

Le secrezioni gastrointestinali

- 48.1 Secrezione salivare
- 48.2 Secrezione gastrica
- 48.3 Secrezione pancreatica esocrina

- 48.4 Il fegato e la colecisti
- 48.5 Intestino tenue e sua secrezione

L'attività dell'apparato gastrointestinale è strettamente condizionata dalla presenza di ghiandole secretorie disseminate lungo tutto il tubo digerente. La loro funzione è di produrre e secernere: 1) *enzimi digestivi* a vari livelli dal cavo orale fino all'estremo distale dell'ileo, 2) sostanze lubrificanti e protettive (*muco*) e 3) sostanze capaci di emulsionare e modificare la struttura di aggregati molecolari (*acidi biliari*).

Lo scopo di questo capitolo è di descrivere la composizione dei diversi tipi di prodotti secreti, le loro funzioni e la regolazione della loro produzione. In particolare saranno considerate le secrezioni delle ghiandole salivari, gastriche, del pancreas esocrino, del fegato e dell'intestino tenue.

48.1 Secrezione salivare

La secrezione salivare avviene nelle ghiandole salivari: *parotide, sottolinguale, sottomandibolare e accessorie*. Le ghiandole salivari si distinguono non solo per la loro localizzazione ma anche per il tipo di secrezione: prevalentemente *sierosa* quella della parotide, *mucosa* quella delle ghiandole salivari accessorie e *mista* quella della sottolinguale e sottomandibolare.

Le ghiandole salivari maggiori sono acinose composte; pertanto sono costituite da *lobi*, che, a loro volta, si dividono in *lobuli* (Fig. 48.1). In ogni lobulo vi sono diversi *acini* che riversano il loro secreto nel lume; tale secreto è drenato da *dotti* che, confluendo, formano dotti via via più grandi, fino al dotto principale (di Stenone nella parotide, di Wharton nella sottomandibolare, di Bartolino nella sottolinguale). Nell'epitelio dei dotti sono presenti anche cellule mioepiteliali. Il dotto di Stenone sbocca nella cavità orale a livello del II molare superiore; gli altri due sboccano insieme ai lati del frenulo linguale.

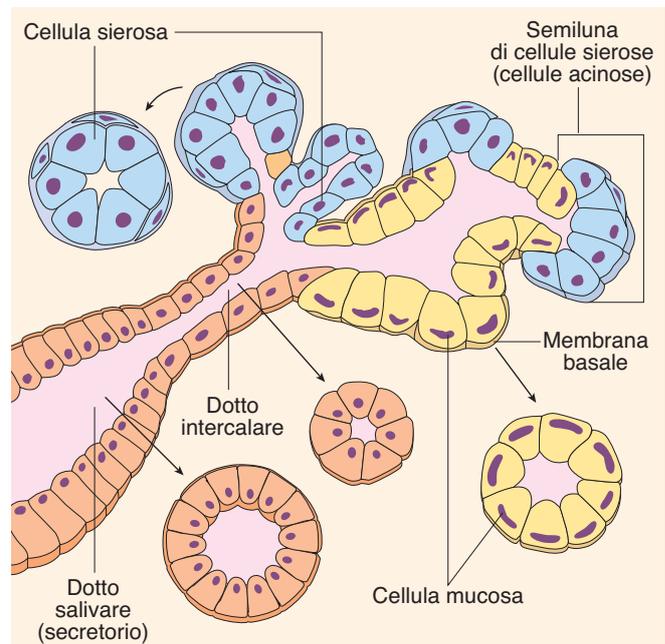


Figura 48.1 Rappresentazione schematica della struttura della ghiandola sottomandibolare dell'uomo. Cellule mucose in azzurro, cellule sierose in rosa, cellule dei tratti intercalari in giallo, limiti cellulari in nero.

