Il mare che è in noi: puntualizzazioni e novità

Ferruccio Chiesa
Docente Master in Medicina Subacquea e Iperbarica - Scuola Superiore "S. Anna" - CNR Pisa

Summary
This paper provides a brief review about recent results on water and natrium metabolism, with particular attention on Aquaporine family and Cardiac Natriuretic Peptides.
New "Pulmonary Comets" echographic method are described as interesting way to determine pathological presence of interstitial pulmonary water.
Finally the author suggests some clinical implication of these recent achievements in hyperbaric and underwater Medicine.
Keywords: Acquaporine; Cardiac Natriuretic Peptids; water Compartiments; Lung Comets

Acqua e Sodio: acquisizioni classiche

Il corpo umano è costituito per la massima parte da acqua (H_2O), che raggiunge il 75% del peso corporeo del neonato e scende al 60-65% nell'adulto. Al di fuori ed oltre le componenti chiaramente liquide (sangue, urina, sudore, saliva, succhi digestivi, liquidi sinoviali, liquidi pleurici e peritoneali, liquido cerebrospinale, lacrime, sperma e, in particolari condizioni per la donna, latte e liquido amniotico) ogni tessuto organico è imbevuto di acqua, in proporzioni differenti e talora variabili (Tabella 1). Un sistema pratico ed immediato per calcolare con approssimazione la quantità di H_2O nell'organismo è dato dalla seguente formula:

Indirizzo per la richiesta di estratti:
Ferruccio Chiesa
Via delle Siepi Bruciate
57020 La California (Bibbona - Li)
cardisub@libero.it

H_2O totale (litri) = Peso corporeo (chili): 1,82

L'assorbimento intestinale di H_2O e Na+ avviene sotto il controllo di ormoni (mineralcorticoidi, glucocorticoidi, catecolamine, somatostatina, encefaline), del sistema nervoso enterico, del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, del sistema immunitario enterico. Una complessa interrelazione tra queste componenti consente a livello intestinale la secrezione e l'assorbimento delle due sostanze in maniera equilibrata. Giornalmente l'intestino assorbe circa 9 litri di acqua provenienti in massima parte (7 litri) dalle secrezioni gastro-intestinali, in quantità minore (2 litri) dalla dieta.
In soluzione il Sodio (Na+) è un catione il cui metabolismo accompagna costantemente i passaggi e la presenza dell'acqua in tutti i compartimenti organici.
Una volta assorbita l'H_2O si distribuisce in due compartimenti principali, il Liquido intracellulare (LIC), che rappresenta circa 2/3 dell'H_2O totale e il liquido extracellulare (LEC), suddiviso a sua volta in liquido interstiziale (LIS = 3/4 del LEC) e plasma (1/4 del LEC).

Tabella 1. Contenuto di Acqua e Sodio nei tessuti umani.

Tessuto	Contenuto in H_2O	Contenuto in Na+
Organismo in toto	Uomo = 60%	100 g
	Donna = 50%	77 g
Plasma	90%	150 mEq
Cuore, Reni, Polmone	80%	
Muscoli	75%	
Pelle	70%	
Adipe	10%	

La concentrazione del Na+, alta nel LEC (145 mEq/l), risulta assai ridotta nel LIC (12 mEq/l), dove prevale il catione Potassio (K+, 150 mEq/l): tale situazione viene at-

Simsi rivista 4 08 imp.indd 16 06/05/2009 13.51.00

tivamente mantenuta attraverso canali siti sulla membrana cellulare, con la specifica funzione della Na+,K+-ATPasi.
Lo **scambio** di H_2O tra i vari compartimenti idrici si gioca attraverso un delicato equilibrio di forze idrauliche (pressione generata dall'azione cardiaca e dalla gravità) ed oncotiche (pressione generata dalla concentrazione di proteine in soluzione).
La **eliminazione** di circa 2500 ml/giorno di H_2O avviene, in condizioni basali, attraverso la perdita idrica "insensibile" (700 ml di evaporazione attraverso cute e vie respiratorie), la sudorazione (100 ml), le feci (100 ml) e le urine (1500 ml).
La escrezione renale di H_2O si compie sotto il controllo dell'ormone antidiuretico post-ipofisario (ADS o Vasopressina), a sua volta controllato dai livelli di osmolalità dei liquidi corporei e da valori emodinamici (volume plasmatico e pressione arteriosa).
Gli stessi fattori che regolano la produzione dell'ADS sono in grado di stimolare la sensazione della **sete**.
L'**edema** (specialmente a livello polmonare) e la **disidratazione** rappresentano opposte condizioni di alterata distribuzione dell'H_2O, su cui fattori osmotici, oncotici, pressori e modificazioni delle caratteristiche di filtro delle membrane capillari e cellulari giocano ruoli di fisiopatologia talora estrema.
L'immersione in apnea comporta, per motivi non ancora del tutto noti, disidratazione, nel corso della quale si verifica una fuoriuscita compensatoria di H_2O dal comparto cellulare: si rende necessaria dunque una successiva reidratazione, da assolvere con abbondanti bevute. Opportuna anche una ottima idratazione pre-immersione.
In queste fasi alterne di importanti scambi idrici, determinante è il ruolo equilibratore svolto da un complesso di proteine, recentemente scoperte a livello delle membrane cellulari dove costituiscono canali specifici per l'H_2O: le Acquaporine.

