

6 Attività motoria e secrezione gastrica

CAROLA SEVERI, LORENZO FUCCIO

OBIETTIVI DIDATTICI

- ✓ Fornire i concetti chiave dell'attività motoria gastrica e di come una sua alterazione possa determinare l'insorgere di patologie ed essere l'obiettivo di interventi terapeutici.
- ✓ Fornire le conoscenze necessarie per comprendere il ruolo svolto dalla secrezione gastrica nella digestione e nell'assorbimento di macronutrienti e minerali e capire le basi patofisiologiche delle patologie gastroduodenali.

Lo stomaco svolge numerose funzioni che includono l'immagazzinamento del cibo prima che esso venga gradualmente trasferito nel duodeno, la frantumazione meccanica delle particelle alimentari di grosse dimensioni e il rimescolamento del cibo con il succo gastrico, ricco di acido ed enzimi.

Esso viene suddiviso anatomicamente in tre regioni: il fondo, il corpo e l'antrò. Tuttavia sul piano funzionale viene suddiviso in due regioni, prossimale e distale, le cui rispettive estensioni differiscono per quanto riguarda l'attività motoria e secretiva, avendo il corpo gastrico funzione motoria simile all'antrò e funzione secretiva simile al fondo.

Motilità gastrica

Per quanto riguarda l'attività motoria, lo stomaco è suddiviso nella parte prossimale, che comprende il fondo e parte del corpo gastrico, e in quella distale che include la restante parte del corpo e l'antrò.

La parte prossimale presenta contrazioni toniche ed è deputata all'immagazzinamento del cibo mentre quella distale è caratterizzata da attività peristaltica propulsiva con contrazioni circolari a bassa frequenza. Si possono identificare due pattern motori completamente diversi: un pattern motorio interdigestivo e un pattern motorio post-prandiale.

Pattern motorio interdigestivo

Durante la fase interdigestiva, si riscontra un elevato tono muscolare nella parte prossimale gastrica mentre in quella distale contrazioni ricorrenti, note con il nome di "complessi motori migranti" (MMC, dall'acronimo inglese *Migrating Motor Complex*). Questo tipico pattern contrattile compare dopo il completato svuotamento gastrico dal cibo e origina da un'area *pacemaker*, localizzata sulla grande curvatura tra il fondo e il corpo prossimale (figura 6.1), costituita dalle cellule interstiziali del Cajal. Queste cellule, che fungono da interfaccia tra i nervi enterici e le cellule muscolari lisce (vedi capitolo 10), generano spontaneamente onde elettriche lente (3/min) che si propagano nella muscolatura circostante mantenendola in uno stato latente di eccitazione e regolandone il ritmo contrattile.

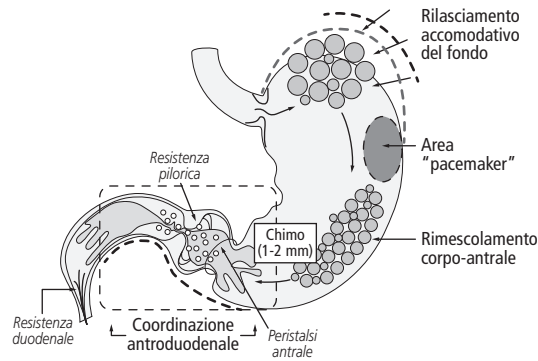
Gli MMC sono caratterizzati da 3 fasi: la fase I è un periodo di quiescenza senza attività motoria; la fase II consiste di contrazioni irregolari e casuali di bassa ampiezza, mentre la fase III è caratterizzata da brevi cicli contrattili di ampia ampiezza. Le contrazioni della fase III sono costituite da gruppi di onde contrattili che migrano lungo tutto il tubo digestivo fino all'ileo terminale, a intervalli regolari durante il digiuno. Circa metà delle onde della fase III origina dallo stomaco e l'altra metà dal duodeno. La finalità di queste contrazioni della fase III è di garantire un flusso pulsatile che mantenga lo stomaco e il piccolo intestino libero dalle secrezioni, dai residui e dai microbi durante il periodo di digiuno, in modo da preparare lo stomaco a ricevere il pasto successivo (vedi capitolo 10). La regolazione degli MMC gastrici è ancora in parte dibattuta e sembra essere dovuta solo in parte al sistema nervoso centrale. L'inizio della fase III sembra essere regolato da ormoni enterici, come la somatostatina nel duodeno e la motilina nello stomaco.