Funzioni e composizione della saliva

Le funzioni della saliva sono diverse: 1) lubrifica il cibo, 2) facilita la parola, 3) scioglie le sostanze sapide, 4) diluisce le sostanze nocive, 5) neutralizza gli acidi, 6) inizia la digestione dell'amido. La saliva è importante per la sensazione di sete e svolge un'azione protettiva sui denti. In caso di disidratazione, la secchezza delle fauci stimola l'assunzione di liquidi mentre la riduzione della secrezione salivare facilita l'insorgenza della carie dentaria. Il flusso

salivare è variabile. A riposo è 0,1 ml/minuto e durante una stimolazione massimale, può arrivare a 4 ml/minuto. Complessivamente produciamo circa 1 litro di saliva al giorno.

La composizione ionica, la pressione osmotica ed il pH della saliva variano col variare del flusso salivare. Questo si spiega considerando che la secrezione acinare è costantemente modificata lungo il passaggio nei dotti. Infatti, la secrezione acinare (succo primario) contiene ioni Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , K^+ ed ha una pressione osmotica simile a quella del plasma (Fig. 48.2). Le cellule dei dotti, impermeabili all'acqua, riassorbono soprattutto Na^+ e Cl^- (frecche azzurre) e secernono in minor misura K^+ e HCO_3^- (frecche verdi), per cui l'osmolarità della saliva è sempre minore di quella plasmatica.

Stimolando la secrezione, la composizione finale della saliva cambia. In particolare aumentano le concentrazioni di Na^+ , Cl^- e HCO_3^- , mentre la concentrazione di K^+ rimane quasi costante e più alta rispetto a quella plasmatica (18-20 mM). Tutto ciò è dovuto al fatto che:

- durante flussi di saliva elevati, il riassorbimento di Na^+ e Cl^- diminuisce perché la velocità di trasporto di Na^+ e Cl^- attraverso l'epitelio è molto più lenta del flusso di produzione della saliva.
- l'epitelio tubulare aumenta la sua permeabilità all'acqua.
- esiste una continua secrezione di HCO_3^- .

Grazie al riassorbimento di Na^+ e Cl^- e all'aumentata permeabilità all'acqua, gli ioni assorbiti permettono anche un parziale riassorbimento di acqua, per cui l'osmolarità aumenta rispetto a quella della saliva a riposo. Tale osmolarità comunque non raggiunge mai quella plasmatica. La saliva è sempre ipotonica rispetto al plasma. Inoltre, per effetto della secrezione di HCO_3^- , il pH (che è leggermente acido quando la ghiandola è a riposo) diventa basico e aumenta fino a 7,8 quando la ghiandola è attiva.

Oltre agli ioni, nella saliva sono presenti anche *mucine* ed *enzimi*. Le mucine, glicoproteine prodotte dalle ghiandole sottomandibolari, sottolinguali e salivari accessorie, rendono la saliva filante e viscosa.

Gli enzimi, secreti in maggiore quantità dalla parotide, sono soprattutto la *ptialina* e la *lisozima*. La ptialina è un α -amilasi in grado di digerire l'amido cotto. Non riconosce i legami β -glicosidici e i legami α -1,6-glicosidici, per cui non è in grado di digerire la cellulosa, ma di digerire solo parzialmente l'amido. Inoltre, il suo pH ottimale è 6,9; pertanto, quando il bolo arriva allo stomaco, dove il pH è circa 2, viene inattivata. I prodotti della digestione dell'amido da parte della ptialina sono dunque rappresentati da glucosio (in bassa percentuale), maltosio, maltotriosio, oligosaccaridi e destrine. I rapporti percentuali di queste sostanze dipendono dalla durata della masticazione: se il soggetto mastica e deglutisce rapidamente, la digestione dell'amido in bocca sarà poco efficiente.

