

## FIZIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

## Funcția de secreție

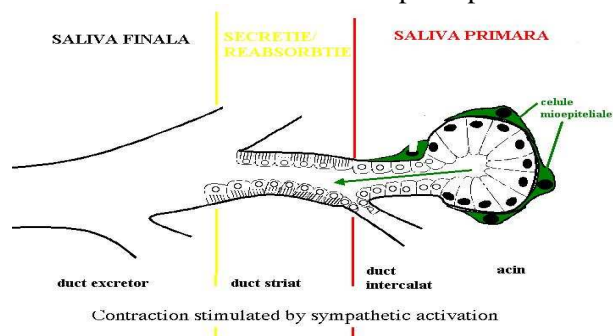
1. Saliva: proprietăți, compoziție, rol, mecanism de elaborare, reglare
2. Sucul gastric: proprietăți, compoziție, rol, mecanismul de elaborare al HCl, reglarea secreției gastrice (faza cefalică, faza gastrică, faza intestinală)
3. Sucul pancreatic: proprietăți, compoziție, rol, mecanism de elaborare, reglarea secreției pancreatice
4. Sucul intestinal: proprietăți, compoziție, rol, reglarea secreției intestinale
5. Bila: proprietăți, compoziție, rol, mecanismul colerezei, reglarea secreției biliare

## 1. SECREȚIA SALIVARĂ

## 1.1. Structura glandelor salivare

Glandele salivare sunt reprezentate de glandele parotide, submaxilare și sublinguale, precum și de glandele salivare mici diseminate la nivelul mucoasei bucale. Au o structură tubulo-acinoasă, fiind alcătuite din lobuli care reprezintă unitatea morfo-funcțională. Fiecare lobul este alcătuit din acini, ducte intercalate și ducte striate. Mai multe ducte lobulare formează ductul excretor principal.

Celulele acinare secretoare sunt de două tipuri: seroase și mucoase. Celulele seroase conțin granulații mici cu zimogen și secretă amilaza salivară. Celulele mucoase secretă mucus. Glandele parotide sunt exclusiv seroase, glandele submaxilare și sublinguale sunt mixte, seroase și mucoase, iar micile glande salivare din cavitatea bucală sunt exclusiv mucoase.



## 1.2. Proprietăți, compoziție, rol

## Proprietăți

- **Volumul salivei** este de aproximativ 1-1,5 l/zi dar poate varia în funcție de anumite stări: în repaus alimentar - 0,3-0,5 ml/min, în somn - 0,08 ml/min, iar în urma stimulării alimentare poate ajunge până la 2-7 ml/min.
- **Aspectul** salivei este opalescent, filant.
- **pH-ul** salivei este de 6,7 (5,6-8) și crește odată cu fluxul salivar (crește concentrația bicarbonatului).
- **Osmolaritatea** salivei este între 50-100mOsm/l.

## Compoziția chimică a salivei

Saliva conține 99,5% apă și 0,5% reziduu uscat format din substanțe anorganice 0,2% și substanțe organice 0,3%. Componente:

- **Amilaza salivară** hidrolizează amidonul preparat până la maltoză trecând prin stadii intermediare de dextrine. Acționează optim când pH-ul este în jur de 7, dar își poate continua activitatea și la nivel gastric, până când valoarea pH-ului scade sub 4.
- **Mucinele salivare** au rol în formarea bolului alimentar, asigură masticția, deglutiția și vorbirea, participă la sistemele tampon salivare.
- **Natriul și clorul** sunt în concentrație mai mică în salivă decât în plasmă (1/7 - 1/10 din concentrația plasmatică)
- **Potasiul** este în concentrație mai mare decât în plasmă ( de 6 ori).
- **Bicarbonatul** este în concentrație mai mare ca în plasmă (de 2-3 ori mai mare)
- **Calciul** se găsește sub formă de săruri anorganice și sub formă de compuși organici, fixat de macromolecule.
- **Fluorul** are rol în formarea fluorapatitei care asigură rezistența smalțului.

- *Alți constituenți:*

- *Imunoglobulinele* asigură apărarea antibacteriană. IgA secretor este sintetizată în glandele salivare.
- *Lizozimul* distruge mucopolizaharidele din peretele bacteriilor;
- *Tiocianatul* are un rol antibacterian, inhibând dezvoltarea bacteriilor, virusurilor și micoplasmelor.

**Rolurile salivei**

- *Rolul digestiv* – datorat amilazei salivare ce realizează digestia amidonului până la maltoză.
- *Rolul protectiv* al salivei se realizează prin: lubrefierea structurilor moi și dure din cavitatea bucală și prin formarea filmului de mucină de la suprafața alimentelor și a structurilor buco-dentare.
- *Rol antibacterian*, intervenind în menținerea igienei buco-dentare, prin lizozim, tiocianat, imunoglobuline.
- *Rol de stimulare a receptorilor gustativi* în urma solubilizării constituenților alimentari, inducând senzația de gust și reflexele secretorii salivare, gastrice, pancreatice.
- *Rol în menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic.*
- *Rol excretor* pentru: metaboliți (uree, amoniac), substanțe toxice (Pb, Hg, alcool, cocaină, nicotină), hormoni, virusuri (poliomielitei, parotiditei epidemice, rabiei), medicamente.

**1.3. Mecanismul elaborării salivei**

Saliva se formează în două etape: acinii elaborează saliva primară iar apoi în ductele salivare au loc procese de secreție și reabsorbție care determină compoziția finală a salivei.

**Funcțiile acinilor glandelor salivare**

Saliva primară se formează prin mecanism predominant pasiv (filtrarea apei), dar și prin mecanism activ pentru unii ioni.

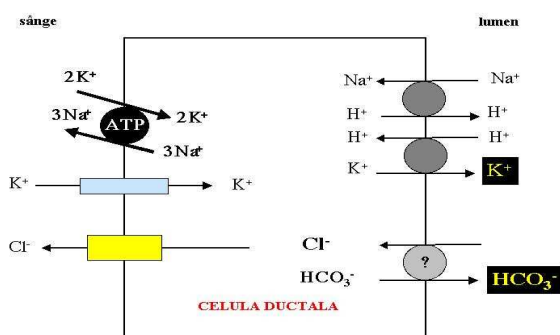
Secreția primară conține amilază și/sau mucină într-o soluție ionică cu concentrație asemănătoare cu cea a lichidului extracelular. Celulele acinare conțin granulații de zimogen, localizate la polul apical. Conținutul acestora (amilaza salivară) este eliberat în lumenul glandular prin exocitoză. Agoniștii ce induc creșterea concentrației AMPc în celulele acinare (adrenalina prin receptori  $\beta$ , sau VIP – polipeptidul intestinal vasoactiv) stimulează eliberarea amilazei, iar agoniștii ce cresc concentrația intracelulară a  $Ca^{2+}$  (acetilcolina, substanța P, adrenalina prin receptori  $\alpha$ ) cresc mai ales volumul lichidian al secreției salivare.

