta diviso in:
 1. **Digiuno**;

2. **Ileo.**

La maggior parte dei processi di digestione avvengono in questo tratto del tubo digerente, digestione realizzata ad opera degli enzimi prodotti dalle stesse cellule intestinali (enterociti) e dalle secrezioni rilasciate dalle due ghiandole annesse all'intestino: **f e g a t o e pancreas**, i cui dotti escretori sboccano nella porzione iniziale del duodeno. Uno sfintere, lo **sfintere di Oddi**, impedisce che il **succo pancreatico** e la **bile** entrino nell'intestino in assenza di chimo.

Oltre che sede della maggior parte dei processi digestivi, l'intestino tenue è responsabile della quasi totalità dell'assorbimento dei nutrienti presenti

nel chimo. Nella sezione successiva, l'**intestino crasso** (formato da **cieco**, **colon** e **retto**) riceve la frazione del chimo non assorbita precedentemente, attraverso la **valvola ileo-ciecale**, e media il riassorbimento di acqua ed elettroliti, concentrando il chimo che, in questa sede, viene trasformato in **feci**. Le feci vengono spinte verso l'ultimo tratto dell'intestino crasso, il retto, dove vengono accumulate e innescano quello che viene definito il **riflesso della defecazione**, che stimola il rilassamento dello **sfintere esterno**, permettendo alle feci di uscire dal **foro anale**.

Spesso nei testi si legge che il tratto intestinale è lungo tra i 7 e i 9 metri: in realtà non è così. Queste misure

derivano da misurazioni effettuate durante l'autopsia, cioè quando la muscolatura liscia longitudinale si rilassa, determinando un rilassamento del tubo digerente e, quindi, il suo allungamento. In un individuo in vita, invece, il tratto intestinale è lungo, complessivamente, circa 450 cm.

2.3 – Anatomia della parete gastrointestinale

La struttura della parete del tratto gastrointestinale è, con alcune eccezioni, simile tra stomaco ed intestino. Questa è composta da quattro strati concentrici che, partendo dal lume e dirigendoci verso l'esterno, sono: la tonaca mucosa, la sottomucosa, la tonaca muscolare e la tonaca sierosa (figura 21).

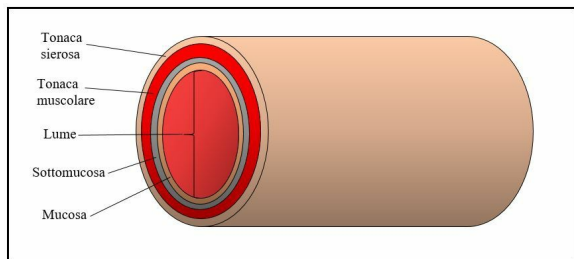


Figura 21 - Schema generico di un organo cavo,

come l'intestino e lo stomaco

2.3.1 – La mucosa

La **mucosa** è lo strato più interno del tubo digerente (e, comunque, di ogni organo cavo) ed è lo strato che si interfaccia con il lume dell'organo, quindi con il mondo esterno. La tonaca mucosa è formata da tre strati:

1. Lo **strato epiteliale**, formato, per l'appunto, da cellule epiteliali più o meno differenziate;
2. La **lamina propria**, uno strato connettivale, che tiene in posizione lo strato epiteliale;
3. La **muscularis mucosae**, cioè un sottile strato di tessuto muscolare liscio.

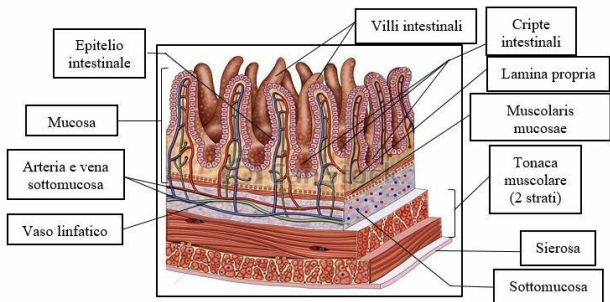


Figura 22 - Sezione della parete intestinale

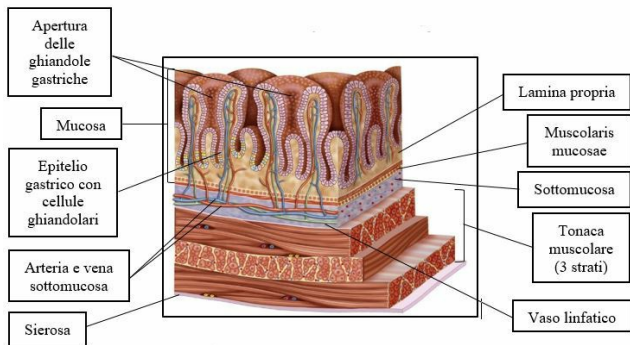


Figura 23 - Sezione della parete gastrica

La superficie della mucosa non è piana, ma presenta modificazioni atte ad aumentare la superficie di contatto con gli alimenti e massimizzare digestione e assorbimento. Nell'intestino, la mucosa si ripiega a formare le **rughe intestinali**, da cui si proiettano estroflessioni digitiformi, denominate **villi** (figura 22), mentre nello stomaco si ripiegano a formare le **pliche** (figura 23).

La superficie mucosa presenta, inoltre, delle invaginazioni, che nel tratto intestinale prendono il nome di **cripte intestinali**, mentre nello stomaco rappresentano le **ghiandole o fossette gastriche**, alla cui superficie sboccano le secrezioni prodotte dalle cellule ghiandolari presenti in esse.

La **lamina propria** è uno strato di tessuto connettivo presente al di sotto dell'epitelio superficiale, in cui sono presenti fibre nervose, vasi linfatici e vasi sanguigni. Nel tratto intestinale sono presenti degli ammassi di tessuto linfatico, noti come **placche di Peyer**, le quali rappresentano una parte fondamentale del **GALT**, cioè il tessuto linfatico associato all'intestino.

2.3.2 – La sottomucosa

La **sottomucosa** è lo strato della parete gastrointestinale immediatamente al di sotto della tonaca mucosa. La sottomucosa è costituita da tessuto connettivale contenente vasi sanguigni e vasi linfatici. È presente, inoltre, il **plexo sottomucoso** o **plexo di Meissner**, che innerva le cellule epiteliali e le cellule della muscolaris mucosae ed è una delle due principali reti nervose del **sistema nervoso enterico**, sistema che partecipa alla coordinazione delle funzioni digestive.

2.3.3 – Tonaca muscolare

La **tonaca muscolare** si trova all'esterno della sottomucosa ed è formato da strati sovrapposti di muscolatura liscia:

- Due strati, uno longitudinale e uno circolare, nell'intero tratto digerente, ad eccezione dello stomaco;
- Tre strati, uno longitudinale, uno circolare e uno obliquo (non continuo), nello stomaco.

La contrazione dello strato circolare restringe il lume (riduce il diametro), mentre la contrazione di quello longitudinale riduce la lunghezza del tubo digerente.

Tra i due strati, è presente il secondo plesso del sistema enterico: il **plesso mioenterico o plesso di Auerbach**. Questo plesso controlla e coordina le funzionalità della tonaca muscolare.

2.3.4 – **Tonaca sierosa**

La **tonaca sierosa** è lo strato più esterno del tubo digerente. Questa è una membrana formata da tessuto connettivo ed è in continuazione con il **peritoneo**, ovvero la membrana a doppio foglietto che riveste la cavità addominale. Il peritoneo, ripiegandosi attorno al tubo digerente, formano i foglietti del **mesentere**, strutture che mantengono in posizione l'intestino, impedendo l'aggrovigliamento.

2.4 – Motilità

La muscolatura del tratto gastrointestinale è responsabile dei fenomeni di **motilità**, cioè quell'insieme di movimenti che portano il cibo a muoversi dalla bocca verso l'ano e mescolano gli alimenti durante la digestione e l'assorbimento.

Quando il tubo digerente è per la maggior parte vuoto, come tra un pasto e un altro, sono presenti una serie di contrazioni, definito **complesso motorio migrante**, che originano dallo stomaco e, passando da una sezione a quella successiva, raggiungono il crasso in circa 90 minuti. La funzione di queste contrazioni è quello di eliminare e

spingere verso il colon tutti i residui alimentari, digeriti, dei pasti precedenti: in poche parole, questa serie di onde funzionano come degli “spazzini” (rimuovendo i residui, si rimuovono anche i microrganismi in eccesso: si prevenono infezioni e processi infiammatori).

Durante e subito dopo un pasto avvengono, invece, due differenti tipologie di contrazioni muscolari:

1. Le **contrazioni peristaltiche**, che sono onde di contrazione che si spostano longitudinalmente, in maniera sequenziale, da una sezione a quella successiva. In pratica, la muscolatura circolare si contrae dietro al **bolo**, spingendolo

in avanti, verso la sezione successiva, definita **segmento ricevente**; a sua volta, il segmento ricevente genera una nuova contrazione peristaltica dietro il bolo alimentare, spingendolo ulteriormente in avanti verso un nuovo segmento ricevente, e così via. Questi movimenti muovono il bolo ad una velocità di circa 1-25 cm/secondo. Le contrazioni peristaltiche sono influenzate dal rilascio di ormoni, da secrezioni paracrine e dal sistema nervoso autonomo;

2. Le **contrazioni segmentali** sono determinate da contrazioni alternate di brevi sezioni di intestino (1-5

cm): quando in una sezione la muscolatura longitudinale si rilassa, in quella precedente e in quella successiva la muscolatura circolare si contrae e viceversa, in una continua alternanza. Questi movimenti agitano, spostano avanti e indietro e rimescolano il contenuto intestinale, incrementando il contatto con la superficie epiteliale, col fine di massimizzare i processi digerenti e di assorbimento.

2.5 – Secrezione

Ogni giorno, circa 7 litri di liquidi vengono secreti dalle cellule del apparato digerente all'interno del canale alimentare, secrezioni che verranno poi riassorbite. Queste secrezioni sono composte principalmente da acqua e ioni Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- e H^+ .

2.5.1 – Secrezione acida delle ghiandole gastriche

La secrezione di **HCl**, o **acido cloridrico**, avviene da parte di alcune cellule poste all'interno delle ghiandole gastriche: le **cellule parietali**. Mediamente, vengono secreti 1-3 litri di acido cloridrico al giorno, determinando un abbassamento del pH all'interno del lume dello stomaco fino a pH 1.

Le cellule parietali, per creare questa acidità, servono pompare grandi quantità di ioni H^+ nel lume. Gli ioni H^+ , che derivano dalle molecole di acqua contenute nella cellula (con “avanzo” di OH^- : successivamente vedremo il suo ruolo), vengono pompati nel lume

tramite la pompa **H⁺-K⁺-ATPasi**, un antiporto che pompa nel lume gli ioni idrogeno, facendo entrare ioni K⁺. Il Cl⁻ segue lo ione H⁺, attraverso un canale specifico per lo ione cloruro e questo movimento è determinato dal gradiente elettrochimico: l'accumulo di ioni H⁺ (carichi positivamente) nel lume richiama gli ioni Cl⁻ (carichi negativamente).

Contemporaneamente alla secrezione acida, concentrata nel versante luminale della cellula parietale, sul versante basale avviene la secrezione di **HCO₃⁻**, prodotto dalla **anidraasi carbonica**, a partire dall'OH⁻, derivato della molecola d'acqua a cui è stato sottratto

lo ione H^+ , e dalla CO_2 , presente nella cellula. Le molecole di HCO_3^- secrete, nel liquido interstiziale tramite antiporto con Cl^- , vengono assorbite dal circolo sanguigno, tamponando l'acidità del sangue che lascia lo stomaco dopo un pasto, determinando quella che viene definita “**marea alcalina**”.

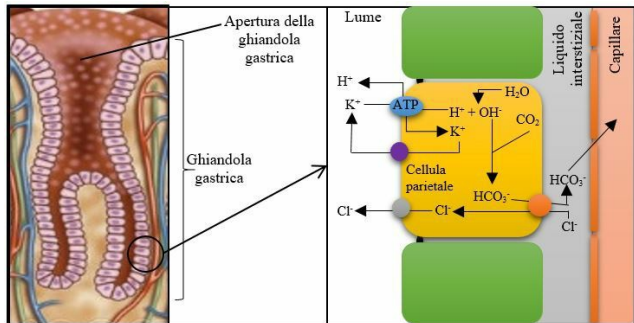


Figura 24 - Funzionamento di una cellula parietale

2.5.2 – Secrezione di bicarbonato

Nel lume del duodeno, per contrastare l'acidità del chimo proveniente dallo stomaco, viene secreta attivamente una soluzione di NaHCO_3 (bicarbonato di sodio). Questa secrezione avviene per minima parte dalle stesse cellule duodenali, ma la maggior parte del bicarbonato di sodio viene prodotto e rilasciato dalle cellule pancreatiche. Il parenchima della ghiandola pancreatica, come sappiamo, contiene una porzione a secrezione endocrina, le **isole di Langerhans**, e una porzione, più estesa, a secrezione esocrina, formata da lobuli, suddivisibili in due porzioni: gli **acini**, secernenti enzimi digestivi, e **dotti**, che si collegano al duodeno (dove vi

trasportano gli enzimi prodotti dagli acini), le cui cellule secernono NaHCO_3 .