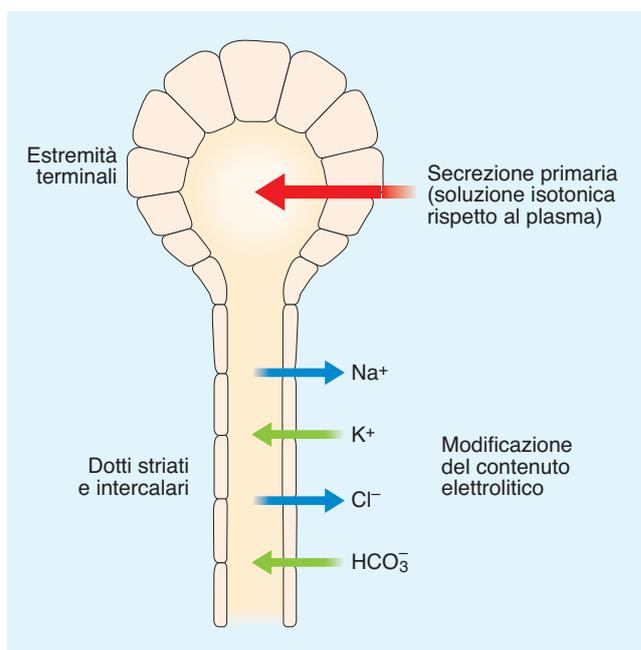


Figura 48.2 Rappresentazione schematica del modello a due stadi della secrezione salivare. La secrezione primaria prodotta dalle cellule acinose possiede concentrazioni di elettroliti simili a quelle plasmatiche. I dotti striati ed escretori modificano la composizione della saliva attraverso l'assorbimento di Na^+ e Cl^- e la secrezione di K^+ e HCO_3^- .

La saliva contiene inoltre *RNAasi*, *DNAasi*, *lattoperossidasi*, *lipasi linguale*, *callicreina* e *IgA*.

Controllo nervoso della secrezione salivare: riflessi innati e condizionati

A differenza della maggior parte delle secrezioni gastrointestinali che sono prevalentemente mediate da ormoni, la secrezione salivare è prevalentemente soggetta ad un controllo nervoso da parte del sistema nervoso autonomo. Sia la stimolazione dei nervi parasimpatici che quella dei nervi ortosimpatici causa secrezione salivare, anche se l'azione del sistema parasimpatico risulta più marcata e prolungata.

Le fibre ortosimpatiche postgangliari provengono dal ganglio cervicale superiore. La loro stimolazione determina un incremento della secrezione salivare, soprattutto mucosa, per effetto diretto sulle cellule acinose e per contrazione delle cellule mioepiteliali, assieme ad una costrizione dei vasi che irrano le ghiandole salivari.

Le fibre parasimpatiche pregangliari provengono invece dai *nuclei salivatori bulbari*, superiore ed inferiore (Fig. 48.3) e fuoriescono dal bulbo rispettivamente a livello dei VII (faciale) e IX (glossofaringeo) nervi cranici. I nervi provenienti dal nucleo salivatore superiore formano sinapsi con le fibre postgangliari nel *ganglio sottolinguale* e *sottomandibolare*, posti in vicinanza delle ghiandole omonime. Dal ganglio sottolinguale e sottomandibolare originano le

fibre postgangliari che innervano le due ghiandole salivari vicine. Le fibre provenienti dal nucleo salivatore inferiore formano invece sinapsi col **ganglio otico**, posto immediatamente dietro la parotide; dal ganglio otico originano le fibre postgangliari che innervano la parotide. La loro stimolazione determina un incremento della secrezione salivare, sierosa e mucosa, per effetto diretto sulle cellule acinose, per contrazione delle cellule mioepiteliali e per dilatazione dei vasi che irrorano le ghiandole salivari, con conseguente aumento del flusso ematico.

Si osservi che, sebbene entrambe le stimolazioni (parasimpatica e ortosimpatica) causano un incremento della secrezione salivare, il tipo e la quantità della saliva sono diversi nei due casi. La saliva da stimolazione parasimpatica è più abbondante; quella da stimolazione ortosimpatica è più densa e ricca di mucina.

Stimoli efficaci per la secrezione salivare sono rappresentati da sostanze nutritive e non nutritive presenti nella cavità orale, soprattutto se basiche o acide. La secrezione salivare è prevalentemente un fenomeno riflesso, che origina dall'attivazione di meccanocettori e chemiocettori posti nella cavità orale, i quali attraverso vie afferenti inviano treni di potenziali d'azione al VII e IX paio di nervi cranici (vie in rosso in Fig. 48.3). Tale riflesso è **innato**, ovvero incondizionato (**periferico**). Tuttavia la secrezione salivare può essere attivata anche da **riflessi condizionati (centrali)**, acquisiti con l'esperienza, come magistralmente dimostrato dal fisiologo **Ivan Pavlov** con i

suoi classici esperimenti su cani addestrati (Scheda “Il riflesso salivare, il cane di Pavlov e la medicina psicosomatica”).