Pattern motorio post-prandiale

Durante l'assunzione di cibo il pattern motorio cambia drasticamente. La parte prossimale dello stomaco (fondo e corpo) si rilassa fungen-

Figura 6.1

Attività motoria gastrica post-prandiale (cibi solidi).
Modificata da Manuale Unigastro 2010-2012



do inizialmente da *reservoir*. Questo rilasciamento accomodativo, senza modificazione del tono (*compliance*), è mediato da diversi riflessi parasimpatici che riducono l'input colinergico e attivano il rilascio di ossido nitrico, permettendo di mantenere bassa la pressione intragastrica durante l'assunzione di cibo. Successivamente, la contrazione tonica della parte del corpo-fondo spinge il cibo distalmente, mentre la parte distale gastrica (corpo distale e antrum) mescola e frammenta il cibo attraverso un pattern contrattile peristaltico regolare e vigoroso con onde circolari contrattili che partono dall'antrum prossimale e procedono verso il piloro a una frequenza di circa 3 per minuto. Il pattern motorio post-prandiale ha quindi tre funzioni meccaniche principali:

- la funzione di *reservoir* della parte prossimale che permette di introdurre grandi quantità di cibo senza determinare un rilevante aumento della pressione intragastrica;
- la funzione di mescolare e frammentare il cibo in particelle più piccole per essere in seguito processate dall'intestino;
- la funzione di trasporto rappresentata dalle contrazioni antrali toniche e peristaltiche che determinano un flusso costante e controllato di cibo in duodeno (figura 6.1).

La motilità gastrica ha anche un ruolo fondamentale nella regolazione dell'appetito. Durante l'assunzione di cibo, quando lo svuotamento gastrico, soprattutto di cibo solido, è incompleto, la distensione e accomodazione gastrica giocano un ruolo importante nella regolazione della sazietà. Lo svuotamento gastrico di un pasto solido segue tipicamente un pattern bifasico: durante la fase di redistribuzione, che può durare

fino a 30-60 minuti, il cibo solido si ridistribuisce nello stomaco ed è frammentato in minute particelle, del diametro inferiore a un millimetro, che può così passare attraverso il piloro durante la seconda fase dello svuotamento. Durante l'assunzione di cibo, quindi, la gran parte del cibo solido rimane all'interno dello stomaco, condizionando il senso di sazietà. Infatti, la distensione della parte sia prossimale che distale dello stomaco attiva dei meccanocettori di parete che, attraverso i nervi vago e splanchnici, trasmettono le informazioni al sistema nervoso centrale, in particolare al nucleo del tratto solitario del tronco encefalico. Il senso di sazietà durante l'ingestione di cibo sembra essere in parte anche regolato da alcuni ormoni, come la colecistochinina e il peptide simil-glucagone di tipo 1 (GLP-1). La composizione del cibo, dei nutrienti (lipidi, carboidrati o proteine), sembra invece avere un ruolo del tutto marginale sul senso di sazietà e di appetito dopo il pasto. Quando la capacità di accomodazione gastrica è alterata, come ad esempio dopo vagotomia, nei pazienti con malattia di Chagas (una parassitosi tropicale caratterizzata dalla estesa lesione del plesso mioenterico) e in alcuni pazienti con dispepsia funzionale, il rapido aumento della pressione intragastrica durante l'ingestione di cibo induce un senso di sazietà precoce. D'altro lato, la chirurgia bariatrica, come il bendaggio gastrico, agisce proprio riducendo le dimensioni dello stomaco prossimale per indurre un senso di sazietà precoce e favorire il calo ponderale.

La velocità dello svuotamento gastrico sembra essere inversamente correlata con il contenuto calorico e indipendente dalla natura delle calorie. Inoltre, è stata anche osservata una correlazione tra acidità, osmolarità, viscosità del cibo e la velocità dello svuotamento gastrico. Alla base di questi meccanismi vi è una regolazione a feedback duodeno-gastrica, mediata dal vago e da alcuni ormoni (e.g., GLP-1, PYY e CCK) che modulano lo svuotamento gastrico.