La sintesi di bicarbonato avviene ad opera della **anidrasi carbonica**, a partire dalla CO_2 e dall' OH^- (derivante dall'idrolisi dell'acqua). Il bicarbonato così prodotto viene secreto nel lume (del dotto pancreatico o direttamente del duodeno, se secreto dalle cellule duodenali) ad opera di un antiporto $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (entra lo ione cloruro ed esce lo ione carbonato). Lo ione Cl^- entra nella cellula tramite un trasportatore basale, l'**NKCC**, un simporto che fa entrare nella cellula uno ione Na^+ , due ioni Cl^- e uno ione K^+ (l' Na^+ in eccesso

viene espulso tramite una $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ basale e il K^+ in eccesso fuoriesce tramite un canale ionico a lui dedicato, sempre in posizione basale). Lo ione Cl^- viene secreto nel lume (lo ione cloruro nel lume è necessario per l'antiporto $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$) attraverso il canale **CFTR**.

Lo ione H^+ rilasciato durante la sintesi dello ione carbonato, viene pompato all'esterno della cellula attraverso un antiporto basale con lo ione sodio (che, come prima, verrà pompato all'esterno dalla pompa sodio-potassio): questi ioni H^+ rilasciati nel liquido interstiziale raggiungono il circolo sanguigno e tamponano la marea alcalina

proveniente dallo stomaco, normalizzando il pH ematico.

Ora che è stato pompato lo ione carbonato nel lume, mancano lo ione sodio e l'acqua per formare la soluzione acquosa di bicarbonato di sodio. Lo ione Na^+ non proviene dalla cellula, ma si sposta assieme all'acqua per diffusione attraverso le giunzioni cellulari, a partire dal liquido interstiziale, per raggiungere l'ambiente luminale. Questo passaggio è favorito dalla presenza nel lume di cariche negative (Cl^- e HCO_3^-), che attirano lo ione sodio secondo gradiente elettrochimico; questo accumulo di particelle nel lume, a sua volta, richiama l' H_2O , secondo gradiente osmotico: si

viene a formare nel lume duodeno (se prodotto dalle cellule duodenali) o nel lume pancreatico (per poi essere escreto attraverso i dotti pancreatici) la soluzione acquosa di bicarbonato di sodio.

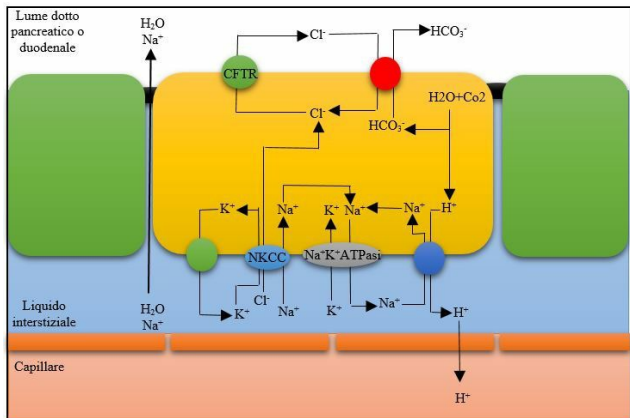


Figura 25 - Secrezione di bicarbonato di sodio da parte di una cellula pancreatico o duodenale

2.5.3 – Secrezione di cloruro di sodio

Le **cellule delle cripte** intestinali e le **ghiandole salivari** rilasciano una soluzione isotonica di NaCl, soluzione che si mescola con il muco prodotto e rilasciato dalle **cellule caliciformi**, formando un composto in grado di lubrificare il tratto digerente.

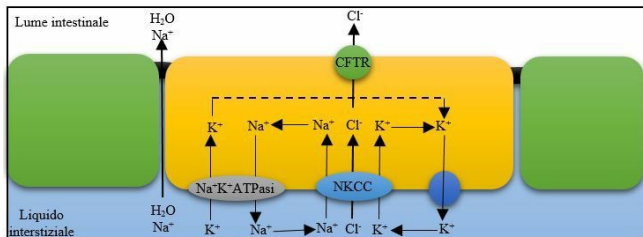


Figura 26 - Secrezione di NaCl

La secrezione di Cl^- avviene, come nel caso precedente, tramite il canale **CFTR**, dopo essere entrato nella cellula

tramite il trasportatore **NKCC**. Anche in questo caso, acqua e ioni sodio passano dal liquido interstiziale al lume, attraverso le giunzioni cellulari, seguendo il gradiente osmotico ed elettrochimico.

2.5.4 – Secrezioni enzimatiche

Gli enzimi che prendono parte ai processi digestivi, per cui noti come **enzimi digestivi**, vengono secreti dalle ghiandole esocrine (pancreas e ghiandole salivare) oppure dalle cellule epiteliali specializzate di stomaco e intestino tenue. Questi enzimi sono conservati all'interno di vescicole nel citoplasma e vengono esocitati al momento opportuno. Una volta esocitati possono essere rilasciati come enzimi liberi nel lume del canale alimentare oppure rimanere adesi alla superficie epiteliale tramite “ancorette” lipoproteiche.

Alcuni enzimi sono secreti sotto forma di **zimogeni**, ovvero precursori

(proenzimi) inattivi, che dovranno essere attivati per poter svolgere il proprio compito digestivo. Solitamente gli zimogeni vengono nominati aggiungendo il suffisso -ogeno all'enzima attivo vero e proprio: ad esempio, lo zimogeno della pepsina (enzima gastrico) è il pepsin-ogeno. Molti enzimi vengono conservati sotto forma di zimogeni perché, se accumulati nella cellula, non sono in un ambiente adatto per attivarsi e, quindi, di creare danni alla cellula produttrice stessa.

Il rilascio degli enzimi digestivi è stimolato, generalmente, dai neuroni parasimpatici del **nervo vago**.

2.5.5 – Secrezione di muco

Le **cellule mucose** (stomaco) e le **cellule caliciformi** (intestino) sono le principali responsabili delle secrezioni mucose nel tratto digerente (anche le ghiandole salivari ne producono piccole quantità). Il **muco** è una secrezione glicoproteica (glicoproteine complessivamente note come **mucine**). Il ruolo del muco è quello di proteggere la superficie dello stomaco dalle sue stesse secrezioni acide e di lubrificare il contenuto dell'intestino, per facilitare il transito.

Il muco viene rilasciato a seguito di stimoli parasimpatici, dai neuropeptidi rilasciati dal sistema nervoso enterico e dalle citochine rilasciate dalle cellule del sistema immunitario.

2.5.6 – Secrezioni salivari

La **saliva** è una soluzione secreta dalle ghiandole salivari (organizzate in acini e dotti, come il pancreas) nel cavo orale ed è composta principalmente da acqua, in cui sono presenti ioni, mucine e proteine (immunoglobuline ed enzimi digestivi). Questa secrezione ha la funzione di lubrificare il cavo orale, mantenere umide i calici gustativi (potenziano la ricezione di molecole gustative), impastare il cibo per ammorbidirlo e formare il bolo e, infine, per iniziare il processo digestivo (inizia una parziale digestione dell'amido, principalmente se cotto).

Le secrezioni salivari sono controllate dal sistema nervoso autonomo.

2.5.7 – Secrezione biliare

Le cellule epatiche o epatociti secernono la bile, una secrezione che non contiene enzimi, ma, principalmente:

1. I **sali biliari**, formati dagli **acidi biliari** (molecole facenti parte della famiglia degli steroidi) relazionati con alcuni amminoacidi, emulsionano i lipidi e ne facilitano la digestione;
2. I **pigmenti biliari**, prodotti dalla degradazione cellulare, come la **bilirubina**, derivante dalla degradazione degli eritrociti;
3. Il **colesterolo**, che, se in eccesso, viene espulso tramite le feci;
4. **Farmaci, sostanze xenobiotiche e**

altri residui tossici, vengono prima metabolizzati dal fegato, per poi essere escreti assieme alla bile e, quindi, espulsi assieme alle feci.

La bile secreta dagli epatociti, attraversando i dotti epatici, raggiunge la **colecisti**, un piccolo organo a sacchetto che accumula e concentra la bile in attesa di essere rilasciata. Durante un pasto, la colecisti si contrae e rilascia il suo contenuto nel duodeno attraverso il **dotto coledoco**, dotto terminale in comune tra fegato, colecisti e pancreas.

2.6 – Digestione e assorbimento dei nutrienti

L'apparato gastrointestinale, una volta ricevuto il cibo attraverso il cavo orale, ha il compito di digerirlo, per ridurlo in molecole assorbibili dal nostro organismo. Il processo digestivo avviene per opera meccanica, tramite la masticazione e il rimescolamento generato dalla contrazione della muscolatura del canale alimentare, e per opera degli enzimi digestivi, che degradano le grosse molecole. Inoltre, i sali biliari, facilitano la digestione dei lipidi, emulsionandoli.

La sede principale di assorbimento dei nutrienti è l'**intestino tenue** (dove i villi

intestinali e i microvilli sulle cellule (che formano l'**orletto a spazzola**), aumentano notevolmente la superficie di contatto tra la mucosa e il contenuto intestinale), mentre acqua e ioni vengono riassorbiti anche a livello dell'intestino crasso.

I nutrienti, una volta assorbiti, entrano nei vasi sanguigni dei villi intestinali, ad eccezione dei grassi, che entrano nei vasi linfatici, noti come **vasi chiliferi**.

2.6.1 – Digestione e assorbimento dei carboidrati

Tutti i carboidrati assunti tramite l'alimentazione (amido, saccarosio, maltosio, lattosio, ecc.) devono necessariamente essere ridotti a **monosaccaridi** per poter essere assorbiti dalle cellule dell'epitelio intestinale. Questo vale per i carboidrati da noi digeribili: la **cellulosa**, ad esempio, non può essere digerita dai nostri enzimi e, quindi, rimarrà inalterata all'interno del tratto digerente, costituendo una frazione della **fibra alimentare** quotidianamente assunta (che, comunque, svolge un ruolo fondamentale).

Il principale carboidrato complesso (polisaccaride) che noi assumiamo tramite gli alimenti è l'**amido** vegetale (in minor quantità il **glicogeno**, di origine animale), mentre i principali disaccaridi sono il **saccarosio**, il **maltosio** e il **lattosio**.

L' **amilasi** sono responsabili della digestione, ovvero della degradazione, dell'amido in molecole più semplici: il **maltosio**, un disaccaride formato da due molecole di glucosio.

I disaccaridi vengono digeriti per l'azione di alcuni enzimi legati alle membrane degli enterociti. Questi enzimi sono le **disaccaridasi**, più precisamente:

1. **Maltasi**, che degradano il maltosio in due molecole di glucosio (assorbibili);
2. **Lattasi**, che degradano il lattosio in una molecola di glucosio e in una molecola di galattosio (assorbibili);
3. **Saccarasi**, che degradano il saccarosio (zucchero da tavola) in una molecola di glucosio e in una molecola di fruttosio (assorbibili).

In definitiva, al termine della digestione dei carboidrati, si ottengono, principalmente, **fruttosio**, **glucosio** e **galattosio**, assorbibili dalla mucosa intestinale tramite l'impiego di appositi trasportatori.

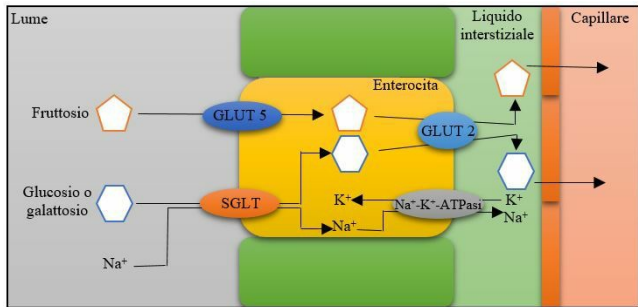


Figura 27 - Assorbimento dei monosaccaridi

Glucosio e galattosio vengono trasportati all'interno della cellula intestinale tramite il trasportatore **SGLT**, un simporto con uno ione Na⁺, mentre escono dalla porzione basale della cellula tramite il trasportatore **GLUT 2**, per poi raggiungere il liquido interstiziale e, quindi, i capillari. Il **fruttosio**, invece, viene assorbito tramite un trasportatore dedicato, il

GLUT 5, per poi uscire tramite lo stesso trasportatore di glucosio e galattosio, il **GLUT 2**.

Dal momento che questi monosaccaridi, tra cui il glucosio, escono rapidamente dalla cellula, per essere messi in circolo, nasce spontanea una domanda: da quale fonte molecolare ricavano energia le cellule intestinali? Queste cellule utilizzano principalmente l'amminoacido **glutammina** come substrato per la produzione di ATP; questo permette al glucosio di entrare rapidamente in circolo e raggiungere le cellule bersaglio (i **colociti** utilizzano come substrato il **butirrato**, un prodotto della fermentazione ad opera della **microflora probiotica**).

2.6.2 – Digestione e assorbimento delle proteine

Tramite l'alimentazione, introduciamo nel nostro organismo proteine, principalmente sotto forma di grossi polipeptidi, troppo grandi per essere direttamente assorbiti: anche in questo caso, è necessaria l'azione di una serie di enzimi che riducono i polipeptidi in piccoli peptidi o amminoacidi liberi.