Come anticipato all'inizio di questo paragrafo, non esiste un controllo umorale della secrezione salivare, se si eccettua quella effettuata dall'aldosterone, che determina un incremento di K^+ escreto e una riduzione di Na^+ , analogamente (ma in misura considerevolmente minore) a quanto avviene nei tubuli renali.

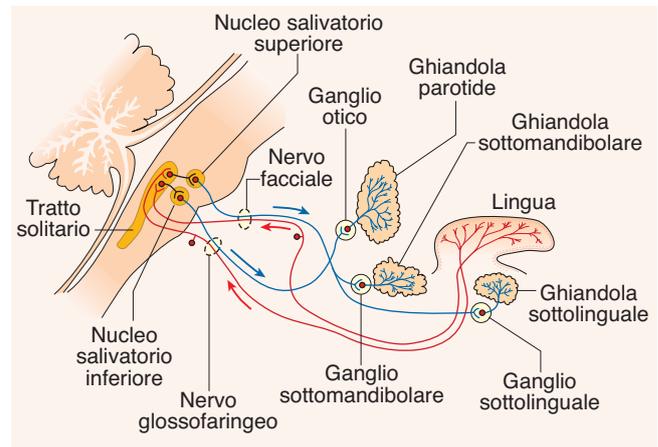


Figura 48.3 Schema dell'innervazione parasimpatica delle ghiandole sottolinguale, sottomandibolare e parotide. Le vie afferenti sono indicate in rosso, quelle efferenti in azzurro.

Il riflesso salivare, il cane di Pavlov e la medicina psicosomatica

Con una serie di esperimenti originalissimi sui riflessi salivari dei cani, il fisiologo e psicologo russo Ivan Pavlov (premio Nobel per la medicina nel 1904) riuscì a dimostrare come in un animale possono svilupparsi riflessi condizionati (non innati) in seguito all'interazione con stimoli ambientali.

Com'è stato appena descritto in questo capitolo, la secrezione salivare che si genera, ad esempio in un cane, quando è presente del cibo in bocca è frutto di un riflesso nervoso che origina a livello di recettori periferici (meccano o chemiocettori posti nella cavità orale), lo stimolo arriva nel sistema nervoso tramite vie afferenti (rami del trigemino, nuclei del tratto solitario), viene elaborato in centri nervosi bulbari (nuclei salivatori), viaggia lungo vie efferenti (glossofaringeo e faciale) ed ha come effettori le cellule degli acini delle ghiandole salivari. Lo stimolo che crea il riflesso, lo origina **sempre** ed in **ogni animale** della specie considerata. Il riflesso è dunque **innato (congenito)** e lo stimolo periferico che lo ha evocato è **adeguato e specifico**. Questo è considerato un **riflesso incondizionato**.

Tra la fine del '800 e gli inizi del '900, Pavlov notò che altri stimoli di origine centrale possono creare riflessi di salivazione non innati. Notò infatti che se si suonava un campanello mentre si porgeva del cibo ad un cane e se si ripeteva quest'operazione parecchie volte, dopo un certo tempo il cane iniziava a salivare (con la lingua in fuori) al solo suono del campanello, senza neanche vedere il recipiente del cibo. In questo modo si era creato un riflesso che prima non esisteva, evocato da un nuovo stimolo (uditivo) non specifico per la salivazione e che prima non era adeguato ad evocare la secrezione salivare. L'interazione **frequentemente ripetuta** con un fattore ambientale permette quindi lo sviluppo di un nuovo riflesso **condizionato**.