Le alterazioni dello svuotamento gastrico possono manifestarsi in corso di numerose patologie (tabella 6.1). La gastroparesi è definita come un disordine caratterizzato da sintomi quali nausea, vomito, sazietà precoce e/o senso di ripienezza in modo continuo o ciclico compatibili con ritenzione gastrica in assenza di un'ostruzione meccanica. Le cause più frequenti sono la forma idiopatica (60%), la forma diabetica (30%) e infine la forma post-chirurgica.

La gastroparesi idiopatica è riportata più frequentemente in giovani donne con sindrome an-

Tabella 6.1

Cause di gastroparesi

- Idiopatica
- Diabetica
- Post-chirurgica
- Radioterapia
- Ablazione mediante radiofrequenza di aritmie atriali
- Ischemia gastrica da occlusione dell'arteria celiaca
- Paraneoplastica
- Connettivopatie (sclerodermia, lupus sistemico eritematoso, polimiositi)
- Malattia di Chagas
- Disordini neurologici (malattia di Parkinson, ictus, sindromi disautonomiche, sclerosi multipla, danni spinali, neurofibromatosi, disordini dei nervi periferici)
- Disturbi alimentari
- Gravidanza
- Endocrinopatie (ipotiroidismo, iperparatiroidismo, malattia di Addison)
- Malattia di Crohn
- Malattie pancreatiche
- Chemioterapia
- Nutrizione parenterale totale
- Nei bambini: infezioni virali, disfunzioni mitocondriali

siosa (35%) e/o depressiva (20%). Questa forma può spesso sopraggiungere in seguito a un'infezione acuta (gastroenterica, respiratoria o dopo intossicazione alimentare), anche se raramente vengono isolati agenti patogeni. I pazienti con gastroparesi diabetica tendono a essere obesi, di sesso femminile e con uno scarso controllo glicemico. La patogenesi sembra essere multifattoriale. Sono stati descritti diversi disordini della motilità gastrica caratterizzati principalmente da incoordinate contrazioni antrali, spasmo pilorico, ipersensibilità della distensione fundica e alterata accomodazione gastrica al pasto, alterazioni neuropatiche autonome e vagali e disfunzione della contrattilità della muscolatura liscia gastrica. Un ritardato svuotamento gastrico è riscontrabile in circa il 25-65% dei pazienti con diabete di tipo I e fino al 30% dei pazienti con diabete di tipo II. L'iperglicemia acuta ritarda lo svuotamento gastrico, altera la motilità antro-pilorica e riduce la risposta ai farmaci procinetici. La gastroparesi infine può complicare interventi chirurgici per malattia peptica, neoplasia esofago-gastrica e di chirurgia bariatrica. Un danno vagale può occorrere nel 4-40% dei pazienti sottoposti a intervento di *funduplicatio* laparoscopica e determinare gastroparesi. Un ritardato svuota-

mento gastrico è spesso osservato dopo intervento di pancreatico-duodenectomia. La diagnosi di gastroparesi si basa sulla dimostrazione di un anormale svuotamento gastrico. La scintigrafia, che valuta lo svuotamento di un pasto solido marcato con ^{99m}Tc , è la modalità di misurazione dello svuotamento gastrico più frequentemente utilizzata e rappresenta il *gold standard*. In alternativa si possono utilizzare breath test con il ^{13}C non radioattivo, che marcano cibi solidi o liquidi come l'acido octanoico e l'acetato, o la risonanza magnetica. Altre possibilità diagnostiche in centri altamente specializzati sono l'ecografia transaddominale bidimensionale e tridimensionale e la manometria gastroduodenale. Quest'ultima è invasiva e costosa ma fornisce importanti informazioni circa frequenza e forza delle contrazioni antrali e dell'intestino prossimale, la coordinazione antroduodenale e la presenza o meno della fase III dell'MMC.