Gli enzimi deputati alla digestione proteica vengono suddivisi in due categorie:

1. **L e endopeptidasi** (o, più semplicemente, **proteasi**), che degradano i legami peptidici interni alle proteine (da cui

“endo”), rompendole in peptidi più piccoli (dipeptidi e tripeptidi). Le endopeptidasi vengono secrete, dalle ghiandole gastriche, dalle cellule intestinali e dalla porzione esocrina del pancreas, nel lume del canale digerente, sotto forma di zimogeni (l'ambiente che trovano nel lume dopo un pasto permette la loro attivazione, ad esempio, l'ambiente acido dello stomaco attiva il pepsinogeno a pepsina). Le endopeptidasi principali sono la **pepsina**, secreta dallo stomaco, e gli enzimi **tripsina** e **chimotripsina**, secreti dal pancreas;

2. Le **esopeptidasi**, hanno il compito di rimuovere un amminoacido per

volta dalle estremità di una catena proteica: quindi, la loro azione, libera nel lume amminoacidi liberi. Le principali esopeptidasi sono le due isoforme di **carbossipeptidasi**, secrete dal pancreas, che digeriscono la catena polipeptidica dall'estremità C-terminale. Vi sono anche le **aminopeptidasi**, prodotte dalle cellule intestinali, che però svolgono un ruolo minore.

Quindi, il risultato finale della digestione delle proteine sono tripeptidi, dipeptidi e amminoacidi liberi: queste molecole possono essere assorbite dalle cellule intestinali.

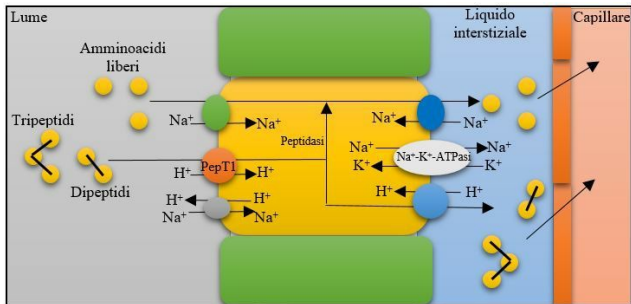


Figura 28 - Assorbimento di A.A. liberi, dipeptidi e tripeptidi

La maggior parte degli aminoacidi liberi viene assorbita tramite un simporto apicale con uno ione Na^+ , altri usano come cotrasportatore lo ione H^+ , per poi fuoriuscire dalla cellula tramite un antiporto con Na^+ . I dipeptidi e i tripeptidi vengono assorbiti per mezzo del trasportatore **PepT1**, un cotrasportatore che trasporta i peptidi

associato allo ione H^+ . La maggior parte dei dipeptidi e dei tripeptidi, all'interno della cellula, vengono scissi in amminoacidi liberi; quelli non degradati vengono trasportati all'esterno della cellula tramite un antiporto con H^+ . una volta nel liquido interstiziale, amminoacidi liberi, dipeptidi e tripeptidi vengono immessi nel circolo capillare e direzionati verso il fegato.

Alcuni peptidi di grosse dimensioni possono essere assorbiti direttamente dalla superficie degli enterociti, tramite il processo di **transitosi**, e indirizzati nei capillari. Questo meccanismo è spesso associato all'assorbimento di proteine alimentari che sono in grado di funzionare da **antigeni**, cioè di

richiamare una risposta immunitaria,
provocando **reazioni allergiche**
associate all'alimentazione.

2.6.3 – Digestione e assorbimento dei lipidi

Trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi e acidi grassi liberi, sono le principali fonti lipidiche alimentari (90% trigliceridi). Queste molecole sono fortemente **idrofobiche** e in un ambiente acquoso, come lo è il chimo che lascia lo stomaco, tendono ad aggregarsi tra di loro, formando **grosse gocce lipidiche**, troppo grandi per essere intaccate efficientemente dalle lipasi (possono agire solamente sulla superficie delle gocce lipidiche). Per migliorare l'assorbimento dei grassi, nel duodeno vengono rilasciati, da parte del fegato, i **sali biliari**, sostanza in grado di emulsionare i grassi, frammentando le

grosse gocce lipidiche più piccole e facilmente attaccabili dalle lipasi.

I sali biliari sono molecole **anfipatiche**, cioè possiedono una porzione idrofila e una idrofobica (come i fosfolipidi). Questa loro proprietà porta la porzione idrofobica a legarsi con la superficie della goccia lipidica e le porzioni idrofile si associano all'acqua, creando una emulsione che porta, appunto alla formazione di particelle lipidiche di dimensioni minori, rivestite dai sali biliari.

Le **lipasi** sono gli enzimi responsabili della digestione dei trigliceridi: il loro ruolo consiste nel togliere due molecole di acidi grassi da una molecola di trigliceride. Come risultato, vengono

rilasciati un **monogliceride** e **due acidi grassi liberi**.

Se da un lato i sali biliari riducono le dimensioni delle gocce lipidiche, dall'altro formano uno strato idrofilo sulla loro superficie, che impedisce alle lipasi di svolgere la loro azione. A questo punto, entrano in gioco la **colipasi**, un cofattore proteico che ha il compito di spostare i sali biliari dalla superficie della gocciolina lipidica, formando uno spazio attraverso cui la lipasi può penetrare e svolgere il suo ruolo enzimatico.

Le **fosfolipasi pancreatiche** degradano i fosfolipidi, mentre il colesterolo non ha bisogno di essere degradato per essere assorbito.

La digestione prosegue fino a quando le componenti digerite non vengono aggregate, sempre dai sali biliari, in minuscole gocce lipidiche, le **micelle**, che raggiungono l'interfaccia delle cellule intestinali.

I monogliceridi e gli acidi grassi, per via della loro natura lipofila, diffondono attraverso la membrana plasmatica e penetrano nella cellula senza l'ausilio di un trasportatore. Il colesterolo, seppur lipofilo, ha dimensioni tali da richiedere un trasportatore, il **NPC1L1**, richiedente energia.

Nel citoplasma, gli acidi grassi con 10 atomi di carbonio o meno, non vanno incontro a nessuna modificazione, quindi attraversano la membrana basale e

vengono immessi direttamente nei capillari sanguigni. Monogliceridi e gli acidi grassi liberi, invece, vengono indirizzati al reticolo endoplasmatico liscio, dove vengono riassemblati a trigliceridi.

I trigliceridi e il colesterolo vengono assemblati, assieme ad una componente proteica, in **chilomicroni**, grosse gocce lipoproteiche che, per poter uscire dalla cellula, devono essere racchiusi in vescicole che originano dal Golgi e trasportati all'esterno tramite esocitosi. Queste molecole sono troppo grosse per penetrare attraverso gli endotelioцити e raggiungere il circolo sanguigno, per questo vengono assorbiti dai vasi linfatici associati ai villi intestinali, che

indirizzeranno i chilomicroni verso la **vena cava**.

2.6.4 – Digestione e assorbimento degli acidi nucleici

DNA e RNA, assunti con l'alimentazione, vengono digeriti in basi azotate, assorbite attivamente, e in monosaccaridi, assorbiti tramite diffusione facilitata.

2.6.5 – Assorbimento delle vitamine

Le **vitamine liposolubili** (A, D, E e K) vengono assorbite nelle stesse modalità con cui vengono assorbiti il resto dei lipidi (queste vitamine prendono parte alla formazione delle gocce lipidiche).

Le **vitamine idrosolubili** (C e la maggior parte del gruppo B) vengono assorbite attraverso sistemi di trasporto mediato da carrier.

La **vitamina B12**, o **cobalamina**, di origine batterica, viene assorbita solamente se legata ad una proteina, il **fattore intrinseco**, prodotto e rilasciato nello stomaco dalle cellule parietali (le stesse che rilasciano HCl). Il complesso vitamina B12 – fattore intrinseco, oltre a

proteggere la vitamina dall'acidità dello stomaco, permette il suo riconoscimento da parte del suo recettore, presente nell'ileo, e di essere assorbita. La carenza di vitamina B12 porta ad una patologia nota come **anemia perniciosa**, in cui la sintesi degli eritrociti (**eritropoiesi**) viene notevolmente ridotta (la vitamina B12 è fondamentale per questo processo).

2.6.5 – Assorbimento dei minerali

2.6.5.1 – Il ferro

Solo una piccola parte del ferro contenuto nella dieta viene assorbito (circa il 5-10%). Il **ferro-eme**, ferro legato all'emoglobina (principalmente presente nelle carni rosse), viene assorbito direttamente dagli enterociti tramite un trasportatore apicale. Il **ferro-non-eme**, derivato da alimenti di origine vegetale, si presenta a livello intestinale sotto forma di ferro ferrico (Fe^{3+}): per essere assorbito deve essere prima ridotto a ferro ferroso (Fe^{2+}) da parte di un enzima specifico, la **ferro reduttasi duodenale**, che richiede la vitamina C per il suo funzionamento. Una volta

ridotto, il ferro viene assorbito dagli enterociti tramite un trasportatore (simporto con H^+) detto **trasportatore di metalli bivalenti (DMT-1)**.

All'interno delle cellule della mucosa intestinale, il ferro ferroso (Fe^{2+}) viene nuovamente ossidato a ferro ferrico (Fe^{3+}), ad opera di due enzimi (la **efestina** e la **ceruloplasmina**), e incorporato in una proteina, la **ferritina**, dalla quale può essere conservato nell'enterocita, se presente in eccesso, o ceduto al plasma per essere trasportato nei vari tessuti, attraverso il trasportatore **ferroportina**. Il ferro plasmatico circola come ferro ferrico (Fe^{3+}) legato ad una proteina, la **transferrina**. Il ferro, quindi, viene

trasportato a livello del fegato, dove viene depositato e legato alla **ferritina** o alla **emosiderina**.

L'assorbimento del ferro è regolato dall'ormone **epcidina**: quando le scorte di ferro nell'organismo sono elevate, il fegato secerne epcidina, il cui bersaglio è la ferroportina dell'enterocita: avviene la degradazione del trasportatore e il ferro non è più in grado di lasciare la cellula intestinale, dove si accumula.

2.6.5.2 – Il calcio

L'assorbimento del calcio può avvenire tramite due vie:

1. Attraverso la **via paracellulare**, cioè può diffondere liberamente (trasporto passivo) attraverso le

giunzioni cellulari di due enterociti, a partire dal lume intestinale per raggiungere il liquido interstiziale e, quindi, il circolo ematico. Questa via non è regolata;

2. Attraverso i **canali Ca^{2+}** apicali. Una volta nel citosol, gli ioni calcio possono uscire attraverso la membrana basale utilizzando la **Ca^{2+} -ATPasi** oppure per via di un antiporto **Na^{+} - Ca^{2+}** . Questa via è controllata dalla vitamina D_3 .

2.7 – Meccanismi di controllo dell'apparato digerente

L'insieme delle funzionalità dell'apparato digerente richiedono numerosi meccanismi di controllo. Questi regolatori possono avere origine neurale, endocrini e paracrini.

2.7.1 – Riflessi lunghi

I **riflessi lunghi** sono tutti quei riflessi legati alla digestione e alla motilità che hanno provenienza esterna rispetto al tratto gastrointestinale e sono correlati a l **sistema nervoso centrale (SNC)**. Fanno parte di questo gruppo di riflessi, i **riflessi cefalici**, che sono:

1. I **riflessi anticipatori**, innescati dalla vista e dall'odore del cibo, ma anche da suoni che lo ricordano e, addirittura, dal pensiero del cibo stesso. I tipici esempi sono l'acquolina in bocca e i brontolii allo stomaco, segnale che l'apparato digerente si sta preparando a ricevere il cibo, cominciando il processo di

secrezione;

2. I **riflessi emozionali**, legati allo stato emotivo di una persona, ad esempio ansia e stress. Le emozioni possono generare risposte gastrointestinali, che possono andare dalla costipazione alla diarrea.

Nei riflessi lunghi, muscoli e ghiandole del tratto gastrointestinale sono sotto controllo del sistema autonomo: le fibre parasimpatiche hanno un ruolo eccitatorio, mentre le fibre simpatiche hanno un ruolo inibitorio.

2.7.2 – Riflessi corti

I **riflessi corti** sono i riflessi che originano dai plessi nervosi presenti nel tratto digerente (**sistema nervoso enterico**, **SNE**, che controlla motilità e secrezione), senza l'ausilio di impulsi esterni: per questo motivo, il canale digerente viene spesso definito come il “piccolo cervello”.

Il plesso sottomucoso ha il compito di ricevere segnali dal canale alimentare (presenza di cibo, pH, distensione delle pareti, ecc.): il SNE integra ed elabora questi segnali, generando risposte che, sempre attraverso il plesso sottomucoso, controllano i processi di secrezione, oppure, attraverso il plesso mienterico, controllano la motilità.

2.7.3 – Struttura del SNE

Il sistema nervoso enterico è un sistema che è in grado di operare autonomamente, rispetto al SNC, perché può ricevere stimoli dal tubo digerente, elaborarli e generare le risposte più adatte: queste proprietà rendono il SNE un vero e proprio **centro di integrazione**, proprio come encefalo e midollo spinale, da cui, come accennato in precedenza, il termine “piccolo cervello”.

Il SNE è dotato di **neuroni intrinseci**, propri del plesso sottomucoso e del plesso mioenterico, che risiedono solamente all'interno del tratto gastrointestinale (le informazioni “esterne” provengono dai **neuroni**

autonomi estrinseci del SNC). I neuroni intrinseci sono in grado di rilasciare una notevole quantità di neurotrasmettitori e di neuromodulatori, più di 30, tra cui **serotonina**, **VIP** (**peptide vasoattivo intestinale**) e **ossido nitrico**.