Lo stimolo che evoca il riflesso condizionato è molto specifico. Infatti, un suono diverso da quello del campanello utilizzato per condizionare l'animale non provocava secrezione salivare. Stabilitosi un riflesso condizionato, l'associazione ripetuta allo stimolo che l'ha evocato di un secondo stimolo non adeguato (ad esempio, una luce), rende anche questo secondo stimolo adeguato e, per-

continua

tanto, in grado di provocare un riflesso condizionato “di II ordine”. Associando via via altri stimoli, si possono ottenere riflessi condizionati di III, IV ordine, ecc. (riflessi a *catena*). Questi riflessi si realizzano tuttavia più facilmente in animali più evoluti.

Anche se gli studi pionieristici di Pavlov sul riflesso salivare dei cani possono erroneamente apparire “riduttivi” per l’apprendimento e riproducibili solo in laboratorio, essi hanno, in effetti, una notevole importanza e ricaduta sui meccanismi di adattamento che riguardano tutti gli esseri viventi e l’instaurarsi di patologie di tipo psicosomatico.

L’individuo quotidianamente riceve diversi input ambientali ed è sottoposto ad una serie di situazioni che si oppongono al soddisfacimento degli istinti di base (conservazione individuale e conservazione della specie). A fronte di questi stimoli e di queste situazioni, il soggetto reagisce sulla base di sue proprie caratteristiche ereditarie e a seconda della situazione ambientale presente e pregressa. La reazione dell’individuo comprende sia le emozioni

(paura, ira, gioia, ecc.), sia una serie di riflessi mediati dal sistema nervoso autonomo (tachicardia, ipertensione arteriosa, vasocostrizione o vasodilatazione cutanea, sudorazione, aumento della diuresi, aumento della secrezione gastrica, alterazioni della motilità intestinale, ecc.) che si possono considerare riflessi incondizionati. Il riproporsi nel tempo di tali situazioni assieme a stimoli condizionanti può determinare un’alterazione stabile dell’organo o degli organi interessati alle manifestazioni del sistema nervoso autonomo, fino ad arrivare a vere e proprie patologie (ulcera gastrica, colite ulcerosa, ipertensione arteriosa, asma bronchiale, sindrome emicranica, ecc.). Questi concetti stanno alla base della *medicina psicosomatica* che, considerando l’unità psico-fisica dell’uomo, tende a riportare, almeno in parte, la genesi di diverse patologie a cause psichiche. Ovviamente il rapporto causa psichica – effetto somatico è difficilmente dimostrabile in modo rigorosamente scientifico in questo caso, anche se tra le cause di queste patologie a etiologia multifattoriale possono essere annoverate anche quelle psichiche.

48.2 Secrezione gastrica

Anatomicamente, lo stomaco può essere suddiviso in 4 regioni, non separate da limiti netti ma con aspetti funzionali diversi: il *cardias*, il *corpo*, il *fondo* e l’*antro* con lo *sfintere pilorico* (Fig. 48.4).

La mucosa, rivestita da un epitelio semplice contenente cellule mucipare (di forma cilindrica), presenta dei

rilievi (*pliche*), soprattutto a stomaco vuoto. Osservando più attentamente la superficie della mucosa, si nota che sono presenti piccole depressioni, *fossette gastriche*, al fondo delle quali si aprono le *ghiandole gastriche*. Si distinguono ghiandole cardiache, ghiandole ossintiche e ghiandole piloriche. Tali ghiandole differiscono non solo per la sede, ma anche per i loro aspetti funzionali. Le cellule delle ghiandole cardiache e piloriche sono prevalentemente