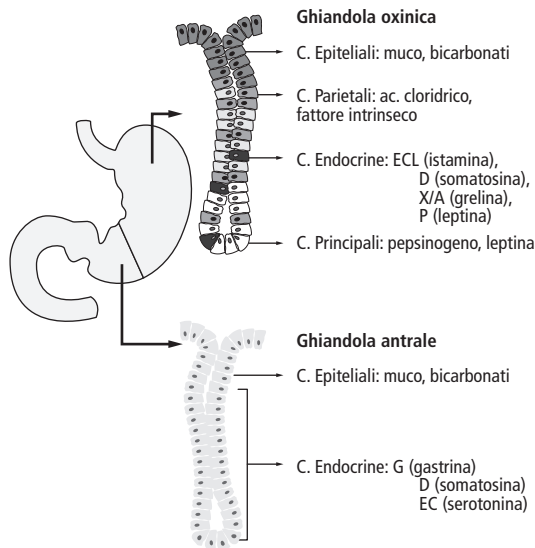
Secrezione gastrica

La funzione secretoria svolta dalla mucosa gastrica è sia esocrina che endocrina. La mucosa dal punto di vista anatomo-funzionale può essere suddivisa in due regioni: la regione ossintica, che comprende i 2/3 prossimali dell'organo (fondo e corpo) con secrezione prevalentemente esocrina, e la regione antro-pilorica con secrezione prevalentemente endocrina.

La mucosa gastrica è costituita da un epitelio di superficie, rappresentato da cellule colonnari che secernono muco e bicarbonati, che riveste l'intero stomaco e che affonda nelle foveole gastriche, in corrispondenza delle quali sboccano le ghiandole gastriche. L'epitelio che riveste le ghiandole gastriche varia a seconda della regione (figura 6.2). Nelle ghiandole della mucosa ossintica, le cellule predominanti sono rappresentate dalle cellule parietali che secernono acido cloridrico e fattore intrinseco, dalle cellule principali che producono pepsinogeno e dalle cellule enterocromaffini (ECL, dall'acronimo inglese *Enterochromaffin cells-Like*) che producono istamina. Nella mucosa antrale invece l'epitelio è prevalentemente costituito da cellule endocrine che producono gastrina e somatostatina. Nell'istmo delle ghiandole gastriche sono presenti cellule multipotenti che possono trasformarsi sia in cellule muco-secerenti, che migrano verso la zona foveolare, sia in cellule ghiandolari che migrano verso il fondo della ghiandola.

Figura 6.2

Le ghiandole gastriche



Secrezione esocrina

Acido cloridrico

Il principale prodotto della secrezione esocrina gastrica è l'acido cloridrico (HCl). Esso viene prodotto dalle cellule parietali della mucosa ossintica tramite le pompe protoniche (H^+/K^+ ATPasi) che liberano ioni idrogeni prima nel lume ghiandolare e successivamente nel lume gastrico ad alta concentrazione (0,16M). Contemporaneamente viene attivata sulla membrana apicale la secrezione del cloro. Le pompe sono contenute nelle vescicole citoplasmatiche all'interno delle cellule e traslocano sulla membrana apicale luminale solo in presenza dello stimolo secretorio. La produzione di HCl è controllata da stimoli di tipo nervoso, paracrino e ormonale (vedi paragrafo sulla regolazione della secrezione acido-peptica).

I principali stimoli sono l'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni postgangliari che originano nel vago, che attiva direttamente i recettori muscarinici (sottotipo M_3), e l'istamina prodotta dalle cellule ECL che, per via paracrina, attiva i recettori H_2 . Entrambi i recettori (muscarinici e istaminici) sono presenti sulla membrana basolaterale della cellula parietale. La secrezione acida gastrica può quindi venire inibita tramite la somministrazione di inibitori della pompa protonica (i.e. omeprazolo e derivati) e/o di antagonisti

selettivi dei recettori H_2 (i.e. ranitidina). Non sono invece disponibili antagonisti selettivi dei recettori M_3 .

Le cellule parietali producono anche il fattore intrinseco necessario per l'assorbimento della vitamina B12. La sua secrezione viene stimolata dagli stessi recettori che attivano la secrezione di HCl e quindi inibita dagli H_2 antagonisti e dalla vagotomia ma, a differenza della secrezione acida, non viene inibita dagli inibitori della pompa protonica.