2.7.4 – Peptidi gastrointestinali

I peptidi che vengono rilasciati dalle cellule del tratto gastrointestinale agiscono come ormoni, neuropeptidi o citochine. Queste molecole vengono prodotte e secrete da cellule endocrine sparse nell'epitelio della mucosa gastrointestinale.

Generalmente, agiscono come stimolatori o inibitori della motilità e dei processi secretori. Alcuni peptidi, invece, agiscono a livello del SNC, stimolando appetito (come la **grelina**) e sazietà (come la **colecistochinina**).

In base alle sequenze amminoacidiche, i peptidi gastrointestinali vengono suddivisi in tre famiglie (i membri di

una stessa famiglia hanno sequenze amminoacidiche simili) e sono la **famiglia della gastrina**, la **famiglia della secretina** e un'ultima famiglia in cui sono raggruppati i peptidi non facenti parte delle due precedenti famiglie (peptidi "orfani"). Nel dettaglio:

1. La **gastrina** (famiglia della gastrina), prodotta dalle **cellule G** dello stomaco a seguito della presenza nel lume dello stomaco di amminoacidi e peptidi oppure per via di stimoli nervosi. La gastrina ha come bersaglio le **cellule parietali** e le **cellule simil-enterocromaffine** (cellule **ECL**), stimolando la secrezione acida la

secrezione mucosa. La **somatostatina** inibisce le cellule G e il rilascio di gastrina;

2. La **colecistochinina (CCK)**, fa parte della famiglia della gastrina ed è rilasciata dalle cellule intestinali stimulate dalla presenza nel lume di acidi grassi, i cui bersagli sono colecisti, pancreas e stomaco. La CCK stimola la contrazione della colecisti e la secrezione di enzimi da parte del pancreas. Inoltre, questo peptide è in grado di agire a livello del SNC e provocare il senso di sazietà;
3. La **secretina** (intestino – famiglia della secretina), rilasciata se sono presenti composti acidi a livello

intestinale (come il chimo che arriva dallo stomaco). Il bersaglio della secretina sono le cellule pancreatiche e gastriche, stimolando la secrezione di bicarbonato e inibisce la secrezione acida gastrica;

4. Il **1 peptide inibitorio gastrico (GIP)**, che viene rilasciato dall'intestino (famiglia della secretina) a seguito della presenza di glucosio, amminoacidi e acidi grassi nell'intestino tenue. Ha come bersaglio le cellule beta del pancreas, stimolando il rilascio di insulina prima che il glucosio venga assorbito (meccanismo anticipatorio);

5. Il **peptide glucagone simile 1** (**GLP-1**, intestino, famiglia delle secretine), viene rilasciato in presenza di carboidrati o grassi nel lume intestinale. Ha come bersaglio il pancreas, dove stimola il rilascio di insulina e inibisce quello di glucagone. Anche questo peptide provoca il senso di sazietà;
6. La **motilina** (terza famiglia), viene prodotta e rilasciata dalle cellule intestinali durante il digiuno. La sua secrezione avviene periodicamente ogni 2 ore circa e agisce a livello della muscolatura del tubo digerente, stimolando il **complesso motorio migrante** (di cui abbiamo discusso ad inizio

capitolo). Ovviamente, la
assunzione di cibo inibisce il suo
rilascio.

2.8 – Funzione d'insieme

Dopo aver descritto le singole funzioni dell'apparato digerente, vediamo nell'insieme quale destino attende il cibo, una volta ingerito.

Come già abbiamo visto, l'odore, la vista e anche solo il pensiero del cibo (stimoli anticipatori), inducono una risposta anticipatoria, nota come **fase cefalica**, che si traducono nella acquolina in bocca e nei brontolii allo stomaco.

Gli stimoli anticipatori e, successivamente, la presenza fisica del cibo nel cavo orale, stimolano i neuroni del **bulbo** che, a sua volta, invia segnali alle ghiandole salivari e, tramite il

nervo vago, al sistema enterico che prepara stomaco, intestino e ghiandole accessorie alla ricezione di cibo. Ne conseguono un aumento delle secrezioni ghiandolari e della motilità.

A questo punto, il cibo, non appena viene introdotto nel cavo orale, entra a contatto con la **saliva**, prodotta e rilasciata dalle **ghiandole salivari**. La saliva è una soluzione acquosa ricca di glicoproteine che ha il compito di impastare ed ammorbidire il cibo durante il processo di masticazione, trasformandolo in **bolo alimentare**, in modo da favorire la deglutizione e i successivi processi digestivi. La saliva, però, non è un semplice “ammorbidente”, ma svolge altre

importanti azioni:

1. È in grado di solubilizzare le molecole contenute nel cibo, permettendo ai bottoni gustativi di captarle, dandoci la possibilità di percepire il gusto degli alimenti ingeriti;
2. Grazie alla saliva, nel cavo orale inizia, oltre a quella meccanica, la digestione chimica degli alimenti. Infatti la saliva contiene una **alfa-amilasi**, la **ptialina** (nota semplicemente come **amilasi salivare**), che ha il compito di degradare l'amido, contenuto nell'alimento, in maltosio. La ptialina, però, non è efficiente come le amilasi rilasciate nel tratto

intestinale e sembra essere attiva principalmente su amido cotto (cioè presente in alimenti sottoposti a cottura). In ogni caso, questo processo facilita il resto della digestione, in quanto arriverà all'intestino un composto parzialmente digerito;

3. La saliva ha una funzione detergente, mantenendo denti e lingua puliti e privi di residui di cibo, che porterebbero ad una eccessiva proliferazione microbica;
4. La saliva ha, infine, proprietà antimicrobiche: contiene **lisozima**, un enzima ad azione battericida, e secerne attivamente

immunoglobuline (principalmente IgA) che neutralizzano batteri e virus e mantengono in continuo stato di allerta il sistema immunitario.

A seguito della masticazione e della pre-digestione da parte della ptialina, il **bolo** (così come i liquidi) viene spinto nell'esofago, attraverso un riflesso noto come **deglutizione**. Il riflesso della deglutizione parte quando la lingua preme sul palato molle, attivando afferenze sensoriali del **nervo glossofaringeo** che raggiungono il **centro per la deglutizione**, presente nel bulbo; si genera uno stimolo efferente, che agisce sulla muscolatura della faringe e dell'esofago, portando alla

deglutizione del bolo: il palato molle si alza, chiudendo il rinofaringe, la laringe si sposta in avanti e l'epiglottide, sotto la pressione esercitata dal bolo in movimento, chiude l'apertura della trachea (ciò impedisce che il bolo entri nelle vie respiratorie; anche la respirazione si interrompe), formando così un canale che porta il bolo direttamente all'esofago.

Il bolo, una volta nell'esofago, viene spinto verso lo stomaco grazie all'azione di **onde di contrazioni peristaltiche**. Subito sotto al diaframma, l'esofago si continua con lo stomaco ed è separato da esso tramite lo **sfintere esofageo inferiore**: questo non è un vero e proprio sfintere, ma una regione

ad alta tensione muscolare che si rilassa al passaggio del bolo e si contrae quando l'esofago è vuoto (se lo sfintere esofageo inferiore non è completamente chiuso, i succhi gastrici dello stomaco possono essere aspirati dall'esofago, generando quella sensazione di acidità e dolore, nota come **reflusso gastroesofageo**).

Lo stomaco, grazie ai riflessi lunghi della fase cefalica, ha già iniziato rilasciare le sue secrezioni ed è già pronto per accogliere il cibo proveniente dall'esofago. Non appena il cibo entra nel lume gastrico, vengono generati stimoli che portano alla formazione di **riflessi corti** (SNE), che portano ad un aumento dell'attività

secretoria e della motilità dello stomaco: ha inizio la **fase gastrica** della digestione.

Quando il bolo raggiunge il lume, per prima cosa, lo stomaco si rilassa (**rilassamento ricettivo**), aumentando il suo volume.

La parte superiore dello stomaco ha il compito di trattenere il cibo, mentre quella inferiore si occupa dei processi digestivi, che trasformano il bolo nel **chimo**. Onde peristaltiche spingono il cibo nello stomaco verso il basso, mescolandolo con gli enzimi digestivi e riducendolo da una grossa massa a piccole particelle. Sempre le onde peristaltiche spingono queste particelle verso lo **sfintere pilorico** che, ad

intervalli regolari, permette il passaggio del chimo nel duodeno. Questo passaggio di chimo è fortemente regolato: infatti, il duodeno può processare solo minime quantità di chimo per volta e una quantità eccessiva porterebbe alla mancata digestione ed assorbimento del chimo che raggiungerebbe pressoché inalterato l'intestino crasso (che non può assorbire nutrienti in grande quantità) e verrebbe successivamente eliminato tramite le feci, sotto forma di **diarrea (sindrome di svuotamento)**, tipica dei pazienti che si sottopongono all'asportazione di un tratto di intestino).

Alla base delle funzioni digerenti dello stomaco, vi sono le secrezioni, non solo

acide, ma anche enzimatiche, paracrine, ormonali e protettive. Le **cellule parietali**, che si trovano nella profondità delle ghiandole gastriche, sono responsabili della produzione e del rilascio di **acido gastrico** (HCl), le cui funzioni principali sono:

1. Creare l'ambiente acido necessario alla attivazione del **pepsinogeno** a **pepsina**, enzima responsabile della digestione proteica nello stomaco;
2. È in grado di degradare i ponti a idrogeno e i legami disolfuro (-S-S-) delle proteine, facendo perdere loro la struttura terziaria, denaturandole, facilitando, così, l'azione della pepsina;
3. Inattiva l'amilasi salivare (la

degradazione degli amidi riprenderà nel tratto duodenale, dove il pH sarà più elevato);

4. Contribuisce alla uccisione delle specie microbiche che penetrano nel lume gastrico.

Le cellule **principali**, anch'esse nelle ghiandole gastriche, secernono il pepsinogeno (la forma inattiva, o zimogeno, della pepsina). Il pepsinogeno, nel lume, viene attivato a pepsina, grazie alla azione degli ioni H^+ (presenti in grande quantità per via dell'acidità determinata dall' HCl). La pepsina, che fa parte della famiglia delle **endopeptidasi**, inizia la digestione delle proteine, scindendole in peptidi di dimensioni minori, facilmente

attaccabili dagli enzimi presenti nel duodeno. Sempre le cellule principali secernono una lipasi, la **lipasi gastrica**, che ha il ruolo di iniziare la digestione dei lipidi (in realtà, meno del 10% dei lipidi riescono ad essere digeriti nel lume gastrico, per via dell'assenza dei Sali biliari).

Le **cellule D** secernono **somatostatina**, che agisce nel tratto gastrico per via paracrina, inibendo direttamente il rilascio di HCl e indirettamente il rilascio e l'attivazione del pepsinogeno.

Le **cellule simil-enterocromaffini** (cellule ECL) secernono **istamina** che, agendo per via paracrina, stimola le cellule parietali a rilasciare HCl nel lume dello stomaco.

Le **cellule G**, presenti in profondità nelle ghiandole gastriche, a seguito di stimoli causati dalla presenza di peptidi e amminoacidi nel lume dello stomaco, dalla distensione delle pareti e da riflessi nervosi, secerno l'ormone **gastrina**, che viene immesso nel sangue. La gastrina promuove il rilascio di HCl.

Tutte queste cellule collaborano tra loro e svolgono un'azione finemente coordinata: inizialmente, per un riflesso anticipatorio, i neuroni parasimpatici del nervo vago stimola le cellule G (fase cefalica), le quali rilasciano gastrina. Successivamente, la presenza di amminoacidi e peptidi nel lume stimolano ulteriormente il rilascio nel sangue di gastrina, sempre da parte delle

cellule G. La gastrina stimola le cellule parietali a rilasciare acido gastrico e stimola le cellule ECL a rilasciare istamina (anche l'acetilcolina rilasciata dal SNE stimola le cellule ECL). L'istamina stimola il rilascio di acido gastrico tramite l'interazione con i **recettori H₂** presenti sulle cellule parietali. L'HCl stimola le cellule principali a rilasciare pepsinogeno e la sua conversione in pepsina, per dare inizio alla digestione proteica. L'acido nel lume gastrico stimola le cellule D a rilasciare la somatostatina che agisce inibendo il rilascio di HCl, pepsinogeno, gastrina e istamina (in pratica, se l'acidità è in eccesso, le cellule D bloccano le secrezioni al fine

di evitare danni alla parete gastrica).

La sola azione inibente della somatostatina, però, non è sufficiente per impedire il danneggiamento della parete dello stomaco da parte dell'acido gastrico: è necessaria l'interposizione, tra parete e contenuto del lume, di uno strato di muco e bicarbonato, in grado di proteggere e neutralizzare la secrezione acida.

Le **cellule mucose**, responsabili della secrezione mucosa alcalina, si trovano all'imboccatura delle ghiandole gastriche. La secrezione mucosa ha come compito quello di formare una barriera fisica contro il contenuto acido dello stomaco, mentre il bicarbonato (sciolto nel muco) funziona da tampone,

mantenendo il pH sulla superficie della parete di circa 7 (nel lume il pH è di circa 1-2).