Saliva primară este izotonă (290-310 mOsm/l) are o compoziție similară cu un ultrafiltrat plasmatic, dar concentrația  $K^+$  este mai mare decât în plasmă.

**Funcțiile ductelor salivare**

La nivelul ductelor salivare:

- ionii de  $Na^+$  sunt reabsorbiți activ
- $K^+$  este secretat activ.



**$Na^+$**

Membrana luminală a ductelor are o conductanță

mare pentru  $Na^+$ . Sodiul poate intra din lumen în celula ductală prin: antiportul  $Na^+/H^+$ , canale de  $Na^+$ .  $Na^+$  intrat în celulă iese în interstițiu prin pompa  $Na^+/K^+$  existentă pe membrana bazo-laterală, care asigură astfel scăderea concentrației  $Na^+$  în celulă și creșterea concentrației  $K^+$  intracelular.

**$K^+$**

Ionul de  $K^+$  iese în lumen prin antiportul  $K^+/H^+$  de pe membrana luminală.

**$Cl^-$**

Ionul de clor din duct revine în celulă fie prin canale de clor, fie prin antiport  $Cl^-/HCO_3^-$

**$HCO_3^-$**

Concentrația bicarbonatului va fi mai mare sau mai mică decât în saliva primară, în funcție de secreția sau de reabsorbția sa în ducte, dependentă de echilibrul acido-bazic sau de concentrația  $\text{Na}^+$  salivar.

ACTH și mineralcorticoizii scad  $\text{Na}^+$  salivar și cresc concentrația de  $\text{K}^+$ . Aldosteronul crește activitatea antiportului luminal  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  și a pompei  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  bazo-laterale.

#### 1.4. Reglarea secreției salivare

Secreția salivară este reglată în principal prin mecanisme de tip nervos, în contrast cu celelalte secreții digestive care sunt supuse controlului de tip umoral.

##### Inervația parasimpatică

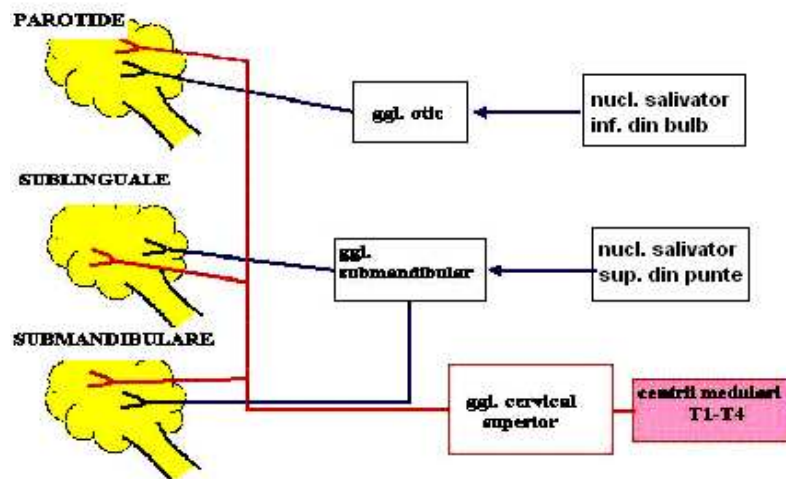
→ pentru glanda parotidă are origine în nucleul salivator inferior din bulb se atașează inițial nervului glosofaringian (IX), apoi ajung în ganglionul otic unde fac sinapsă fibrele postganglionare care urmează traiectul n. auriculo-temporal (ramură n. V).

→ pentru submaxilare și sublinguale, originea este în nucleul salivator superior de la nivelul punții. Fibrele merg pe calea nervului facial (VII).

*Excitarea componentei de tip parasimpatic determină un răspuns imediat cu o salivă abundentă, fluidă, însoțită de creșterea sintezei și a secreției amilazei salivare și a mucinei.*

**Fibrele simpaticе**, cu originea în măduva cervico-dorsală fac sinapsă în ganglionul cervical superior, iar fibrele postganglionare pătrund în glandă împreună cu arterele. *Excitarea simpaticului determină secreție redusă cantitativ, vâscoasă.*

Cele două componente ale sistemului nervos vegetativ interacționează, astfel că secreția salivară în condiții fiziologice reprezintă efectul acțiunii de tip simpatic și parasimpatic în sens complementar și nu antagonist.



Secreția salivară este stimulată prin mecanism de tip **reflex necondiționat**, în urma stimulării receptorilor gustativi, a declanșării masticației, respectiv a deglutiției.

Stimul	Cale aferentă	Centru	Cale eferentă	Efector
contactul cu mucoasa gustativă a limbii	n.VII, IX	Nucleu saliv.sup	VII	SM + SL ⇒ saliva de gustare
contactul cu mucoasa bucală și dinții	n.V	Nucleu saliv.inf.	IX	P ⇒ saliva de masticație
contactul cu mucoasa laringe, faringe, esofag	n.X	Nucleu saliv.inf.	IX	P ⇒ saliva din deglutiție

Există și un mecanism de tip condiționat, prin componenta psihică, în urma stimulării receptorilor vizuali, auditivi și olfactivi. Vederea, mirosul și evocarea alimentelor determină creșterea secreției salivare. În plus, există și influențe intercentrale cu centrul respirației, deglutiției și vomei

## 2. SECREȚIA GASTRICĂ

### 2.1. Sucul gastric: compoziție, proprietăți, rol

#### Proprietăți

- **Aspect:** lichid incolor, limpede sau ușor opalescent
- **pH** foarte acid datorită conținutului în HCl. Produsul de secreție al celulelor parietale are un pH de 0,1-0,9 dar pH-ul sucului gastric, neamestecat cu alimentele este de 1,5-2,5 datorită componentelor neparietale (mucus).
- **Volum mediu zilnic** = 1,2-1,5 l; maxim în perioadele digestive și minim în cele interdigestive.

#### Compoziție

Sucul gastric este format din apă (99%) și 1% substanțe solide: organice și anorganice.

#### Componente

**HCl** exercită numeroase acțiuni importante pentru desfășurarea digestiei:

- activează pepsinogenul
- denaturează proteinele alimentare și formează acidproteinele care sunt mai digerabile;
- solubilizează nucleoproteinele și colagenul;
- transformă  $Fe^{3+}$  în  $Fe^{2+}$  absorbabil;
- rol antiseptic.

#### Enzimele digestive:

**Pepsina.** Este o enzimă proteolitică secretată de celulele principale ale glandelor oxintice, sub forma inactivă de pepsinogen. Activarea se face în interiorul stomacului sub acțiunea acidului clorhidric sau chiar a pepsinei însăși printr-un proces autocatalitic. Acționează optim la  $pH < 3,5$ .