L'acido cloridrico svolge molteplici funzioni tra le quali quella di attivare un'azione antisettica e di favorire l'assorbimento di oligoelementi minerali. L'acido cloridrico inibisce infatti la crescita dei microorganismi e protegge l'intestino dalla possibile colonizzazione da parte di microorganismi patogeni ambientali. Per quanto riguarda gli oligoelementi, l'acido favorisce la dissociazione dei sali di calcio insolubili e la formazione di cloruro di calcio, un composto molto solubile in acqua, facilmente assorbibile a livello duodeno-digiunale. Per quanto concerne il ferro, l'acido cloridrico è necessario per la dissociazione del ferro inorganico (non-eme) contenuto negli alimenti vegetali e la sua riduzione dalla forma ferrica (Fe^{3+}) a quella ferrosa (Fe^{2+}), più solubile. Questa reazione viene facilitata dalla presenza nel lume gastrico dell'acido ascorbico che inoltre si lega allo ione Fe^{2+} mantenendolo in soluzione per consentirne l'assorbimento duodeno-digiunale. L'acido cloridrico è inoltre necessario per dissociare la vitamina B12 contenuta negli alimenti che, nel lume gastrico, viene legata dalle proteine salivari (proteine R). Nel duodeno, il complesso viene idrolizzato dagli enzimi pancreatici e la vitamina B12 nuovamente libera viene legata dal fattore intrinseco e trasportata nell'ileo terminale dove viene assorbita. Una carente produzione di acido cloridrico può quindi associarsi con quadri clinici caratterizzati da sideropenia o carenza di vitamina B12, cioè rispettivamente un'anemia sideropenica microcitica e ipocromica o perniciose macrocitica. L'acido è infine necessario per l'assorbimento di farmaci quali tiroxina, L-dopa e ketoconazolo.

Pepsinogeno

Altro prodotto della secrezione gastrica è il pepsinogeno, un enzima sintetizzato dalle cellule principali sotto forma di pro-enzima che viene trasformato nell'ambiente acido luminale nella sua forma attiva, la pepsina. La pepsina idrolizza le proteine e svolge un ruolo battericida sui batteri ingeriti. La mucosa gastrica produce due

tipi di pepsinogeno: il tipo I che viene prodotto esclusivamente dalle ghiandole della mucosa ossintica, e il tipo II prodotto da tutta la mucosa gastrica, sia ossintica che pilorica, e anche dalle ghiandole duodenali del Brunner. La sua secrezione è controllata dagli stessi mediatori neuroendocrini delle cellule parietali. La diversa sede di produzione dei due pepsinogeni viene sfruttata nella diagnostica sierica non-invasiva per monitorare, in maniera indiretta, la funzione secretoria gastrica. Ad esempio, bassi livelli circolanti di pepsinogeno I sono indice di un'atrofia della mucosa ossintica. Le cellule principali producono anche una lipasi gastrica che inizia l'idrolisi dei trigliceridi.

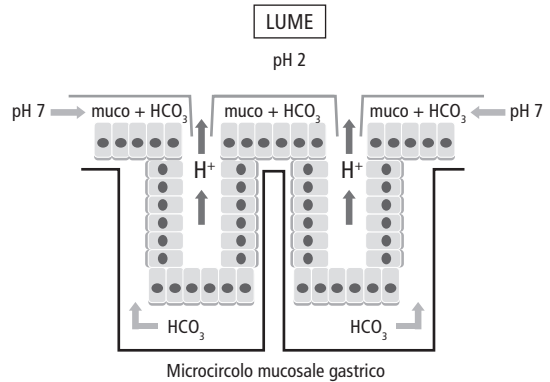
Bicarbonato

Gli altri principali prodotti della secrezione gastrica esocrina sono rappresentati dai bicarbonati e dal muco, che svolgono entrambi una funzione protettiva sulla mucosa proteggendola dall'aggressività dell'ambiente acido-peptico luminale. Gli ioni bicarbonato vengono sia secreti insieme al muco dalle cellule dell'epitelio superficiale che prodotti dalle cellule parietali in concomitanza con la secrezione degli ioni idrogeno. Nelle cellule parietali, a opera dell'anidrasi carbonica, vengono prodotti dall'idrolisi dell'acido carbonico (H_2CO_3) ioni idrogeno e ioni bicarbonato ($H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$). Mentre gli ioni idrogeno vengono secreti dalle pompe protoniche nel lume ghiandolare, gli ioni bicarbonato attraversano la membrana basolaterale e raggiungono, attraverso il microcircolo mucosale gastrico formato da vasi che decorrono lungo l'asse longitudinale delle ghiandole gastriche, la superficie mucosale luminale (figura 6.3). Questa "marea alcalina" crea uno strato alcalino pre-epiteliale che protegge la mucosa sottostante dall'ambiente acido-peptico luminale impedendo l'autodigestione della mucosa. Il flusso vascolare mucosale è sotto il controllo delle prostaglandine.