In definitiva, l'azione della pepsina e dell'acido gastrico, unito al rimescolamento attuato dai movimenti peristaltici, portano alla digestione delle proteine (e in minima parte dei lipidi), trasformando il bolo alimentare in chimo, il quale, attraverso lo sfintere pilorico, raggiungerà il duodeno, primo tratto dell'intestino tenue.

Quando il chimo entra nel duodeno, i sensori lì presenti determinano la formazione di numerosi riflessi, di origine neurale o ormonale, che hanno come bersaglio sia i tratti successivi dell'intestino che lo stomaco.

Il chimo nel duodeno stimola il SNE, il quale rallenta la motilità e le secrezioni nello stomaco e stimola il rilascio di **secretina**, **GIP** e **CCK**.

La **secretina** viene rilasciata quando è presente un composto acido nel duodeno (il chimo): va a rallentare lo svuotamento gastrico e riduce la motilità e la secrezione di HCl; inoltre, va a stimolare le cellule esocrine del pancreas, le quali produrranno e rilasceranno nel duodeno HCO_3^- , necessario per tamponare l'acidità del chimo.

Se un pasto contiene lipidi, viene rilasciato in circolo il peptide **CCK**, che rallenta la motilità e la secrezione acida

nello stomaco: il suo scopo è quello di rallentare il passaggio di chimo dallo stomaco al duodeno perché i lipidi impiegano più tempo ad essere digeriti ed assorbiti rispetto ai carboidrati, quindi è importante mantenere una corretta velocità di passaggio attraverso lo sfintere pilorico. Se un pasto è ricco di carboidrati, vengono rilasciati **GIP** (peptide inibitore gastrico) e **GLP-1** (peptide glucagone-simile 1), che stimolano le cellule beta del pancreas a rilasciare insulina prima che il glucosio sia assorbito, in modo da essere preparato all'innalzamento della glicemia post-prandiale. Anche GIP e GLP-1 rallentano la motilità e le secrezioni acide nello stomaco.

Il chimo nell'intestino viene rimescolato e spinto in avanti grazie alle **contrazioni peristaltiche** e alle **contrazioni segmentali**: il rimescolamento è necessario per amalgamare il chimo con gli enzimi digestivi e migliorare il contatto con le cellule della mucosa intestinale, mentre l'avanzamento deve essere lento per garantire la massima efficienza nella digestione e nell'assorbimento.

Nell'intestino tenue vengono riversati circa 3,5 litri di secrezioni, provenienti dagli enterociti, dal pancreas e dal fegato, a cui si aggiungono i circa 5,5 litri provenienti dallo stomaco, formati da chimo e secrezioni gastriche e salivari. Il pancreas, in risposta a

stimoli nervosi e alla secretina, rilascia nel lume del duodeno il **bicarbonato**, essenziale per tamponare il chimo acido proveniente dallo stomaco (alla secrezione di bicarbonato nel lume partecipano, seppur in minima parte, anche gli enterociti); al contempo, le cellule caliciformi mucipare secernono **muco**, che ha il compito di lubrificare e proteggere il canale alimentare.

A seguito della ingestione di alimenti contenenti lipidi, viene rilasciata la CCK che determina la contrazione della colecisti, svuotandone il contenuto: la **bile**. La bile, come già visto, ha il compito di emulsionare i grassi per facilitarne la digestione. I **sali biliari**, però, non vengono espulsi tramite le feci

ma, quando raggiungono la porzione terminale dell'ileo, vengono riassorbiti, rimessi in circolo e raggiungono il fegato, da dove poi verranno reimmessi nel duodeno. Questo ciclo, noto come **ricircolo dei sali biliari**, è essenziale per digerire efficientemente i grassi e, tale ciclo, si ripete per 2-5 volte ad ogni pasto. Dalla bile, solamente i sali biliari vengono riciclati, mentre tutte le altre sostanze, come la bilirubina, passano all'intestino crasso, dove poi verranno eliminate tramite le feci.

Infine, gli enzimi digestivi possono essere prodotti sia dagli enterociti che dalle cellule pancreatiche. Alcuni enzimi rimangono adesi alla superficie degli enterociti e fanno parte della

famiglia delle peptidasi e delle disaccaridasi; uno di questi enzimi, la **enteropeptidasi**, svolge un ruolo essenziale per l'intero processo digestivo. Mentre alcuni enzimi pancreatici vengono secreti in forma già attiva, come le amilasi, molti altri vengono secreti in forma di zimogeni, che devono essere attivati. Il processo di attivazione è un processo a cascata, che ha inizio quando l'enteropeptidasi, adesa all'orletto a spazzola dell'enterocita, entra in contatto e, quindi, converte il **tripsinogeno** (zimogeno prodotto e rilasciato dal pancreas) in **tripsina**, cioè la forma attiva. La tripsina, a questo punto, può attivare gli altri zimogeni rilasciati dal

pancreas, come il **chimotripsinogeno** (attivato a **chimotripsina**), la **procarbossipeptidasi** (attivata a **carbossipeptidasi**), la **procolipasi** (attivata a **colipasi**) e la **profosfolipasi** (attivata a **fosfolipasi**). I segnali che portano alla secrezione degli enzimi digestivi da parte del pancreas sono: la distensione delle pareti dell'intestino, l'ormone CCK, segnali nervosi e la presenza di cibo nell'intestino.

Il chimo, proveniente dallo stomaco, ha subito solo una parziale digestione chimica. Infatti, è nell'intestino tenue che si verificano i principali processi digestivi:

1. **Digestione delle proteine**; la pepsina gastrica viene inattivata al

pH del duodeno. Nell'intestino tenue, la digestione delle proteine avviene ad opera delle proteasi pancreatiche e di altre 17 proteasi e peptidasi adese all'orletto a spazzola degli enterociti: il risultato della loro digestione è il rilascio di tripeptidi, dipeptidi e amminoacidi liberi, che possono essere assorbiti dalla mucosa intestinale;

2. **Digestione dei carboidrati;** la digestione dei polisaccaridi digeribili avviene per opera delle amilasi pancreatiche, che li riducono a molecole di maltosio. Il maltosio e altri disaccaridi assunti tramite l'alimentazione, come

saccarosio e lattosio, vengono, infine, degradati nelle loro componenti monosaccaridiche, glucosio, galattosio e fruttosio, dalle specifiche disaccaridasi presenti sull'orletto a spazzola. I monosaccaridi ottenuti possono essere assorbiti dalla mucosa intestinale;

3. **Digestione dei lipidi;** come visto, meno del 10% dei lipidi vengono digeriti a livello gastrico. La maggior parte dei lipidi raggiunge il duodeno, dove forma delle grosse gocce lipidiche, difficilmente attaccabili dalle lipasi pancreatiche. In questa sede, i sali biliari emulsionano i lipidi,

riducendoli a goccioline lipidiche facilmente attaccabili dalla lipasi, con l'ausilio delle colipasi. Monogliceridi, acidi grassi liberi, colesterolo e vitamine liposolubili vengono, quindi, assorbiti dalla mucosa intestinale.

I lipidi, una volta assorbiti, penetrano nel sistema linfatico (ad eccezione degli acidi grassi liberi con 10 o meno atomi di carbonio: loro penetrano direttamente nei capillari). La maggior parte degli altri nutrienti, invece, penetra nei capillari presenti nei villi intestinali, da dove raggiungeranno il **sistema portale epatico** e, successivamente, il fegato. Gli epatociti possiedono numerosi enzimi, come gli isoenzimi del

citocromo P450, che sono in grado di metabolizzare le sostanze tossiche assorbite a livello intestinale, come i farmaci (per questo motivo i farmaci assunti per via orale sono attivi a concentrazioni maggiori rispetto a quelli assunti per via endovenosa), eliminandole prima che raggiungano la circolazione sistemica.

Contemporaneamente all'assorbimento di nutrienti e ioni, nell'intestino tenue avviene il riassorbimento della maggior parte dell'acqua, riassorbimento reso possibile dal gradiente osmotico che si viene a creare: i nutrienti e gli ioni che penetrano negli enterociti determinano il richiamo dell'acqua all'interno dell'organismo. Il riassorbimento di

liquidi a livello dell'intestino tenue è così efficiente che solamente 1,5 litri (dei 9 litri presenti nel duodeno) raggiungono l'intestino crasso. A sua volta, l'intestino crasso riassorbe la maggior parte di questi liquidi, concentrando le feci, cosicché solamente 100 ml di liquidi vengono persi con le feci.

Il riassorbimento di ioni Na^+ avviene per opera di quattro trasportatori posti sulla membrana apicale di enterociti e colonociti:

1. I canali per il sodio;
2. Un simporto Na^+-Cl^- ;
3. Un antiporto Na^+-H^+ ;
4. Il simporto con molecole organiche (solo nell'intestino tenue), come

SGLT (Na^+ -glucosio/galattosio) e il simporto Na^+ -amminoacidi.

Il riassorbimento di ioni Cl^- avviene per opera di un antiporto apicale con lo ione bicarbonato. Gli ioni sodio e gli ioni cloruro escono dalla cellula grazie a proteine poste nella porzione basolaterale della cellula intestinale: il Na^+ esce tramite la pompa sodio-potassio e il Cl^- esce tramite un canale specifico per il sodio. Gli ioni potassio e l'acqua passano dal lume intestinale al liquido interstiziale attraverso la via paracellulare: il potassio segue il suo gradiente di concentrazione, mentre l'acqua segue il gradiente osmotico.

Il chimo non assorbito dal tenue penetra

nel crasso attraverso la **valvola ileocecale**, che divide l'ileo dal cieco. Questa valvola muscolare si rilassa ogniqualvolta una onda peristaltica la raggiunge. Il chimo, nel colon, continua ad essere rimescolato per opera di contrazioni segmentali, mentre l'avanzamento della massa all'interno del colon è garantita da 3-4 contrazioni giornaliere, i **movimenti di massa**, che spostano grandi quantità di materiale in avanti. Il movimento di massa determina anche la distensione delle pareti del retto, innescando il **riflesso della defecazione** (riflesso spinale), che porta alla eliminazione dal nostro organismo delle feci, ovvero la porzione di cibo che non è stata digerita. Lo

sfintere anale interno (muscolo liscio), a seguito della dilatazione della parete dell'organo, si rilascia e le contrazioni peristaltiche nel retto spingono la massa fecale verso l'apertura anale, dove si trova lo **sfintere anale esterno**, che è sotto controllo volontario e verrà rilasciato quando sarà opportuno.

Negli ultimi anni, grazie alle continue ricerche, si è abbandonata l'idea che vedeva il colon come un luogo non in grado di digerire grandi quantità di molecole. Infatti, è stato dimostrato come i batteri che colonizzano il colon e che formano la microflora probiotica siano in grado di fermentare notevoli quantità di carboidrato non digeribili dagli enzimi umani. I prodotti di questa

fermentazione possono essere acidi organici, come acido lattico (a funzione antimicrobica), e acidi grassi a catena corta, come il butirrato (che viene assorbito dai colonociti, per diffusione, e viene impiegato come forma di energia cellulare). I batteri, inoltre, sono responsabili della produzione di alcune vitamine, tra cui la vitamina K.

2.9 – Sistema immunitario e apparato digerente

L'intero tratto gastrointestinale deve garantire la protezione primaria dell'organismo, in quanto la sua mucosa è permanentemente a contatto con possibili agenti patogeni.

I primi processi difensivi sono a carico degli enzimi della saliva e dalla secrezione acida dello stomaco. Se i patogeni (o sostanze tossiche generali) dovessero raggiungere la mucosa intestinale, si attiverrebbero i sensori e le cellule immunitarie del **tessuto linfatico associato al tratto gastrointestinale (GALT)**: in casi estremi, possono essere attivati due sistemi di difesa

aspecifici, la **diarrea** e il **vomito**.

Il sistema GALT è formato da cellule immunitarie diffuse in tutta la mucosa, dagli immunociti delle **placche di Peyer** e da cellule specializzate poste al di sopra delle placche e intercalate tra gli enterociti: le **cellule M**.

Le cellule M sono cellule diverse dagli enterociti, in quanto non posseggono un elevato numero di microvilli e sono ricche di fossette rivestite da clatrina, per la ricezione degli antigeni: quando un antigene lega i recettori presenti nelle fossette, questi vengono inglobati in vescicole e trasportate, per transitosi, nello spazio interstiziale, dove sono presenti macrofagi e linfociti. Se questo antigene risultasse pericoloso per

l'organismo, le cellule del sistema immunitario si attiverrebbero, rilasciando **citochine pro-infiammatorie** (richiamano la risposta infiammatoria) e le **chemochine** (che richiamano monociti e neutrofilo nel luogo di infezione). Le citochine, inoltre, determinano un aumento di secrezione di Cl⁻, acqua e muco nel lume, in modo da allontanare più velocemente l'ospite (o la sostanza) indesiderato, tramite la diarrea.

2.9.1 – Diarrea

La **diarrea** è un fenomeno patologico caratterizzato dal rilascio di feci liquide, a causa del mancato bilanciamento tra secrezione e riassorbimento di liquidi a livello intestinale.