**Labfermentul.** Prezent doar la nou-născut, favorizează transformarea caseinogenului în paracazeină care în prezența calciului se transformă în paracazeinat de calciu.

**Lipaza gastrică** atacă acizii grași cu lanț scurt; este importantă la sugari.

**Catepsina.** Este o enzimă proteolitică cu un pH de 3-5; are rol mai ales la sugari.

**Gelatinaza.** Degradează gelatina de 400 ori mai intens decât pepsina.

**Alte enzime:** anhidraza carbonică, liyoyimul, ureaza gastrică.

**Mucusul gastric.** Este secretat de celulele epiteliale superficiale și de celulele mucoase auxiliare de la gâtul glandelor fundice și pilorice. Este vâscos și alcalin și crește rezistența mucoasei față de acțiunea enzimelor proteolitice.

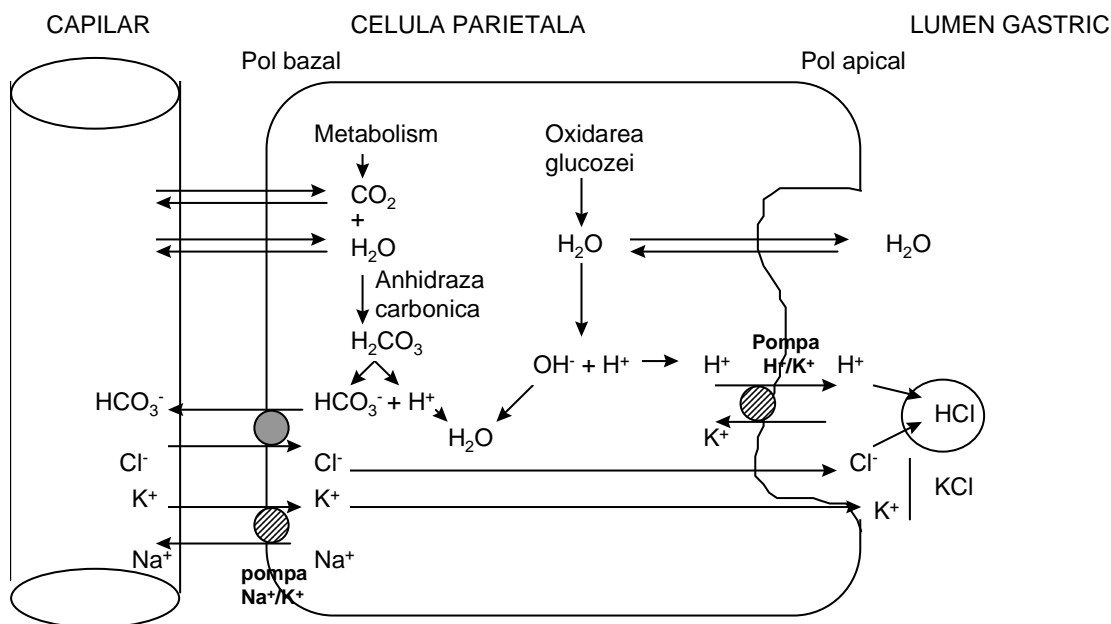
**Factorul intrinsec (Castle).** Este secretat de celulele parietale (oxintice) în paralel cu secreția de HCl, fiind o mucoproteină cu rol în absorbția vitaminei  $B_{12}$  (factorul extrinsec Castle).

### 2.2. Mecanismul elaborării acidului clorhidric

Secreția de HCl este asigurată de celulele parietale (oxintice) de la nivelul glandelor gastrice (de la nivelul fundusului și corpului gastric). Acesta se formează în interiorul unor canalicule intracelulare, fiind apoi eliberat la exterior. Celula parietală stimulată secretă o soluție acidă care conține 160 mmoli/l HCl cu un pH de 0,8. La acest pH concentrația de  $H^+$  este de aproximativ trei milioane de ori mai mare decât în sângele arterial. Pentru a concentra ionii de  $H^+$  se consumă o cantitate apreciabilă de energie rezultată din hidroliza ATP (1500 cal/1 litru de HCl).

Figura ilustrează schematic, următoarea secvență de fenomene:

- $H_2O$  din celula parietală (provenind din metabolism) se combină cu  $CO_2$  sub acțiunea anhidrazei carbonice  $\Rightarrow HCO_3^-$ , care trece pasiv în plasmă, în schimbul ionilor de clor,  $Cl^-$  care va fi transportat pasiv în lumenul canalicular
- $H^+$  se formează din disocierea  $H_2O$  (în  $OH^-$  și  $H^+$ ) și este transportat activ în lumen la schimb cu ionul de  $K^+$  (pompa  $H^+/K^+$ ).
- În lumenul are loc formarea HCl
-



### 2.3. Reglarea secreției gastrice

Se realizează:

1. **nervos**, pe cale **parasimpatică**, mediat de **acetilcolină**. Aceasta stimulează:

- celula parietală  $\Rightarrow$  HCl
- celule principale  $\Rightarrow$  pepsinogen
- celule mucoase  $\Rightarrow$  mucus
- celulele enterocromafine  $\Rightarrow$  histamină (efect mai slab decât gastrina)

La nivelul mucoasei gastrice, acetilcolina se eliberează din terminațiile postganglionare în vecinătatea celulelor efectoare secretoare și motorii prin următoarele mecanisme: distensia gastrică  $\Rightarrow$  stimularea mecanoreceptorilor  $\Rightarrow$  eliberarea acetilcolinei atât prin reflexe lungi vago-vagale cât și prin reflexe scurte intramurale.

Inervația **simpatică** are originea în coarne laterale măduvă toracică T5-T10, stimularea simpaticului (mediator Noradrenalina) detrimând o secreție gastrică  $\downarrow$  cu mucus  $\uparrow$ .

2. **endocrin**, prin intermediul **gastrinei**. Este un polipeptid secretat de celulele G de la nivelul glandelor pilorice stimulat de distensia zonei sau la contactul mucoasei antrale cu alimente proteice. Stimulează:

- celula parietală  $\Rightarrow$  HCl (după trecerea gastrinei în circulație)
- celulele enterocromafine  $\Rightarrow$  histamină (acționează local, paracrin, și are efect foarte puternic)

Există trei forme moleculare de gastrină, identificate radioimunologic cu activitate biologică proprie: gastrina mică, un polipeptid compus din 17 aminoacizi, gastrina mare formată dintr-un lanț de 34 aminoacizi și minigastrina care conține 14 aminoacizi. Secreția de gastrină este stimulată și de alcool, cafea.