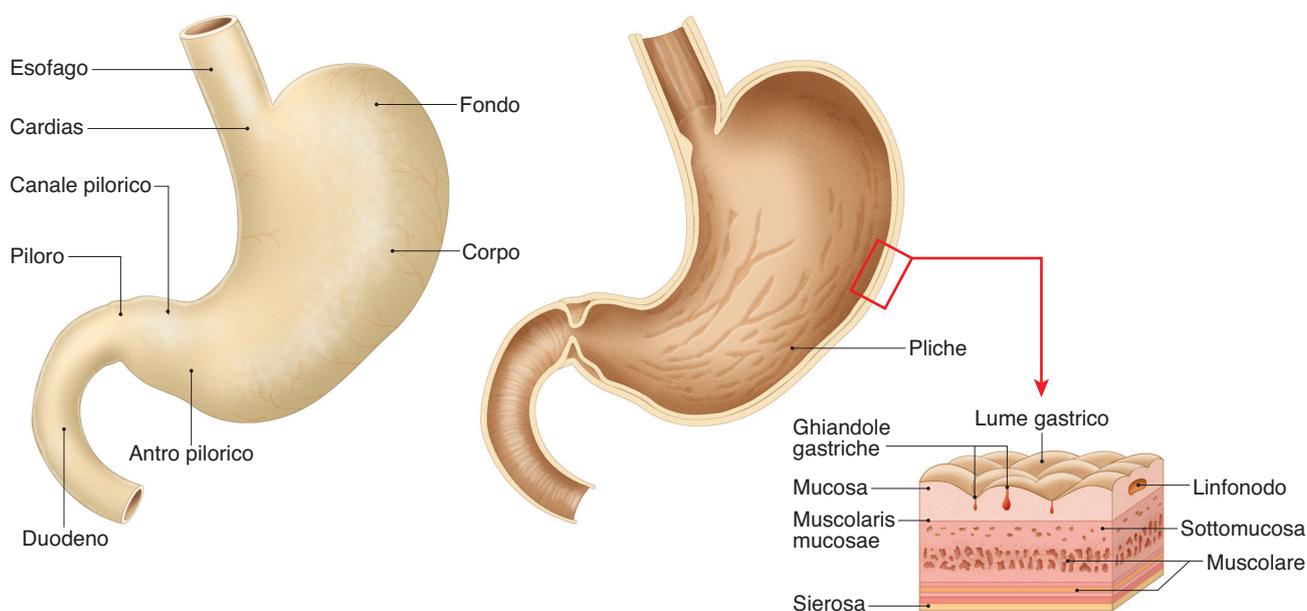


Figura 48.4 Schema della superficie dello stomaco e della struttura della sua parete.

mente mucosecernenti, mentre le ghiandole piloriche contengono anche cellule G, secernenti gastrina e cellule D, secernenti somatostatina. Le ghiandole ossintiche, tubulari semplici, abbondanti nel fondo e nel corpo, presentano diversi tipi cellulari (Fig. 48.5):

1. cellule **principali** o **adelomorfe** (dal greco α -δηλος-μορφη: di forma non chiara), secernenti proenzimi, prevalenti verso la base della ghiandola;
2. cellule **parietali** o **ossintiche**, secernenti HCl e il fattore intrinseco di Castle, prevalenti nella parte media della ghiandola;
3. cellule **mucipare**, prevalenti nella zona del collo della ghiandola;
4. cellule **G**, diffuse ma molto meno abbondanti che nelle ghiandole piloriche, secernenti gastrina.
5. cellule **enterocromaffini simili (ECS)**, diffuse, secernenti istamina e serotonina;
6. cellule **D** diffuse, secernenti somatostatina.

Secrezione di muco

La secrezione di muco all'interno del lume gastrico è assicurata da vari tipi di cellule mucipare che si trovano abbondanti in tutto lo stomaco: cellule mucipare (di forma cilindrica) della mucosa, cellule delle ghiandole cardiaci, cellule delle ghiandole piloriche e cellule del colletto delle ghiandole ossintiche. Il muco è costituito da mucopolisaccaridi e HCO_3^- ; quest'ultimo è trattenuto sulla superficie della mucosa dagli stessi mucopolisaccaridi (Fig. 48.6). Sulla superficie mucosa quindi, si forma uno strato di muco alcalino, di circa 0,2 mm di spessore. Tale secrezione, oltre ad avere funzione lubrificante, assicura un'importante protezione per la mucosa nei confronti dell'HCl e degli enzimi secreti dagli altri tipi cellulari. Tale protezione è di natura chimica: infatti, 100 ml di muco neutralizzano 40 ml di HCl 0,1 M. Inoltre, anche la natura stessa delle membrane cellulari e le giunzioni serrate che uniscono le cellule impediscono agli ioni H^+ di passare dal lume all'interstizio.