Questo squilibrio può essere determinato da malfunzionamenti dei sistemi di riassorbimento, da sostanze indigeribili presenti nel lume che osmoticamente attive (richiamano acqua nel lume) oppure da patogeni, come la tossina del **Vibrio cholerae** o l'enterotossina di **Escherichia coli**. Questi patogeni sono in grado di aumentare la secrezione a livello intestinale di ioni cloruro, ioni sodio e

ioni potassio, determinando il richiamo di acqua nel lume, generando un tipo di diarrea, nota come **diarrea secretoria**, che ha il compito di favorire l'eliminazione dei patogeni dal lume intestinale (forma di difesa aspecifica); però, se questa eliminazione di acqua tramite le feci dovesse essere eccessiva, può portare a disidratazione che, se non curata, può portare alla morte (come purtroppo accade nei Paesi più poveri). La terapia clinica consiste nel somministrare per via orale una soluzione reidratante, a base di glucosio o saccarosio, associato a Cl^- , K^+ e Na^+ (il glucosio migliora l'assorbimento di Na^+ , tramite SGLT).

2.9.2 – Vomito

Il **vomito**, o **emesi**, non è altro che l'espulsione forzata, tramite la bocca, del contenuto di stomaco e duodeno. Questo è un meccanismo di difesa generato da un riflesso coordinato dal **centro del vomito**, che si trova nel bulbo. Il riflesso viene generato quando stimoli, ritenuti pericolosi per l'organismo, attivano i sensori presenti nel tratto gastrointestinale, che trasportano il segnale al centro del vomito. A sua volta, il centro del vomito genera stimoli efferenti che causano onde peristaltiche inverse, che partono dal duodeno e vanno verso l'alto (verso stomaco e esofago), spingendo il contenuto all'esterno.

Gli stimoli che causano il vomito possono avere differente natura e non solo provenienti dal tratto gastrointestinale: infatti, anche sostanze chimiche nel sangue (come farmaci o citochine), il dolore e le variazioni di equilibrio (come il “mal di mare” causato dal dondolio della barca), possono causare nausea e vomito.

Anche in questo caso, il vomito eccessivo può causare disidratazione e portare ad alcalosi metabolica, a causa della perdita di acido gastrico.

CAPITOLO 3

Il metabolismo

3.1 – Sensazione di sazietà e di appetito

I sistemi per il controllo della fame e della sazietà sono sistemi molto complessi. L'apparato digerente non è in grado di controllare l'assunzione di energia (se vi sono nutrienti, lui li assorbe), quindi dipendiamo dalle sensazioni di fame e sazietà per la regolazione dell'assunzione di cibo. Aspetti sociali e psicologici influenzano notevolmente questo sistema, quindi risulta complicato apprendere appieno il suo funzionamento.

Sono due i centri ipotalamici che inviano segnali in grado di creare variazioni nel comportamento alimentare

e di controllare queste due sensazioni, e sono:

1. Il **centro della fame**, tonicamente attivo;
2. Il **centro della sazietà**, che, al momento opportuno, blocca il centro della fame e l'assunzione del cibo.

Sono molti i messaggeri chimici che mediano il senso di fame e di sazietà, tra cui neuropeptidi intestinali e le **adipocitochine**, secrete dal tessuto adiposo.

Sono de le principali teorie riguardanti la gestione dell'assunzione di cibo: la teoria glucostatica e la teoria lipostatica.

La **teoria glucostatica** dice che i centri

ipotalamici regolano l'assunzione di cibo tramite il metabolismo del glucosio. In pratica, quando i livelli di glucosio ematici sono bassi, viene soppressa la funzione del centro della sazietà e il centro della fame, che è tonicamente attivo, diviene il centro predominante. Questa teoria, però, è ritenuta oramai obsoleta rispetto alla teoria lipostatica, soprattutto dalla scoperta della **leptina** nel 1994.

La **teoria lipostatica** sostiene che l'organismo tende a mantenere un costante peso corporeo in base a segnali chimici provenienti dal tessuto adiposo e diretti al cervello, dove regolano il comportamento alimentare. In breva, se i depositi di tessuto adiposo aumentano,

lo stimolo per la fame diminuisce e cessa, mentre se essi aumentano, viene incentivata l'assunzione di cibo: si ritiene che alla base dell'obesità ci sia una disfunzione di questo sistema di regolazione.

La **leptina**, che è un ormone proteico, viene rilasciato dal tessuto adiposo, la cui produzione è controllata dal **gene ob** (**gene dell'obesità**), e agisce sul cervello: quando i depositi di grasso aumentano, gli adipociti secernono maggiori quantità di leptina che, agendo a livello del cervello e inibendo il rilascio di neuropeptide Y, stimolano il senso di sazietà, diminuendo l'assunzione di cibo. Il **neuropeptide Y** (**NPY**) è un neurotrasmettitore cerebrale

che stimola l'assunzione di cibo, su cui la leptina agisce per inibire il senso di fame.

Le cellule dello stomaco, a digiuno, secernono **grelina**. Questo peptide stimola l'appetito e incentiva l'assunzione di cibo. Quando le pareti dello stomaco si dilatano, come a seguito di un pasto, la sua produzione viene inibita, stimolando la sazietà, grazie anche al successivo rilascio di leptina da parte del tessuto adiposo.

Infine, anche alcuni peptidi rilasciati dalle stesse cellule intestinali, come il CCK e il GLP-1, stimolano il senso di sazietà, con meccanismi che abbiamo visto in precedenza.

Riassumendo:

1. Il centro della fame rimane tonicamente attivo, tramite il rilascio di NPY, che stimola, appunto, il senso di fame;
2. Col passare del tempo e aumentando il periodo di digiuno, diminuisce la secrezione di leptina da parte delle cellule adipose e aumenta la secrezione di grelina da parte delle cellule gastriche: ciò porta all'assunzione di cibo;
3. L'introduzione di cibo nello stomaco determina la dilatazione delle sue pareti, inibendo la secrezione di grelina, diminuendo la sensazione di fame;
4. La presenza di glucidi e lipidi nel duodeno stimola il rilascio di CCK

e GLP-1, che preparano l'organismo all'assorbimento dei nutrienti e stimolano il senso di sazietà;

5. Infine, dopo un pasto, incrementano i depositi di lipidi nel tessuto adiposo. Questo stimola gli adipociti a produrre e rilasciare leptina che raggiunge il cervello e inibisce il rilascio di NPY e bloccando il senso di fame, incrementando quello di sazietà: ciò interrompe, in condizioni normali, l'assunzione di cibo.

3.2 – Bilancio energetico

Una volta ingeriti, i nutrienti possono subire differenti destini, in un insieme di processi comunemente raggruppati con il termine **metabolismo**. Un nutriente può essere degradato col fine di produrre energia, può prendere parte alle strutture cellulari oppure può essere stoccato in depositi per fornire energia al bisogno.

In un sistema biologico, come il corpo umano, tutta l'energia che entra non può sparire, ma può essere convertita in altre forme (primo principio della termodinamica).

La variazione di energia immagazzinata nel nostro organismo è data da:

Energia totale organismo

=

Energia immagazzinata +
Energia introdotta -
Energia spesa

*Equazione 3 - Variazione dell'energia
nell'organismo*

C o n **energia immagazzinata** intendiamo l'energia conservata nei legami chimici dei depositi tissutali, come i lipidi nel tessuto adiposo e il glicogeno in fegato e muscolo scheletrico. Con **energia introdotta** si intende l'energia contenuta nei nutrienti che introduciamo nel nostro organismo tramite l'alimentazione. Il termine **energia spesa** indica l'energia totale utilizzata per compiere un lavoro e la frazione di energia dissipata sotto forma di calore (circa il 50% dell'energia

liberata viene trasformata in calore).

3.3 – Calcolo del bilancio energetico

La **calorimetria diretta** è la modalità più semplice e diretta per misurare il contenuto di energia presente all'interno degli alimenti. Questo metodo si basa sulla combustione dei cibi all'interno di un macchinario, la **bomba calorimetrica**, che misura il calore che viene rilasciato. Il calore rilasciato viene misurato in calorie (cal) o kilocalorie (kcal), dove $1 \text{ Kcal} = 1000 \text{ cal}$. Una **kilocaloria** equivale alla quantità di energia necessaria ad aumentare di 1°C la temperatura di 1L di acqua, inizialmente a $25,5^\circ\text{C}$. I risultati della bomba calorimetrica, seppur

diretti, sono sovrastimati, poiché non tutta l'energia che introduciamo nell'organismo, tramite gli alimenti, può essere totalmente digerita e assorbita.

Un metodo semplice per calcolare il contenuto calorico di un alimento è quello di moltiplicare la quantità di kcal liberate da un nutriente per i grammi di esso contenuto nell'alimento, sapendo che:

1. Un grammo di carboidrati sviluppa 4 kcal;
2. Un grammo di lipidi sviluppa 9 kcal;
3. Un grammo di proteine sviluppa 4 kcal.

Ad esempio, un alimento contenente 5 grammi di grassi, 10 grammi di proteine

e 50 grammi di carboidrati, avrà un contenuto energetico pari a 285 kcal (5g x 9 kcal + 10g x 4 kcal + 50 g x 4 kcal).

Il consumo metabolico consiste nella frazione di energia assunta tramite gli alimenti e consumata da un organismo per compiere un lavoro; conoscendo il calore rilasciato dall'individuo, possiamo ricavare l'energia metabolica, in quanto:

$$\boxed{\text{Consumo metabolico}} = \boxed{\text{Energia introdotta}} - \boxed{\text{Calore dissipato}}$$

Equazione 4 - Consumo metabolico

Il **consumo metabolico**, dei nutrienti ingeriti da un individuo, invece, è più complesso da misurare per via diretta. Infatti, bisognerebbe chiudere l'individuo all'interno di un

compartimento sigillato e misurare la quantità di calore rilasciato, metodo assai poco pratico.

Il metodo più pratico e anche il più comune per misurare il consumo metabolico è tramite una forma di **calorimetria indiretta**, che si basa sulla misura del **consumo di ossigeno**, dall'individuo mentre metabolizza gli alimenti. Questo metodo si basa sul fatto che il catabolismo dei nutrienti richiede quantità precise di O_2 per trasferire l'energia nei legami delle molecole di ATP, ad esempio:



Equazione 5 - Ossidazione del glucosio

Il consumo di ossigeno per il

catabolismo degli alimenti è costante e risulta essere pari a 1 litro di ossigeno ogni 4,5 – 5 kcal di energia rilasciata dall'alimento.

Come visto nell'equazione 5, al consumo di ossigeno corrisponde una produzione di CO_2 : possiamo misurare il consumo metabolico anche tramite la **produzione di anidride carbonica**, in alternativa al consumo di ossigeno. Il rapporto tra ossigeno consumato e anidride carbonica prodotta è variabile e dipende dalla composizione degli alimenti ingeriti che verranno metabolizzati. Il rapporto tra produzione di CO_2 e consumo di O_2 è noto come **quoziente respiratorio (QR)** e varia da 1,0 per una dieta solamente composta di

carboidrati, 0,8 per una a base esclusivamente proteica e 0,7 se solo lipidica. La media, nei Paesi occidentali, in base alla composizione degli alimenti maggiormente consumati, è pari a 0,82.

3.3.1 – Il metabolismo basale e fattori influenzanti

Il **metabolismo basale (BMR)** è il valore minimo del consumo metabolico per un individuo e viene misurato a 12 ore dall'ultimo pasto in un soggetto a riposo (sdraiato), ma sveglio, in quando è complicato misurare il BMR di un soggetto che dorme, per questo viene spesso denominato **metabolismo basale a riposo (RMR)**. Ad esempio, utilizzando il metodo della calorimetria indiretta sul consumo dell'ossigeno:

$$\boxed{\text{RMR}} = \boxed{\text{Litri di O}_2 \text{ consumati/giorno}} \times \boxed{\text{kcal/litro O}_2}$$

Equazione 6 - Calcolo del metabolismo basale a riposo

Dunque, per un uomo il cui consumo di

ossigeno a riposo è di 420 litri/giorno e che richiede 4,75 kcal per ogni litro di O_2 metabolizzato, avremo un metabolismo basale pari a 1995 kcal ($420 \text{ l/giorno} \times 4,75 \text{ kcal/l } O_2$). Il metodo più semplice, però, per calcolare il metabolismo basale di un uomo o una donna è dato dal consumo medio di kcal in un'ora, in base al proprio peso corporeo:

$$\boxed{\text{RMR}} = \boxed{\begin{array}{l} 1 \text{ kcal/ora per l'uomo} \\ 0,9 \text{ kcal/ora per la donna} \end{array}} \times \boxed{24 \text{ ore}} \times \boxed{\text{Peso in Kg}}$$

Equazione 7 - Calcolo semplificato del metabolismo basale

Quindi, per un uomo di 70 Kg, il metabolismo basale è pari a 1680 kcal ($1 \text{ kcal/ora} \times 24 \text{ ore} \times 70 \text{ Kg}$).