3. **paracrin**, prin **histamină**. Se eliberează de la nivelul celulelor enterocromafine din mucoasa gastrică sub acțiunea gastrinei și secundar a acetilcolinei. Stimulează:

- celula parietală  $\Rightarrow$  HCl (acționează aici pe receptori tip H2)

### FAZELE SECREȚIEI GASTRICE

#### Secreția gastrică bazală

Secreția bazală a stomacului este reprezentată de secreția nestimulată a stomacului. Aceasta este însă o formulare convențională pentru că nici în această stare stomacul nu este lipsit de acțiunea factorilor nervoși și endocriini.

Există variații individuale ale secreției bazale impuse de bioritmul circadian: astfel, secreția este maximă între orele 13 și 18 și este minimă între orele 5 și 11. Valorile normale ale secreției bazale sunt de 0-5 mEq/oră, reprezentând 5-10% din valoarea secreției stimulate. Aceste valori depind de masa celulelor parietale, tonusul bazal și probabil de eliberarea intermitentă a unor mici cantități de gastrină.

### Secreția postalimentară

Este declanșată înainte de pătrunderea alimentelor în stomac și crește progresiv datorită distensiei stomacului sub acțiunea alimentelor dar și în funcție de compoziția lor chimică.

### Faza cefalică

- începe după introducerea alimentelor în cavitatea bucală

- se realizează prin următoarele mecanisme:

- Reflex necondiționat gastro-secretor (indus de: starea de foame, de hipoglicemie, prezența alimentelor în cavitatea bucală, gustul, masticăția, deglutiția)

Stimul	Cale aferentă	Centru	Cale eferentă	Efector
Contactul cu receptorii gustativi de pe limbă	Nervii VII, IX, X	Nucleul dorsal al vagului din bulb	N. X	Mucoasa gastrică ⇒ ↑SG

Centrul din bulb este sub influența hipotalamusului:

- anterior → rol în secreția imediată

- posterior → rol în secreția tardivă

- Reflex condiționat gastro-secretor - cu participarea scoarței cerebrale

Vederea, mirosul, evocarea alimentelor ⇒ ↑secretia gastrica; informațiile de la receptorii optici, auditivi și gustativi, de la nivelul scoarței cerebrale și a sistemului limbic vor fi transmise nucleului dorsal al vagului, iar de aici va fi inițiată calea eferentă vagală.

### Faza gastrică

- începe după pătrunderea alimentelor în stomac

- se realizează prin următoarele mecanisme:

- distensia gastrică declanșează prin reflexe lungi (vago-vagale) și reflexe scurte (intramurale) creșterea secreției de HCl
- peptidele și AA din alimente excită în mod direct mucoasa gastrică ⇒ ↑gastrina ⇒ ↑HCl

Mediatorii chimici ai secreției acide:

- Acetilcolina = mediator chimic al nervului vag

- Histamina - este eliberată din mastocite după stimulare vagală

- Gastrina - este eliberată din celulele G (din zona antro-pilorică a stomacului + duoden) după stimulare vagală

Principalul *mecanism inhibitor al fazei gastrice* este reprezentat de acidifierea antrală și reprezintă controlul prin feed-back al secreției acide a stomacului. Mecanismul inhibitor antral se poate realiza și prin acțiunea somatostatinei care inhibă atât secreția bazală cât și pe cea stimulată cu histamină și gastrină. Inhibă eliberarea gastrinei, a insulinei, glucagonului, secretinei, colecistokininei și a VIP-ului. Inhibă de asemenea evacuarea stomacului.

### Faza intestinală

- începe la pătrunderea chimului gastric în duoden (la 2-3 ore după masă; durată = 5-10 ore) Reprezintă aproximativ 10% din secreția gastrică postprandială. Debutează după ce alimentele ajung în duoden, deci ea se suprapune parțial cu faza gastrică a secreției datorită evacuării gastrice intermitente.

Este reglată în principal prin mecanisme umorale, mediate de gastrină, dar și de integritatea funcțională a secreției pancreatice, biliare și a absorbției intestinale.

Se realizează prin mecanism umoral:

- Contactul mucoasei intestinale cu: produși de digestie, suc gastric acid, sau alcool ⇒ eliberare de gastrină ⇒ ↑secr. de HCl+pepsină
- Contactul mucoasei duodenale cu: lipide, chim gastric hipertonic ⇒ eliberare enterogastrică ⇒ ↓secreția gastrică

### 3. SECREȚIA EXOCRINĂ A PANCREASULUI

Pancreasul este o glandă mixtă. Secreția exocrină este elaborată de o structură tubulo-acinoasă, asemănătoare glandelor salivare, în care celulele acinare secretă enzime, iar cele ductale componenta hidroelectrolitică bogată în bicarbonat de sodiu.

Secreția endocrină este realizată de insulele Langherhans, ce secretă hormoni cu rol esențial în reglarea metabolismului: insulina, glucagon și somatostatina.

#### 3.1. Sucul pancreatic: componente, proprietăți, rol

Sucul pancreatic este produsul de secreție al glandelor tubulo-acinare. Celulele acinare dispune într-un singur strat circumscris o cavitate ce se continuă cu ductul intercalat și apoi cu ductele intralobulare. Acestea se varsă în cele extralobulare ce se continuă cu canalul Wirsung, a cărui deschidere în duoden, împreună cu coledocul, este reglată de sfincterul Oddi.

##### Proprietăți

Volum = de 1-1,5 l/zi.

Lichid izoosmotic cu pH=8.

##### Compoziție

În compoziția sucului pancreatic intră substanțe anorganice și organice.

Dintre *substanțele anorganice* concentrațiile de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  sunt asemănătoare cu cele din plasmă; în schimb  $\text{HCO}_3^-$  este crescut. Concentrația  $\text{HCO}_3^-$  variază cu debitul secretor, de la 70 mEq/l la rate scăzute de secreție până la 130 mEq/l la rate înalte. Rolul  $\text{HCO}_3^-$  este de neutralizare a sucului gastric ajuns în duoden și de asigurare a unui pH optim pentru activitatea enzimelor pancreatice. Concentrația  $\text{Cl}^-$  variază invers proporțional cu a  $\text{HCO}_3^-$ .

*Substanțele organice* sunt reprezentate de enzime. Sucul pancreatic conține enzime a căror acțiune se exercită asupra celor trei principii alimentare: proteine, lipide și glucide. Enzimele pancreatice sunt secretate sub formă de proenzime ce devin active numai în lumenul intestinal, în prezența enterokinazei, protejând astfel glanda de autodigestie.

##### • Enzimele proteolitice

Principalele proteaze pancreatice sunt: **tripsina, chimotripsina și carboxipeptidaza**. Ele sunt secretate sub formă inactivă de: tripsinogen, chimotripsinogen și procarboxi-peptidaza. Tripsinogenul este activat specific de enteropeptidaza (enterokinaza) secretată de mucoasa duodenală.