Muco

Infine le cellule che compongono l'epitelio superficiale di rivestimento secernono muco la cui funzione è quella di separare l'epitelio dall'ambiente luminale. Il muco è composto da glicoproteine a elevato peso molecolare le cui molecole presentano particolari legami aminoacidi che ne prevengono la digestione da parte della pepsina. Formando una barriera fisica, il muco impedisce la retrodiffusione degli ioni idrogeno e consente

Figura 6.3
Barriera mucosale gastrica



di mantenere un pH pressoché neutro a livello della superficie epiteliale. Insieme al muco vengono secrete dalle cellule epiteliali anche delle proteine a basso peso molecolare resistenti all'idrolisi da parte della pepsina, denominate fattori *trefoil*. Queste proteine, con azione anti-infiammatoria, stabilizzano il gel mucoso aumentando la viscosità. Sia la secrezione di muco che quella degli ioni bicarbonato dalle cellule epiteliali viene stimolata dalle prostaglandine.

Qualsiasi condizione che perturbi questi meccanismi protettivi, come la colonizzazione da parte dell'*Helicobacter pylori* che penetra nel muco per aderire sulla superficie epiteliale o i farmaci antinfiammatori non-steroidi che riducono la produzione di prostaglandine, può facilitare la retrodiffusione degli ioni idrogeno e quindi un danno tissutale che potrebbe evolvere in una lesione mucosale.

Secrezione endocrina

La secrezione endocrina varia a seconda dei distretti gastrici in base alla diversa localizzazione delle singole cellule endocrine all'interno delle ghiandole gastriche (figura 6.2). Le cellule produttrici gastrina (cellule G), ormone fondamentale per il controllo della secrezione acida, sono presenti nella mucosa pilorica. Le cellule che producono somatostatina (cellule D), che svolge un'azione paracrina inibitoria, sono invece presenti nelle ghiandole dell'intero stomaco. Nella mucosa pilorica la somatostatina inibisce la secrezione di gastrina mentre nella mucosa ossintica inibisce la secrezione acida gastrica, agendo sia sulle cellule parietali che sulle cellule

ECL. Le cellule sia G che D sono cellule endocrine la cui membrana apicale è in contatto con il lume gastrico (*open cells*) e quindi entrambe vengono attivate dal contenuto luminale.

Nelle ghiandole della mucosa ossintica sono presenti le cellule a istamina (cellule ECL), il principale stimolo della secrezione acida, e cellule endocrine che producono la grelina e la leptina, ormoni che svolgono principalmente funzioni regolatorie sull'appetito, e quindi sul controllo del peso corporeo, ma che possiedono anche funzioni più prettamente digestive. La grelina, nota come ormone oressizzante che stimola l'appetito, viene prodotta dalle cellule X/A. Essa stimola la secrezione acida gastrica e la liberazione dell'istamina mediante un meccanismo vago-dipendente e svolge anche un'azione regolatoria sull'attività motoria, stimolando lo svuotamento e attivando il complesso motorio migrante. La leptina, nota invece come ormone anoressizzante che regola la sazietà, svolge un ruolo regolatorio dei processi digestivi rallentando lo svuotamento gastrico e la secrezione endocrina gastro-entero-pancreatica. Le cellule a leptina (cellule P) sono sparse nella parte profonda delle ghiandole ossintiche e granuli contenenti leptina sono anche stati riscontrati all'interno delle cellule principali producenti pepsinogeno. Una tale localizzazione lascia presupporre che l'effetto della leptina è sia esocrino che endocrino.