Il metabolismo basale non è costante per

tutti gli individui, ma è influenzato da numerosi fattori, tra cui:

1. **Sesso**; come visto, il consumo medio di calorie per un uomo e una donna è differente, 1 kcal/ora/Kg per il primo e 0,9 kcal/ora/Kg per la seconda. Questa differenza è dovuta alla minore quantità di massa muscolare e alla maggiore quantità di massa grassa nelle donne (maggiori quantità di muscolo aumentano le richieste caloriche);
2. **Età**; il metabolismo basale diminuisce con l'avanzare dell'età, anche a causa della fisiologia diminuzione della massa muscolare;

3. **Massa muscolare e attività fisica;** come già accennato, elevate percentuali di massa muscolare determinano un incremento del consumo metabolico basale, rispetto al tessuto adiposo: i muscoli sono formati da cellule metabolicamente attive, che richiedono costantemente energia, mentre gli adipociti svolgono essenzialmente il ruolo di deposito lipidico e sono metabolicamente poco attivi. Infatti, chi pratica regolarmente attività fisica (sia aerobica che anaerobica), ha un metabolismo basale maggiore rispetto ai sedentari;

4. **Termogenesi** **indotta**

dall'alimentazione; a seguito di un pasto, aumenta il metabolismo a riposo, in quanto la digestione e l'assorbimento dei nutrienti comporta una richiesta di energia. I nutrienti non determinano un aumento della termogenesi in maniera costante: i lipidi determinano una termogenesi molto bassa, mentre le proteine determinano una termogenesi più elevata;

5. **Controllo ormonale**; gli ormoni tiroidei e le catecolamine adrenalina e noradrenalina, sono in grado di aumentare il metabolismo basale;
6. **Fattori genetici ereditari.**

3.4 – Il metabolismo

Con il termine generale **metabolismo** intendiamo l'insieme di tutte le reazioni biochimiche che avvengono all'interno dell'organismo. Tutte le reazioni che portano alla degradazione di molecole al fine di produrre energia e molecole più piccole (da utilizzare successivamente in altri processi) sono processi **catabolici**, viceversa, tutte le reazioni che richiedono energia per formare molecole più grandi a partire da precursori molecolari più piccoli sono processi **anabolici**.

Il metabolismo umano viene suddiviso in:

1. **Stato assimilativo**, cioè l'arco temporale seguente un pasto, in cui i nutrienti vengono digeriti, assorbiti e utilizzati o stoccati. In questo stato prevalgono i processi anabolici che

determinano l'incremento delle scorte energetiche all'interno delle cellule dell'organismo;

2. **Stato post-assimilativo**, che segue lo stato assimilativo. Quando tutti i nutrienti assorbiti non sono più presenti nel circolo ematico e, quindi, non più disponibili per i tessuti, si entra in questo stato, in cui l'organismo impiega le riserve accumulate, in una serie di processi catabolici, per ricavare l'energia necessaria per svolgere i normali processi endogeni.

3.4.1 – Lo stato assimilativo

Lo **stato assimilativo** è uno stato in cui prevalgono i processi anabolici, in cui i nutrienti vengono utilizzati per i processi energetici, di sintesi e di stoccaggio.

3.4.1.1 – Metabolismo del glucosio

Il **glucosio** è il principale substrato per la produzione di ATP. Il glucosio, una volta ingerito, viene immesso nella vena porta epatica, da cui raggiunge il fegato: circa il 30% del glucosio che raggiunge il fegato viene metabolizzato e conservato nell'organo, il restante 70% viene immesso nel circolo sistemico, in modo da raggiungere gli altri tessuti. Il glucosio penetra nelle cellule attraverso i trasportatori GLUT, secondo gradiente

di concentrazione (dopo un pasto il glucosio nel sangue è molto elevato, mentre nella cellula viene mantenuto basso tramite la sua fosforillazione a G-6-P) e può andare in contro a diversi destini:

1. Entrare direttamente nella glicolisi e, quindi, nel ciclo di TCA per produrre ATP;
2. Essere coinvolto nella sintesi di lipoproteine a livello epatico;
3. Essere stoccato sotto forma di **glicogeno**, principalmente in fegato e muscolo scheletrico, o convertiti in **trigliceridi** e depositati nel tessuto adiposo: questo perché la quantità di glicogeno stoccabile è limitata e, raggiunto questa

concentrazione massima, è necessario convertire il glucosio e conservarlo come trigliceridi.

Il **glicogeno** è la principale forma con cui viene depositato il glucosio all'interno dell'organismo (viene conservato nel citoplasma delle cellule) e consiste in un polimero ramificato di molecole di glucosio legate tra loro (polisaccaride). Una singola molecola può contenere 50.000 molecole di glucosio unite tra di loro ed è presente in tutte le cellule del corpo, ma i principali depositi sono rappresentati dal fegato (fonte di glucosio per tutto l'organismo) e dal muscolo scheletrico (fonte di glucosio per la contrazione muscolare). Fegato e muscolo

scheletrico contengono abbastanza glicogeno per fornire una quantità di glucosio tale da soddisfare il fabbisogno per circa quattro ore.

3.4.1.2 – Metabolismo degli amminoacidi

Così come il glucosio, anche gli amminoacidi raggiungono il fegato attraverso il sistema portale. Nel fegato vengono impiegati per la sintesi di lipoproteine e proteine plasmatiche. Gli amminoacidi non metabolizzati dal fegato raggiungono le cellule degli altri tessuti, dove vengono impiegati per la sintesi di proteine strutturali (citoscheletro, fibre muscolari, ecc.) e funzionali (enzimi, ormoni, ecc.). In definitiva, la maggior parte degli

amminoacidi assunti tramite l'alimentazione vengono impiegati per la sintesi proteica.

Se le concentrazioni di glucosio assorbite sono troppo basse, gli amminoacidi possono essere utilizzati per la produzione di energia, attraverso la sintesi dei **corpi chetonici**; se la quantità di amminoacidi assunti con la dieta sono troppo elevati, invece, possono essere convertiti in grasso.

3.4.1.3 – Metabolismo dei lipidi

I lipidi assorbiti a livello intestinale vengono assemblati in strutture lipoproteiche, i **chilomicroni**, che raggiungono la circolazione attraverso i vasi linfatici (sono troppo grossi per passare attraverso l'endotelio

capillare).

I chilomicroni sono strutture formate da una componente proteica in grado di legare i lipidi, l'**apoproteina**, e da una componente lipidica, rappresentata da colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi. I chilomicroni in circolo, quando raggiungono i tessuti adiposo e muscolare, entrano in contatto con una lipasi presente sull'endotelio dei capillari, la **lipoproteina lipasi**, che scinde i trigliceridi dei chilomicroni in glicerolo e acidi grassi. Glicerolo e acidi grassi possono essere utilizzati come fonte di energia per gli altri tessuti, oppure possono essere assorbiti dagli adipociti, riconvertiti in trigliceridi e stoccati come lipidi di

riserva.

I chilomicroni residui, raggiungono il fegato, dove vengono metabolizzati. Il colesterolo che raggiunge il fegato viene conservato negli epatociti assieme a quello sintetizzato endogenamente; se esso, però, si presenta in concentrazioni eccessive, viene impiegato per la sintesi dei sali biliari ed escreti con la bile, oppure assemblato in nuove lipoproteine, assieme ad altri lipidi, che lasceranno il fegato e verranno immessi nel circolo sistemico.

Le lipoproteine vengono suddivise in base alla percentuale di proteine che la compongono rispetto alla componente lipidica: più lipidi sono presenti, più la lipoproteina ha una bassa densità

proteica: le principali lipoproteine sono l' **VLDL** (Very Low Density Lipoprotein), le **LDL** (Low Density Lipoprotein) e le **HDL** (High Density Lipoprotein). La componente proteica rende solubili i lipidi nel sangue, ma non permette di far loro attraversare le membrane cellulari: è necessario un sistema di **endocitosi mediato da recettore** per internalizzare questi complessi.

La principale lipoproteina in circolo è l'LDL (che deriva da una perdita di lipidi da parte di una VLDL, aumentando leggermente la densità proteica). La porzione proteica delle LDL è rappresentato dalla **apoproteina B** (apoB), la quale è in grado di legare i

recettori cellulari e mediare il trasporto del colesterolo (e altri lipidi) all'interno delle cellule dei tessuti. Comunemente, il colesterolo presente nelle lipoproteine LDL, da qui denominato colesterolo-LDL, viene chiamato "colesterolo cattivo", poiché, depositando colesterolo nelle cellule, aumentano notevolmente il rischio di **aterosclerosi** e livelli plasmatici elevati di LDL (>130 mg/dl) sono un riconosciuto fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, come ictus e infarto.

La lipoproteina HDL è la seconda più presente a livello ematico. La sua componente proteica è la **apoproteina A** (apoA). L'HDL è in grado di captare il colesterolo ematico (a livello cellulare

o delle LDL) e di trasportarlo a livello del fegato, dove lo deposita grazie al recettore per apoA: per questo motivo, il colesterolo-HDL viene definito “colesterolo buono” e una sua bassa concentrazione (<40 mg/dl) a livello ematico è associato ad un aumento del fattore di rischio cardiovascolare.

In definitiva, consigliabili livelli di colesterolo totale minori 200 mg/dl, concentrazioni di LDL minori di 130 mg/dl (consigliato <100 mg/dl) e concentrazioni di HDL maggiori di 40 mg/dl.

Il colesterolo, oltre che essere assunto dalla dieta, attraverso alimenti di origine animale (i vegetali producono, invece, **fitosteroli**) viene sintetizzato

dalle nostre cellule a partire dall'Acetil-CoA; una volta sintetizzato, la cellula è in grado di convertirlo in ormoni o altri composti steroidei.

Il glucosio assunto in eccesso con la dieta può essere convertito in trigliceridi: dal glucosio e da altri intermedi della glicolisi può essere ricavato il glicerolo, mentre gli acidi grassi vengono sintetizzati a partire dall'Acetil-CoA.

3.4.2 – Lo stato post-assimilativo

A seguito dell'assorbimento e del metabolismo degli alimenti assunti tramite un pasto, la concentrazione ematica di glucosio tende a diminuire: questo è il momento in cui l'organismo comincia ad entrare nello **stato post-assimilativo**.

L'omeostasi del glucosio ematico (garantita da un sistema di controllo ormonale) è fondamentale in quanto esso è la principale fonte energetica per neuroni ed eritrociti.

Durante lo stato di digiuno, per risparmiare il glucosio presente nel sangue, il metabolismo catabolico finalizzato alla produzione di ATP viene

dirottato in modo tale da utilizzare, come substrato, i lipidi (principalmente) e le proteine. Contemporaneamente, il glicogeno comincia a rilasciare molecole di glucosio, in un processo noto come **glicogenolisi**.

Inoltre, il processo di **gluconeogenesi** permette di convertire glicogeno, lattato (nel ciclo di Cori), amminoacidi e intermedi del catabolismo lipidico in nuove molecole di glucosio, con lo scopo di mantenerne costanti le concentrazioni ematiche.

3.4.2.1 – Glicogenolisi

Il glicogeno è la principale fonte di riserva di glucosio all'interno dell'organismo: è presente principalmente nel tessuto epatico e nel

tessuto muscolare scheletrico. Mentre il glicogeno muscolare viene impiegato prevalentemente per fornire energia di riserva al muscolo per la contrazione, quello epatico fornisce energia all'intero organismo: ne contiene una quantità sufficiente per soddisfare la sua richiesta per 4-5 ore.

La **glicogenolisi** consiste nella degradazione del glicogeno, in **glucosio-6-fosfato**. Esso può essere utilizzato come fonte energetica e indirizzato alla **glicolisi** (nel fegato e nel muscolo scheletrico), oppure può essere convertito in glucosio e immesso nel torrente circolatorio, grazie all'enzima **glucosio-6-fosfatasi**, che rimuove il gruppo fosfato (solo nel fegato perché il

muscolo non possiede tale enzima).

3.4.2.2 – Il ciclo di Cori

Nel muscolo, il glucosio-6-fosfato indirizzato alla glicolisi, in condizioni anaerobiche, non è in grado di indirizzare il **piruvato** nel ciclo TCA, ma lo indirizza alla **fermentazione lattica** (processo anaerobico) dove verrà convertito in **lattato**.

Il lattato viene immesso in circolo, da cui raggiunge il fegato. Nel fegato, il lattato può essere riconvertito in glucosio (gluconeogenesi). Una volta riformato, il glucosio, attraverso la circolazione, può raggiungere il muscolo scheletrico, dove verrà catabolizzato: si chiude un ciclo, noto come **ciclo di Cori**.

Il piruvato può essere indirizzato direttamente alla gluconeogenesi, se possibile.

3.4.2.3 – Metabolismo di proteine e amminoacidi

Il pool amminoacidico assunto tramite la alimentazione rappresenta, nello stato post-assimilativo, un substrato sufficiente per le richieste di ATP da parte dell'organismo. Ma se lo stato post-assimilativo si prolunga eccessivamente, gli amminoacidi necessari al rifornimento di energia possono essere ottenuto dalla degradazione delle proteine strutturali. Questa degradazione inizia per azione di una **endopeptidasi**, che frammenta la proteina in peptidi più piccoli;

successivamente, intervengono le **esopeptidasi**, che agiscono agli estremi delle catene peptidiche, liberando amminoacidi liberi, che potranno essere convertiti in glucosio (amminoacidi glucogenici–gluconeogenesi), in corpi chetonici (amminoacidi chetogenici–chetogenesi, che vedremo in seguito) o in intermedi molecolari della glicolisi e del ciclo TCA.

Gli amminoacidi, per essere convertiti in intermedi energetici, devono subire un primo processo di **deaminazione**, cioè l'allontanamento del gruppo amminico dell'amminoacido, che viene rapidamente trasformato nello ione ammonio NH_4^+ . Il risultato della deaminazione, quindi, è la formazione di

uno ione ammonio e di un acido organico. Alcuni di questi acidi organici, possono entrare nelle vie del metabolismo aerobico per la produzione di ATP, mentre lo ione ammonio entra nel **ciclo dell'urea**, dove viene convertito in **urea** e poi escreto tramite le urine (lo ione ammonio è una sostanza tossica per l'organismo).