- **Tripsina** rezultată activează tripsinogenul, chimotripsinogenul și procarboxi-peptidaza. Tripsina este o endopeptidază ce acționează în mod specific rupând legăturile peptidice la nivelul radicalului carboxilic al celor doi acizi aminați bazici: arginina și lizina.
- **Chimotripsina** este o endopeptidază care hidrolizează legăturile peptidice de la nivelul grupărilor carboxilice ale tirozinei, fenilalaninei, triptofanului, metioninei. Prezintă și proprietatea de a coagula laptele. Ca urmare a acțiunii tripsinei și chimotripsinei rezultă polipeptide.
- **Carboxipeptidaza** este o exopeptidază care scurtează polipeptidele cu un aminoacid. Acționează asupra polipeptidelor cu grupare carboxilică terminală.
- **Elastaza**, produsă sub formă de proelastază și activată de către tripsina și enterokinază, hidrolizează în special legăturile peptidice ale aminoacizilor: alanina, serina, glicina.
- **Ribonucleaza și deoxiribonucleaza** acționează asupra acizilor ribonucleic și dezoxiribonucleic, desfăcând legăturile ester-fosfat, rezultând oligopeptide.

În sucul pancreatic este prezentă o proteină, *inhibitorul tripsinei*, ce previne activarea prematură a enzimelor proteolitice în acini și ductele pancreatice. Când pancreasul este lezat grav sau când canalul secretor este blocat și se acumulează o cantitate mare de suc pancreatic activitatea inhibitorului tripsinei este depășită. Secreția pancreatică rapid activată poate digera în câteva ore întregul pancreas (pancreatită acută).

##### • Enzimele lipolitice

- **Lipaza** pancreatică este cea mai activă esterază din tubul digestiv, care separă prin hidroliză acizii grași de glicerol. Sărurile biliare, prin acțiunea de emulsionare a grăsimilor, măresc suprafața de contact dintre substrat și enzimă favorizând acțiunea lipazei. Dacă lipsește lipaza pancreatică, grăsimile sunt eliminate nedigerate în fecale, apărând steatoree.
- **Colesterolesterhidrolaza** acționează în prezența sărurilor biliare scindând colesterolul alimentar esterificat în colesterol liber și acid gras.
- **Fosfolipaza A2** descompune fosfolipidele în acizi grași și lizofosfolipide.

- **Enzime glicolitice**

Sucul pancreatic conține de asemenea o **amilază** care este secretată sub formă activă. La fel ca amilaza salivară, hidrolizează moleculele de amidon până la maltoză..

### 3.1. Mecanismul elaborării sucului pancreatic

**Componenta enzimatică** este produsul de secreție al celulelor acinare și are loc în două etape.

→ Procesul de *sinteză* al enzimelor are loc la nivelul reticulului endoplasmatic rugos, de unde sunt transportate intracelular până la aparatul Golgi, unde vor fi transformate în vacuole prin învelire cu o membrană. Vacuolele se unesc apoi și formează granulele de zimogen.

→ Enzimele *sunt stocate* în granulele de zimogen localizate la polul apical al celulelor acinare. Apoi, ca răspuns la secretagoge, conținutul granulelor de zimogen este *eliberat* prin exocitoză în lumenul ductelor acinare. Sinteza este foarte rapidă astfel că în 24 de ore pancreasul secretă o cantitate de proteine egală cu cea din structura sa.

#### **Componenta hidroelectrolitică.**

- Secreția spontană a celulelor ductelor intralobulare prezintă  $K^+$  și  $HCO_3^-$  în concentrații mai mari decât în plasmă.
- Sinteza și secreția de  $HCO_3^-$  în celulele acestor ducte este prezentată în figură.
- $CO_2$  difuzat în celulele epiteliale ale ductelor este hidratat în prezența anhidrazei carbonice.
- Disocierea  $H_2CO_3$  este urmată de expulzia  $H^+$  prin pompa  $H^+/K^+$  de la nivelul membranei bazolaterale, iar  $HCO_3^-$  este schimbat apical cu  $Cl^-$ .
- $Cl^-$  este reîntors în lumen prin canale de  $Cl^-$  electrogenice. Electronegativitatea celulei este menținută prin efluxul  $K^+$  prin canalele de  $K^+$  de la nivelul membranei bazo-laterale.
- Ionii de  $Cl^-$  ajung în lumenul acinar prin canalele de  $Cl^-$  ale membranei apicale de la nivelul celulelor acinare cât și ale celulelor epiteliale ductale.
- Canalele de  $Cl^-$  sunt activate de AMPc și  $Ca^{2+}$  din celulele acinare. Membrana bazolaterală prezintă cotransportul  $Na^+/2Cl^-/K^+$  și canale de  $K^+$  ce realizează eflux ionic, activate de  $Ca^{2+}$  intracelular.

### 3.2. Reglarea secreției pancreasului exocrin

1) Reglarea nervoasă – se realizează prin:

- Inervația parasimpatică : nervul vag (X) ; stimularea vagală  $\Rightarrow \uparrow$  SP(direct și prin  $\uparrow$  secreției de gastrină)
- Inervația simpatică: nervii splanhnici; stimularea simpatică  $\Rightarrow \downarrow$  SP

2) Reglarea umorală – se realizează cu participarea următorilor hormone



Hormon	Loc de sinteză	Efect
Secretină	mucoasa duoden + jejun superior	hidrolatic (↑ secreția de apă și ioni)
CCK	mucoasa duoden + jejun superior	Ecbolic (↑ secreția de enzime)
Gastrină	cel G din zona antro-pilorică + duoden	↑ SP
VIP	muc. duoden	↑ SP
Somatostatină	pancreas	↓ SP
Glucagon	pancreas	↓ SP

Reglarea celor două componente ale sucului pancreatic se realizează separat. La fel ca și sucul gastric, secreția sucului pancreatic este eliberată în timpul a trei faze: cefalică, gastrică și intestinală.

**Faza cefalică.** Secreția pancreatică va fi stimulată:

- fie direct de impulsurile *vagale* rezultând un suc redus ca volum, dar cu un conținut proteic crescut,
- fie prin intermediul *gastrinei* eliberată din mucoasa antrului gastric ca răspuns la stimularea vagală.

**Faza gastrică.** În timpul fazei gastrice a secreției, distensia stomacului prin *reflexe vago-vagale* induce de asemenea o secreție redusă de volum, cu concentrație crescută de enzime. *Gastrina* eliberată ca răspuns la distensia gastrică și prezența peptidelor în zona antrală a stomacului de asemenea crește secreția pancreatică.

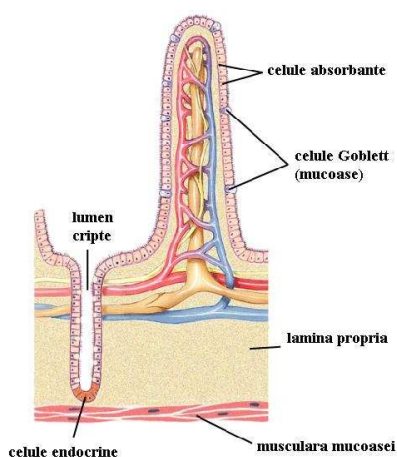
**Faza intestinală.** Secreția pancreatică va fi stimulată de anumite componente ale chimului ajuns în duoden și jejunul superior, Astfel, chimul acid induce o secreție crescută ca volum cu concentrație scăzută de enzime.