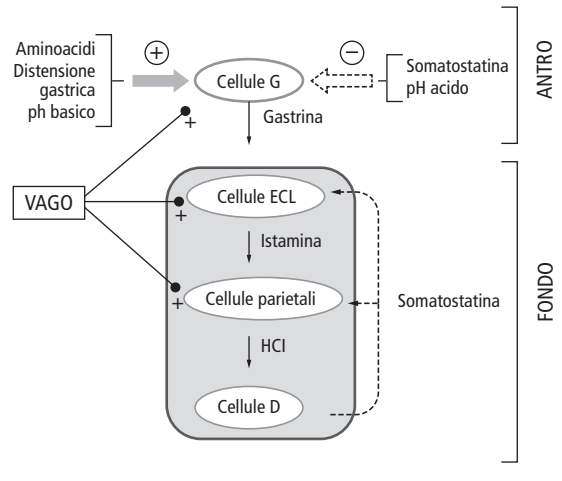
Regolazione della secrezione gastrica acido-peptica

La regolazione della stimolazione della secrezione gastrica avviene in fasi successive. Nella fase iniziale (fase cefalica), la stimolazione è prevalentemente vagale. Sia la vista del cibo che la distensione gastrica, conseguente alla sua ingestione, causano una liberazione di acetilcolina dalle fibre vagali. Questo neurotrasmettitore stimola contemporaneamente la produzione di gastrina da parte delle cellule G e la secrezione acida, agendo simultaneamente sulle cellule parietali e sulle cellule ECL. Tale stimolazione è facilitata anche dall'effetto inibitorio che l'acetilcolina svolge sulle cellule D che producono somatostatina sia nella regione antrale che ossintica. Viene pertanto bloccato l'effetto inibitorio della somatostatina sia sulle cellule G produttrici gastrina che sulle cellule parietali ed ECL della mucosa ossintica.

Alla fase vagale segue la fase gastrica (figura 6.4). L'alcalinizzazione prodotta dalla presenza del cibo nello stomaco e la presenza di proteine

Figura 6.4

Controllo neuroendocrino della secrezione acida gastrica



stimolano la secrezione di gastrina che, per via ematica, raggiunge la mucosa ossintica e stimola le cellule ECL a produrre istamina con produzione di acido cloridrico. Il conseguente abbassamento del pH luminale stimola la produzione di somatostatina e quindi viene riattivato il feedback inibitorio che essa svolge sia sulle cellule a gastrina che sulla mucosa ossintica.

CONCETTI CHIAVE

- ✓ Lo stomaco svolge due principali funzioni, motoria e secretiva, entrambe sotto controllo neuro-endocrino.
- ✓ La funzione motoria differisce tra la parte prossimale (fondo) e distale (corpo/antrio). La parte prossimale svolge funzione di serbatoio mentre quella distale attività di rimescolamento e propulsiva. La finalità è quella di accogliere e immagazzinare il cibo, di mescolarlo con le secrezioni gastriche, di ridurre la componente solida in minute particelle e di promuovere la progressione aborale del chimo. Un'alterata accomodazione del fondo gastrico e la *gastroparesi* sono eventi fisiopatologici che potrebbero concorrere alla genesi della dispepsia.
- ✓ La funzione secretiva si esplica attraverso una secrezione sia esocrina che endocrina. La secrezione esocrina consiste innanzitutto nella produzione di acido cloridrico, pepsina e fattore intrinseco necessari per i processi digestivi, per svolgere funzione battericida e per favorire l'assorbimento di ferro, calcio e vitamina B12. Altri prodotti secretori esocrini sono rappresentati dal muco e dai bicarbonati, sostanze necessarie alla mucosa per proteggersi dall'azione aggressiva della secrezione acido-peptica. La

secrezione endocrina (gastrina, somatostatina, leptina e grelina) svolge una funzione regolatoria sulla secrezione esocrina, l'attività motoria e il senso di sazietà o appetito. Le alterazioni dell'omeostasi tra fattori aggressivi (acido e pepsina) e difensivi (bicarbonati e muco) della secrezione esocrina gastrica rappresentano uno dei meccanismi che concorrono alla patogenesi della malattia peptica.

Bibliografia

Boltin D, Niv Y. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28:981-94.

Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:636-41.

Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28:953-65.

Hasler WL. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:621-28.

Kusano M, Hosaka H, Kawada A et al. Gastrointestinal motility and functional gastrointestinal diseases. *Curr Pharm Des* 2014; 20:2775-82.

Rao SSC, Camilleri M, Hasler EL et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:8-23.