In caso di emergenza, gli amminoacidi glucogenici possono essere convertiti in piruvato o acetil-CoA (o altri intermedi), che potranno intraprendere il processo di gluconeogenesi (nel fegato).

3.4.2.4 – Lipolisi, beta-ossidazione e chetogenesi

I lipidi sono in grado di immagazzinare una maggiore quantità di energia nei loro

legami chimici (9 kcal/g), rispetto a carboidrati (4 kcal/g) e proteine (4 kcal/g). Nello stato post-assimilativo i livelli di glucosio ematico si abbassano, quindi interviene il catabolismo lipidico, **lipolisi**, per soddisfare le richieste di ATP e risparmiare glucosio (che, ricordiamo, essere la principale fonte energetica per i neuroni, in quanto non in grado di metabolizzare i lipidi).

Nel tessuto adiposo, le **lipasi**, scindono i trigliceridi di riserva in **glicerolo** e **acidi grassi liberi**: il glicerolo viene convertito nel fegato in glucosio (gluconeogenesi) e entra nella glicolisi, mentre gli acidi grassi liberi possono essere immessi in circolo, dove verranno captati dalle cellule di vari

tessuti e trasportati nella matrice dei mitocondri, dove vanno in contro alla **beta-ossidazione**, producendo ATP. La beta-ossidazione consiste nello staccare dalla catena carboniosa degli acidi grassi acetil-CoA (molecola a 2 atomi di carbonio). L'acetil-CoA così liberato può entrare direttamente nel ciclo TCA, che ha sede sempre nella matrice mitocondriale.

A livello epatico, gli acidi grassi vengono degradati talmente velocemente che non tutto l'acetil-CoA viene indirizzato al ciclo TCA: l'eccesso di acetil-CoA prende parte al processo di **chetogenesi**, che porta alla sintesi di **corpi chetonici** (o, semplicemente, **chetoni**). I corpi chetonici, una volta

rilasciati nel circolo ematico (determinando uno stato noto come **chetosi**), possono essere captati dalle cellule di altri tessuti e riconvertiti in acetil-CoA, da cui ricaveranno energia attraverso il ciclo TCA. I corpi chetonici risultano essere l'unica alternativa al glucosio per le cellule neuronali in caso di digiuno prolungato, cioè quando i livelli di glucosio ematico sono eccessivamente bassi. I principali corpi chetonici sono l'acetoacetato, il beta-idrossibutirrato (forma trasportabile nel sangue, poi riconvertito in acetoacetato nella cellula) e l'acetone (derivante dalla conversione di acetoacetato a causa di un eccesso di corpi chetonici).

Nei soggetti diabetici, la condizione di chetosi è comune e un tipico effetto di questo stato è l'alito che odora di acetone (l'odore del solvente per le unghie). Anche diete a basso contenuto di carboidrati e ricche in proteine causano chetosi e sono chiamate, infatti, **diete chetogeniche**. Questo tipo di diete spostano il metabolismo sulla beta-ossidazione degli acidi grassi e sulla formazione di corpi chetonici, portando ad una rapida perdita di peso, dovuta all'ossidazione dei grassi di riserva e alla perdita di acqua e glicogeno; tuttavia porta ad un rapido accumulo di corpi chetonici, che porta allo stato di chetosi: non è consigliabile seguire queste diete per lunghi periodi di tempo,

poiché un eccesso di corpi chetonici porta ad una acidificazione del sangue, determinando una situazione nota come **chetoacidosi**, che se persiste, può portare a coma e decesso (la chetoacidosi può sopraggiungere anche nei soggetti diabetici). Inoltre, le diete chetogeniche possono portare a disidratazione, perdita di elettroliti, scarso assorbimento di calcio e vitamine, gozzo e patologie renali.

3.5 – Regolazione neuro-endocrina del metabolismo

La regolazione delle vie metaboliche è principalmente regolata tramite un sistema ormonale. In particolare, dipende dalle oscillazioni del rapporto insulina e glucagone, ormoni entrambi prodotti dalla porzione endocrina del pancreas.

3.5.1 – Insulina e glucagone

La porzione endocrina del pancreas è rappresentata da piccoli gruppi cellulari sparsi nella porzione esocrina e che conosciamo col nome di **isole di Langerhans**. La porzione endocrina, corrispondente a meno del 2% delle cellule totali, è formata da quattro tipi cellulari principali:

1. Le **cellule beta**, circa il 75% delle cellule endocrine totali, produttori **insulina**;
2. Le **cellule alfa**, circa il 20%, produttori **glucagone**;
3. Le **cellule D**, circa il 4-5%, produttori **somatostatina**;
4. Le **cellule PP**, minori del 1%,

produttori polipeptide pancreatico.

Le isole di Langerhans sono associate ad una fitta rete capillare, in cui riversano gli ormoni, e a fibre nervose simpatiche e parasimpatiche, per il controllo neuronale del metabolismo.

L'insulina e il glucagone agiscono come antagonisti nel controllo dell'omeostasi del glucosio ematico: questi ormoni sono sempre presenti nel circolo ematico e sono le loro variazioni a determinare i cambiamenti metabolici.

Nello stato post-assimilativo, in cui i livelli di glucosio ematico sono bassi, l'ormone predominante è il glucagone, che stimola la glicogenolisi, la gluconeogenesi e la chetogenesi, con lo

scopo di mantenere costante la glicemia, a circa 90 mg/dl.

Nello stato assimilativo, dopo un pasto, la glicemia aumenta. L'aumento della concentrazione di glucosio determina una riduzione della secrezione di glucagone (che comunque rimane in circolo) e stimola il rilascio di insulina da parte delle cellule beta, che determina l'ingresso del glucosio nelle cellule, attivando la glicolisi e i processi anabolici glicogenosintesi, lipogenesi e sintesi proteica: questi processi portano alla graduale diminuzione del glucosio ematico, fino ai livelli prima del pasto (digiuno). La diminuzione di glucosio ematico interrompe il rilascio di insulina e

stimola nuovamente la secrezione del glucagone, entrando nuovamente nello stato post-assimilativo.

3.5.2 – L'insulina

L'insulina, prodotto dalle cellule beta del pancreas endocrino, è un ormone di natura peptidica e viene prodotto e conservato sotto forma di precursore inattivo, che viene attivato poco prima della sua secrezione.

Il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas può essere stimolato:

1. Principalmente attraverso l'aumento della concentrazione di glucosio nel sangue (iperglicemia). Lo stimolo parte quando la glicemia supera i 100 mg/dl: il glucosio assorbito tramite gli enterociti, entra nel circolo e penetra, attraverso i GLUT 2, nelle

cellule beta del pancreas, dove un aumento della concentrazione intracellulare di glucosio porta, tramite glicolisi, ad un aumento della produzione di ATP. Alti livelli di ATP portano alla chiusura dei canali **K⁺-ATP-dipendenti**, generando una depolarizzazione che porta all'apertura dei canali **Ca²⁺-voltage dipendenti**, che fanno entrare calcio dall'ambiente esterno, stimolando l'esocitosi delle vescicole contenenti insulina;

2. Dall'incremento della concentrazione di amminoacidi nel sangue a seguito di un pasto ricco di proteine;

3. Dai processi anticipatori innescati da alcuni peptidi rilasciati dal tratto gastrointestinale. Il **peptide glucagone simile-1 (GLP-1)** e il **peptide inibitorio gastrico (GIP)**, vengono definiti **incretine**, cioè sono ormoni in grado di raggiungere le cellule beta del pancreas, stimolando la secrezione di insulina nel sangue, ancor prima che il glucosio sia stato assorbito a livello intestinale (fino al 50% dell'insulina viene rilasciata in anticipo, grazie all'azione di GLP-1 e GIP), evitando un eccessivo picco glicemico nelle prime fasi dell'assorbimento post-prandiale. La **CCK** e la **gastrina**, invece,

potenziano il rilascio di insulina;

4. Dall'**attività parasimpatica** diretta alle cellule endocrine del pancreas, stimolando le cellule beta alla secrezione di insulina.

L'**adrenalina** e la **noradrenalina**, rilasciate dalla midollare del surrene in condizioni di stress e di digiuno, stimolano l'attività simpatica. Le fibre nervose simpatiche sono in grado di bloccare la secrezione di insulina, virando il metabolismo verso la gluconeogenesi, col fine di fornire rapidamente glucosio a neuroni e muscolo scheletrico.

Le cellule bersaglio dell'insulina, presentano un recettore specifico sulla loro membrana plasmatica, dotato di

attività tirosina-chinasica: questi recettori, una volta legato il ligando, si attivano nel versante citoplasmatico tramite processi autofosforillativi, rendendoli in grado di fosforillare altri substrati per dare via ad una cascata di eventi citoplasmatici. Il complesso recettore attivato-insulina attiva, tramite fosforillazione, un gruppo di substrati, noti come **I R S** (Insulin-Receptor-Substrates), i quali, a loro volta, attivano numerose vie intracellulari che influenzeranno i processi di trasporto e il metabolismo della cellula.

I principali tessuti bersaglio dell'insulina sono il tessuto epatico, il tessuto adiposo e il muscolo scheletrico, innescando, tipicamente, un aumento del

metabolismo del glucosio. Altri tessuti, come quello nervoso, quello renale e la mucosa intestinale, non dipendono dall'insulina per la captazione e il metabolismo del glucosio.

L'abbassamento di glucosio ematico, per mezzo dell'insulina, avviene attraverso quattro meccanismi principali:

1. Per captare il glucosio, le cellule adipose e muscolari scheletriche a riposo hanno bisogno di legare l'insulina: questo perché, senza l'insulina, i trasportatori del glucosio GLUT 4 non sono esposti sulla superficie della membrana plasmatica, ma sono internalizzati in vescicole citoplasmatiche.

Quando i recettori per l'insulina legano il proprio ligando, avviene una cascata di eventi intracellulari che portano alla fusione delle vescicole citoplasmatiche con la membrana cellulare, determinando l'esposizione dei recettori GLUT 4, permettendo agli adipociti e ai miociti di captare il glucosio. Le cellule muscolari scheletriche in attività, invece, non necessitano di insulina per esporre i GLUT 4: infatti, la contrazione del muscolo è in grado di far esprimere sulla sua superficie cellulare i trasportatori GLUT 4, permettendo l'assorbimento di glucosio anche in assenza di insulina. Nelle cellule

epatiche (dotate di GLUT 2 sempre esposti sulla propria membrana) il trasporto di glucosio non è direttamente insulino-dipendente, anche se l'insulina influenza questo trasporto. Durante lo stato post-assimilativo, cioè quando il glucosio nel sangue è basso, il metabolismo degli epatociti è spostato verso la glicogenolisi e la gluconeogenesi, producendo grandi quantità di glucosio che, seguendo il proprio gradiente di concentrazione (alta concentrazione di glucosio negli epatociti e bassa nel sangue), esce dagli epatociti attraverso i GLUT 2 per riversarsi nel torrente ematico. Durante lo

stato assimilativo, quando la glicemia è elevata, invece, il legame dell'insulina col suo recettore porta alla attivazione della **glucochinasi** (esochinasi specifica per il glucosio), che converte il glucosio in glucosio-6-fosfato. Questa reazione mantiene bassi i livelli di glucosio intracellulari, determinando il passaggio del glucosio dal sangue all'epatocita attraverso il trasportatore GLUT 2, secondo gradiente, e stimola la formazione di glicogeno;

2. Il legame insulina-recettore attiva anche tutti gli enzimi necessari al metabolismo del glucosio glicolisi

e per la sintesi del glicogeno e, se l'energia è eccessiva, dei lipidi. Contemporaneamente inibisce le vie enzimatiche che portano alla glicogenolisi, alla lipolisi e alla gluconeogenesi, favorendo il metabolismo anabolico;

3. L'insulina incrementa l'impiego degli amminoacidi per la sintesi proteica evitando, quindi, che essi siano impiegati per la gluconeogenesi (se in eccesso, però, gli amminoacidi vengono convertiti in grassi);
4. L'insulina favorisce la lipogenesi, a partire dal glucosio in eccesso, e inibisce la beta-ossidazione degli acidi grassi. I trigliceridi di

neosintesi vengono immagazzinati
nel tessuto adiposo.

3.5.3 – Il glucagone

Il glucagone, prodotto dalle cellule alfa del pancreas endocrino, agisce, come detto, da antagonista metabolico dell'insulina. La sua secrezione aumenta quando la concentrazione di glucosio ematico diminuisce (stato post-assimilativo) e ha il compito di favorire i processi catabolici necessari a fornire energia e mantenere la glicemia a livelli costanti (circa 90 mg/dl – il suo rilascio comincia quando la glicemia è inferiore a 100 mg/dl). Quando l'insulina viene rilasciata, le cellule alfa minimizzano la secrezione di glucagone, che diminuisce di concentrazione, ma rimane costante nel sangue.

Il fegato è il principale organo bersaglio

del glucagone, dove stimola la glicogenolisi, aumentando il rilascio di glucosio nel sangue (come già abbiamo visto).

Altre opere dell'autore

Clicca sul link (se stai leggendo in formato digitale) o copialo sul browser per conoscere tutti i libri pubblicati dall'autore Valentino Pennella:

<https://amzn.to/2TvpDKz>