→ *Secretina* este mediatorul major al acestui răspuns la chimul acid. Eliberată de celulele mucoase ale duodenului, ajunge prin intermediul circulației la pancreas și stimulează direct celulele epiteliale ductale, inducând o *componentă apoasă bogată în bicarbonat*.

→ *Colecistokinina* (CCK), eliberată din duoden și jejunul superior, ca răspuns la producția de digestie - peptide, acizi grași, este *cel mai important mediator fiziologic al componentei enzimice* a sucului pancreatic. CCK potențează efectele stimulative ale secretinei la nivelul ductelor, iar secretina potențează efectele CCK asupra celulelor acinare.

Reflexele vago-vagale enteropancreatice de asemenea stimulează secreția pancreatică în timpul fazei intestinale. Vagotomia reduce semnificativ secreția sucului pancreatic.

## 4. SECREȚIA INTESTINALĂ



### 4.1. SECREȚIA INTESTINULUI SUBȚIRE

În intestinul subțire, conținutul intestinal este mixt cuprinzând mucus, suc pancreatic și bilă. Mucoasa intestinului subțire conține:

- formațiuni adaptate pentru secreție: cripte glandulare Lieberkühn și glande duodenale Brunner;
- formațiuni adaptate pentru absorbție: valvule conivente, vilozități intestinale, microvilozități enterocitare;
- noduli limfatici solitari;
- noduli limfatici agregați (plăci Peyer) - mai ales în ileon;
- celule enterocromafine care secretă serotonină.

→ *Criptele glandulare Lieberkühn* - se găsesc pe toată suprafața intestinului subțire sub forma unor mici adâncituri. Celulele epiteliale de la nivelul acestor cripte elaborează sucul intestinal, un lichid extracelular aproape pur, cu un debit de 1800 ml pe zi și un pH ușor alcalin de 7,5-8. Secreția elaborată este absorbită la nivelul vilozităților împreună cu substanțele din chim imediat ce acestea vin în contact cu vilozitățile.

Mecanismul de secreție al lichidului apos de la nivelul criptelor Lieberkün nu este bine precizat. Se crede că sunt implicate două procese secretorii active: secreția activă a ionilor de clor și cea a ionilor de bicarbonat.

→ *Glandele lui Brunner* - sunt implicate în secreția de mucus și se găsesc la nivelul primilor câțiva centimetri ai peretelui duodenal, în special între pilor și papila lui Vater.

Stimulii pentru secreția de mucus sunt:

- stimulare tactilă sau iritația mucoasei duodenale;
- stimulare vagală;
- hormonii gastrointestinali în special secretina.

Rolul mucusului secretat de glandele Brunner este:

- acoperirea și protecția epiteliului intestinal față de acțiunea digestivă a sucului gastric;
- rol lubrefiant

### **Proprietăți:**

Volum: 2 - 3l/zi

pH = alcalin (8)

### **Compoziție:**

- în perioadele interdigestive: compoziție ionică și osmolaritate similară cu a plasmei
  - în perioadele digestive: suc intestinal pur, conține 1g proteine/l
- depinde de zonă:
- \* în duoden predomină glande BRUNNER → secretă mucus
  - \* în restul intestinului subțire predomină glande LIEBERKUHN → produc sucul intestinal propriu-zis

-conține enzime:

1) *enterokinaza* → activează tripsina și chimotripsina

2) **enzime proteolitice**

- erepsina = amestec de enzime proteolitice; degradează polipeptidele ⇒ AA
- nucleaze → degradează polinucleotide ⇒ mononucleotide
- nucleotidaze → degradează mononucleotide ⇒ nucleozid + acid fosforic
- nucleozidaze → degradează nucleozide ⇒ pentoza + baza azotată

3) **enzime glicolitice**

- amilaza intestinală → determină hidroliza amidonului ⇒ maltoză
- dizaharidaze
  - \* maltaza → hidroliza maltozei ⇒ 2 molecule glucoză
  - \* zaharaza → hidroliza zaharozei ⇒ glucoză + fructoză
  - \* lactaza → hidroliza lactozei ⇒ glucoză + galactoză

4) **enzimelipolitice:** lipaza intestinală → hidroliza trigliceride (TG) ⇒ AG + MG

### **Reglarea secreției intestinului subțire**

Cele mai importante mecanisme de reglare a secreției intestinului subțire sunt reflexele locale, în special cele inițiate de stimulii tactili sau iritanți. Cea mai mare parte a secreției este declanșată de prezența chimului, cu cât chimul are un volum mai mare, cu atât secreția va fi mai abundentă.

#### **Reglarea nervoasă:**

- stimularea vagală crește secreția glandelor Brunner și probabil nu are efect asupra glandelor intestinale.

**Reglarea umorală:** intervin gastrina, CCK, secretina, VIP ⇒ ↑ secreția intestinală

## **4.2. SECREȚIA INTESTINULUI GROS. REGLAREA SECREȚIEI INTESTINULUI GROS**

Produsul de secreție al colonului este un lichid redus cantitativ, lipsit de enzime, alcalin (pH = 8 - 8,4) datorită conținutului crescut de bicarbonat, izotonic și conținând o mare cantitate de mucus.

Mucoasa intestinului gros nu conține vilozități. Glandele colonului sunt scurte invaginări ale mucoasei, care secretă mucus. Mucusul este o secreție vâscoasă compusă din apă, electroliți și mucopolizaharide.

Rolurile mucusului:

- favorizează aderența particulelor din conținutul intraluminal și constituirea bolului fecal,
- protejează mucoasa de traumatisme mecanice și chimice,
- prin proprietățile lubrifiante permite deplasarea conținutului colonic, fără a se produce excoriații ale mucoasei,

În condițiile unor grave iritații ale mucoasei colonice, în special în enteritele prin infecții bacteriene grave, celulele mucoasei secretă, în afara unor cantități ridicate de mucus, mari cantități de apă și electroliți, care diluează factorii iritanți și stimulează transportul conținutului intraluminal către anus. Ca urmare se produce diaree cu pierderi mari de apă și electroliți, dar și cu refacere mai rapidă.

## 5. SECREȚIA BILIARĂ

### 5.1. Bila: compoziție, proprietăți, rol

Bila este secretată la nivel hepatic, continuu, de către celulele hepatice (*bila hepatică*). Bila hepatică este depozitată în vezicula biliară, unde se concentrează, transformându-se în *bila veziculară* (Tabel 1). Bila este eliberată intermitent în duoden, în perioadele digestive, împreună cu sucul pancreatic.