La presenza di cibo nello stomaco rappresenta un moderato stimolo per la secrezione di muco alcalino, sia per riflesso locale, sia, soprattutto, per stimolazione colinergica vagale.

Secrezione enzimatica

Gli enzimi gastrici (pepsinogeno, rennina e lipasi gastrica) sono secreti dalle cellule principali delle ghiandole ossintiche.

Il **pepsinogeno** viene trasformato in **pepsina** a pH acido, per rottura di legami peptidici. La pepsina è un'endopeptidasi (scinde i legami peptidici all'interno della molecola) che riconosce aminoacidi aromatici (fenilala-

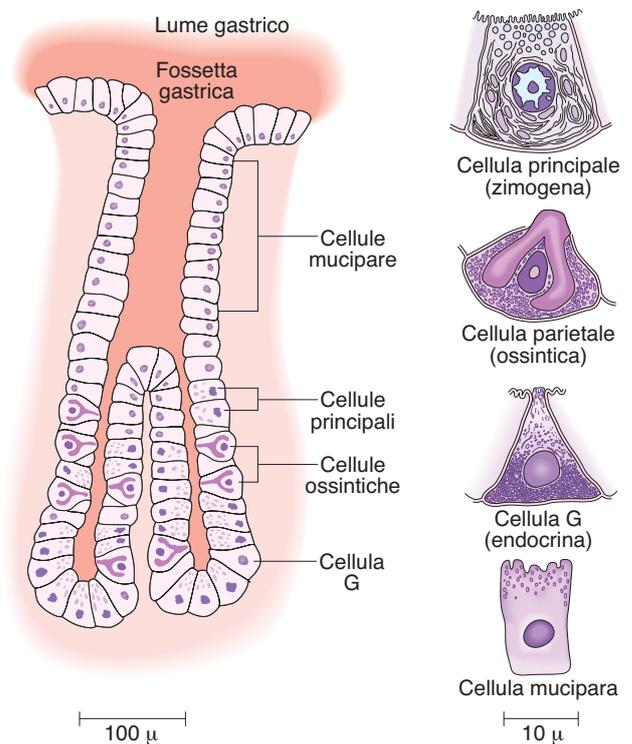


Figura 48.5 Una ghiandola gastrica dello stomaco. Nella figura non sono illustrate le cellule enterocromaffini simili (ECS) e le cellule D.

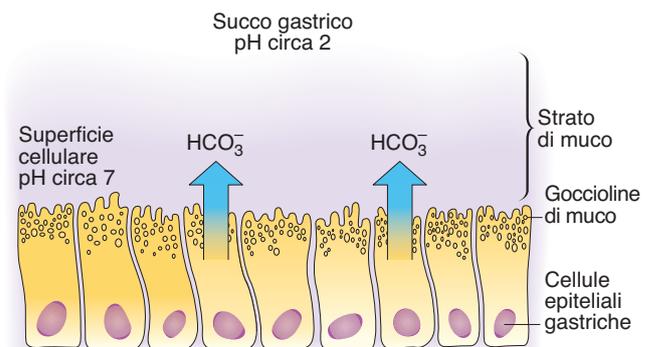


Figura 48.6 Azione protettiva dello strato mucoso sulla superficie mucosa dello stomaco. La continua secrezione di HCO_3^- e l'elevata viscosità del muco (che previene il mescolamento convettivo) preservano il pH in prossimità della superficie cellulare intorno a valori fisiologici (pH circa 7), pur essendo il pH del succo gastrico tra 1 e 2.

nina e tirosina). Pertanto, la digestione gastrica delle proteine ingerite non può in alcun caso essere completa. In realtà esistono almeno 3 tipi di pepsine: la **pepsina I**, secreta in tutte le parti dello stomaco, ha un pH ottimale di 3-3,2; le **pepsine II e III**, secrete solo dalle ghiandole ossintiche del corpo, hanno un pH ottimale di 1,5-2 e, pertanto, sono funzionalmente più efficaci. La secrezione di pepsinogeno aumenta soprattutto per stimolazione vagale; anche la gastrina e l'istamina inducono un certo