**Tabelul nr. 1.** Caracteristicile celor două tipuri de bilă: hepatică și veziculară

<i>Caracteristici</i>	<i>Bila hepatică</i>	<i>Bila veziculară</i>
Culoare	galben aurie	brună (concentrare PB)
Vâscozitate	Fluidă	vâscoasă (mucina)
Densitate	1011	1025 - 1050
PH	7,8 - 8,6 Alimentatia carnată: ↓ pH Alimentatia vegetariană ↑ pH	7 - 7,4 (acidifiere)
Osmolaritate	Izotonă	izotonă
Cantitate	<ul style="list-style-type: none"> <li>secretată continuu de hepatocite ≈ 300-1200 ml/zi (în medie <b>700 ml/zi</b>),</li> <li>flux mediu 7 - 8 ml/Kg/zi,</li> <li>debitul biliar ↑ de: săruri biliare, salicilați, coleretice</li> </ul>	stocată în vezicula biliară ≈ 20 - 60 ml ( <b>50 ml</b> )
Constituenți	apă (97%), săruri biliare (SB), pigmenti biliari (PB), colesterol, săruri anorganice, acizi grași, hormoni steroidieni	<ul style="list-style-type: none"> <li>bilă concentrată ⇒ <ul style="list-style-type: none"> <li>- apă ↓ (89%)</li> <li>- solviții ↑ de 3-4 ori</li> </ul> </li> <li>conține mucină</li> </ul>

Principalele componente ale bilei

1) **Sărurile biliare** sunt constituite din acizi biliari conjugați cu aminoacizi și cationi. Se disting două tipuri de acizi biliari:

- **acizi biliari primari**, formați în hepatocit din colesterol;
- **acizi biliari secundari**, formați în tractul intestinal, din acizii biliari primari, sub acțiunea florei microbiene. La nivelul intestinului subțire (ileum terminal), acizii biliari secundari sunt absorbiți trec în circulația entero-hepatică, prin care sunt transportați la ficat. Din ficat sunt reexcretați în bilă și reajung în duoden. O proporție de 20% din totalul de acizi biliari se pierde zilnic și trebuie resintetizată de ficat.

Acizii biliari primari, formați în hepatocit din colesterol, sub acțiunea enzimei 7  $\alpha$ -hidroxilaza sunt acidul colic și chenodezoxicolic (acidul chenic). Acești acizi se conjugă cu aminoacizi (glicocol și taurina), după care se combină cu Na<sup>+</sup> sau K<sup>+</sup> rezultând sărurile biliare. Acizii biliari primari trec odată cu bila prin căile biliare în duoden și apoi în intestinul subțire. La nivelul ileonului:

- **85%** sunt absorbiți în circulația entrohepatică, prin care reajung în **ficat**;
- **15%** sunt transformați în **acizi biliari secundari**, sub acțiunea florei microbiene, rezultând acidul dezoxicolic și litocolic. Acizii biliari secundari sunt absorbiți în circulația entrohepatică în proporție de 20-50%, ajung la **ficat**, unde sunt supuși unor reacții de conjugare sau sulfatare și apoi sunt reexcretați în bilă. Acizii biliari secundari trec și ei odată cu bila prin căile biliare în duoden și apoi în intestin, de unde o parte se reabsorb iar o parte se pierd prin materiile fecale.

- sărurile biliare emulsionează grăsimile, transformându-le în particule fine, favorizând hidroliza enzimatică și absorbția grăsimilor;
  - sărurile biliare formează agregate moleculare cu acizii grași, monogliceride, colesterol și lecitina, denumite *micelle* cu rol în solubilizarea substanțelor hidrofobe;
  - concentrația sărurilor biliare trebuie să se mențină peste “concentrația micelară critică”. În bilă, raportul săruri biliare/colesterol trebuie să fie mai mare de 10, condiție în care colesterolul este menținut solubil. În condiții patologice, dacă concentrația sărurilor biliare devine mai mică decât concentrația micelară critică, colesterolul precipită și bila devine litogenă, formându-se calculii biliari
- 2) **Pigmenții biliari** (PB) sunt bilirubina indirectă (BI - neconjugată) și directă (BD - conjugată), biliverdina, urobilinogenul, urobilina, stercobilinogenul și stercobilina.  
Procesul de formare a PB (vezi curs eritrocite – metabolismul Hb).

### Rolul și funcțiile bilei

1. Principalele roluri ale bilei sunt legate de procesul de digestie și absorbție a lipidelor, de reglarea motilității și sintezei de bilă, datorită sărurilor biliare care realizează:
  - Activarea lipazei pancreatice
  - Emulsionarea trigliceridelor, efect tensioactiv indispensabil pentru digestia lipidelor, prin care lipidele sunt transformate în picături fine care pot fi supuse hidrolizei enzimatic
  - Formarea micelilor, forma solubilă a produșilor hidrofobi, care permite absorbția lor
  - Absorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile.
  - Metabolismul colesterolului: sinteza, secreția și absorbția lui intestinală.
  - Reglarea sintezei și secreției biliare a fosfolipidelor.
  - Stimularea peristalticii intestinale.
  - Reglarea secreției biliare: sărurile biliare reprezintă principalul stimul fiziologic pentru secreția biliară (circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare condiționează fracțiunea colalo-dependentă a secreției biliare).
2. Neutralizează chimul gastric acid trecut în duoden, asigurând un pH favorabil acțiunii enzimelor pancreatice.
3. Permite eliminarea unor produși de degradare: pigmenți biliari, excesul de colesterol, unii metaboliți ai hormonilor, unele medicamente, săruri ale metalelor grele.

### 5.2. Mecanismul colerezei

Colereza reprezintă procesul de secreție biliară

- a) Procesul de colereză începe la nivelul celulei hepatice, care secretă bila primară hepatică sau canaliculară. Caracteristicile bilei primare sunt:
  - producerea ei este dependentă de excreția de acizi biliari,
  - conține acizi biliari, săruri biliare, colesterol, hormoni, substanțe exogene (BSP), medicamente care se excretă biliar,
- b) Bila primară hepatică este secretată în canaliculii biliari, este transportată spre ductele biliare hepatice și apoi în ductele biliare extrahepatice, unde se modifică prin:
  - reabsorbția apei
  - secreția de electroliți ( $\text{HCO}_3^-$ )
- c) La nivelul veziculei biliare:
  - predomină reabsorbția apei, determinând concentrarea componentilor organici de 10 - 20 de ori.
  - are loc secreția de mucus.

Se pot distinge două fracțiuni în componența bilei:

- **fracțiunea colalodependentă**, sintetizată exclusiv în ficat, care conține săruri biliare, lecitină, colesterol, pigmenți biliari și alte substanțe conjugate de glucuronil-transferază: hormoni steroizi (sexuali, suprarenalieni), substanțe exogene (sulfamide, streptomycină, BSP);
- **fracțiunea colaloindpendentă**, fracțiunea biliară secretată de căile biliare, bogată în  $\text{Cl}^-$  și  $\text{HCO}_3^-$  și mucină.

### 5.3. Reglarea secreției biliare

Factorii care reglează secreția biliară, intervin asupra uneia dintre fracțiuni sau asupra ambelor, având efect:

- a) **efect colagog**:  $\uparrow$  fluxului biliar în intestin pe seama contracției veziculei biliare, fără a antrena și creșterea secreției biliare.
- b) **efect coleretic** =  $\uparrow$  fluxului secretor biliar pe seama ambelor fracțiuni colalodependentă și colaloindependentă. Un exemplu de substanțe cu efect coleretic sunt sărurile biliare.
- c) **efect hidrocoleretic (colereza ductală)** =  $\uparrow$  fluxului secretor biliar pe seama fracțiunii colaloindependente, spre exemplu sub acțiunea secretinei.

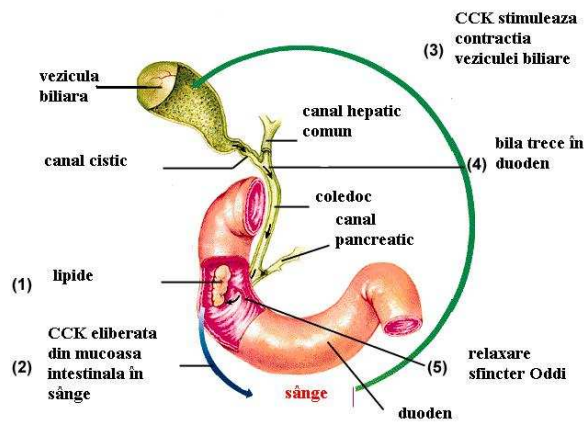
Reglarea secreției biliare se realizează prin:

1. **Sărurile biliare** sunt principalii reglatori fiziologici ai secreției biliare. Prin circuitul entero-hepatic asigură intensificarea și prelungirea efectului coleretic din perioadele digestive.
2. **Secretina** are efect hidrocoleretic (apă și  $\text{HCO}_3^-$ ) manifestat:
  - direct
  - indirect - este stimulată formarea de secretină
    - la contactul mucoasei duodenale cu sulfatul de magneziu, HCl diluat, carnea
    - prin acțiunea pe cale sanguină a insulinei, glucagonului, histaminei, serotoninei, catecolaminelor.
3. **Gastrina** are efect hidrocoleretic direct.
4. **Presiunea biliară** influențează colereza
  - la o presiune biliară  $> 27 \text{ cmH}_2\text{O}$  secreția se oprește
  - la o presiune biliară  $> 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  pigmentii biliari trec în sânge.
5. **Sistemul nervos vegetativ parasimpatic** determină, pe cale vagală, creșterea secreției de bilă. Sistemul nervos vegetativ poate exercita o acțiune indirectă asupra secreției de bilă:
  - prin intermediul variației presiunii și fluxului sanguin hepatic
  - prin intermediul gastrinei și secretinei.

## 6. FIZIOLOGIA CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

Funcțiile căilor biliare sunt legate de formarea bilei definitive, de stocarea și optimizarea evacuării acesteia:

1. **Funcția secretorie** - hidrocolereza, formarea fracțiunii colalo-independente, bogată în cloruri, bicarbonați, mucus. Cantitatea secretată la nivelul căilor biliare extrahepatice este foarte redusă. Debitul secretor vezical este de aproximativ 20 ml/zi. Vezicula biliară secretă un **factor anticolecistokinetic**.
2. **Funcția de concentrare a bilei** - are loc în special la nivelul veziculei biliare. Se produce reabsorbția de apă și de ioni anorganici ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) ceea ce determină concentrarea compușilor organici biliari de până la 10-20 de ori (în medie de 3-4 ori). În plus vezicula biliară realizează acidifierea bilei.
3. **Funcția de rezervor a veziculei biliare** - capacitatea de înmagazinare a veziculei biliare este de aproximativ 20-60 ml bilă concentrată (corespunzând la  $\approx 400-500$  ml bilă hepatică din punct de vedere al conținutului în săruri biliare).
4. **Funcția de optimizare în evacuarea bilei** - vezicula biliară prezintă contracții ritmice, cu frecvența de 2-6/min și tonice, cu durata de 5-30 min.
  - a) În perioadele interdigestive, bila nu trece spre duoden datorită contracției sfincterului Oddi. Bila se acumulează în căile biliare până când presiunea crește la  $\approx 50-70 \text{ mmH}_2\text{O}$ , după care forțează trecerea prin canalul cistic spre vezicula biliară, unde se depozitează.
  - b) În perioadele idigestive, bila se evacuează în duoden "în jeturi" de  $\approx 1$  ml bilă, ca urmare a contracțiilor ritmice ale veziculei biliare. Evacuarea bilei se face în condițiile în care contracțiile veziculei biliare se asociază cu relaxarea concomitentă a sfincterului Oddi, între două unde peristaltice duodenale.
  - c) La sfârșitul digestiei, bila se acumulează din nou în vezicula biliară, secreția de bilă diminuează iar sfincterul Oddi se contractă.



### Reglarea contracției veziculei biliare

Contractia veziculei biliare este reglată nervos și umoral.

1. Colecistokina (CCK) este cel mai important stimul pentru contracția veziculei biliare. Sinteza CCK are loc în mucoasa duodenală. Stimularea secreției CCK este determinată în special de alimentele grase care trec în duoden. În prezența alimentelor grase, evacuarea veziculei biliare este bună (cu golire în 1 oră) în lipsa lor, evacuarea este slabă.

2. Mecanismul nervos de stimulare a contracției veziculei biliare este realizat de fibrele colinergice vagale și cele din plexurile nervoase enterice. Sunt

aceleași fibre nervoase care controlează motilitatea și secreția altor componente ale tractului gastro-intestinal superior.

Pentru buna evacuare a bilei, trebuie să existe o concordanță între reglarea contracției veziculei biliare și relaxarea sfincterului Oddi, asigurată de cel puțin trei mecanisme:

- 1) CCK exercită un ușor efect de relaxare a sfincterului Oddi, dar care este insuficient pentru buna evacuare a bilei,
- 2) contracția ritmică a veziculei biliare determină transmisia undelor peristaltice de-a lungul ductelor biliare spre sfincterul Oddi, determinând o undă de relaxare care inhibă sfincterul,
- 3) între două unde peristaltice duodenale, are loc o relaxare care se transmite și sfincterului Oddi. Acesta pare a fi cel mai important mecanism care asigură buna evacuare a bilei în duoden, sincron cu perioadele dintre contracțiile duodenale.