Le Acquaporine: i canali dell'acqua

Fino a pochi anni orsono i dati sopra riportati sembravano in grado di chiarire completamente l'intero metabolismo dell'H_2O nell'organismo.
Si conosceva per gli elettroliti e per le proteine l'esistenza di specifici canali di ingresso e/o espulsione a livello delle membrane cellulari, ma si riteneva che lo scambio di H_2O avvenisse, a livello cellulare, solo per semplice differenza osmotica. Non si teneva conto che la molecola di H_2O è assimilabile a un bipolo elettrico (carica negativa a livello dell'Ossigeno, positiva a livello dell'Idrogeno) e pertanto trova una forte difficoltà a passare attraverso le membrane cellulari.
Nel 1991 Preston e Agre, sulla base di precedenti ipotesi sulla possibilità che elementi proteici della membrana cellulare potessero veicolare, legandole, molecole dell'H_2O, scoprirono un primo canale proteico capace di svolgere tale funzione: si trattava della prima acquaporina nota (AQP1) o CHIP28.
Dopo un periodo di intensi studi vennero in luce altre AQP fino all'attuale complesso costituito da 13 varianti, ciascuna con caratteristiche proprie e particolari.
Si tratta di proteine che appartengono alla superfamiglia M.I.P. (Mayor Intrinsic Protein) che, collocate nello strato intermedio della membrana cellulare, consentono il passaggio bidirezionale dell'H_2O, senza dispendio di energia, seguendo un semplice gradiente di concentrazione (Figure 1 e 2).
Alcune AQP (AQPs 0,1,2,4,5,6,8) dette specifiche, permettono il trasferimento di sola H_2O; altre (AQPs 3,7,9,10), dette acquagliceroporine, oltre all'acqua condizionano il passaggio di glicerolo ed altre molecole neutre; le ultime due (AQPs 11 e 12), dette "superacquaporine" sono state rilevate anche all'interno delle cellule, localizzate nelle membrane degli organuli citoplasmatici, dove svolgono un ruolo ancora sotto studio. Oltre che nei mammiferi le AQPs sono presenti in invertebrati, piante, batteri e funghi, risultando quindi un modulo di fisiologia idrica diffuso in tutta la scala biologica evolutiva.
Il sistema di trasporto si basa su un legame elettrico che viene contratto con il bipolo idrico.
AQPs sono presenti nelle membrane cellulari di tutti i tessuti, con prevalenza in quello renale, dove rispondono al controllo dell'ADS.
Recentissime osservazioni (Verkman, 2009) rivelano inaspettate proprietà delle AQPs, come la facilitazione alla migrazione cellulare e la regolazione omeostasica della cute: del tutto sorprendente il loro ruolo nella trasduzione di segnali neuronali a livello del sistema nervoso centrale.
Il loro ipotetico impiego in ambito terapeutico spazia da patologie neurologiche (edema cerebrale, idrocefalo) a patologie renali, cutanee, oculari, discrasiche e ormoniche (diabete insipido).
A livello respiratorio sono presenti con 4 varietà (Tabella

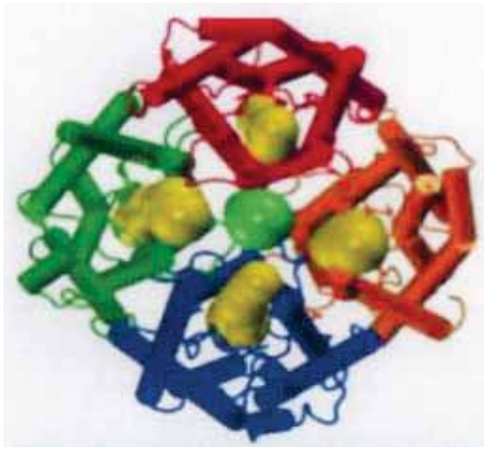

Figura 1.

Simsi rivista 4 08 imp.indd 17 06/05/2009 13.51.00

2). Uno dei principali problemi emergenti nella fisiopatologia da immersione in apnea, è rappresentato dall'edema polmonare che si osserva con sempre maggiore frequenza in atleti di questo settore e la cui patogenesi offre tuttora aspetti controversi. È evidente che il progresso delle conoscenze sulle AQPs porterà in tutto il campo della patologia respiratoria a grandi progressi di diagnosi e di terapia, anche se la loro espressione a livello alveolo-polmonare sembra giocare un ruolo nettamente inferiore rispetto a quello svolto in altri organi e specialmente a livello renale.

*Tabella 2. Presenza e funzione delle AQPs nel sistema respiratorio. Molte funzioni ipotizzate (ruolo delle AQPs nel trasporto di sostanze diverse dall'H_2O, nell'edema post infiammatorio, nella dinamica del fluido pleurico, nella fisiologia delle vie aeree in condizioni di stress) sono ancora irrisolte. (*Pneumociti tipo 1).*

Sede	Funzione	
Acquaporina 1	Endotelio vasale Pleura viscerale	Controllo permeabilità alveolo-capillare
Acquaporina 3	Trachea Bronchi	Normalizzazione epiteli e ghiandole
Acquaporina 4	Naso Faringe	Normalizzazione epiteli e ghiandole
Acquaporina 5	Alveoli*	Controllo permeabilità trans-alveolare Riassorbimento edema polmonare?

Nell'ambito della medicina subacquea, in concomitanza con le note modificazioni emodinamiche ed endocrine coinvolgenti ampie variazioni delle dinamiche idro-saline, sembra verosimile ipotizzare una compartecipazione attiva delle AQPs, di cui sono peraltro già note modificazioni da ipo o da iperossia.
Nel campo della medicina legale l'analisi intrapolmonare della AQP5 risulta utile nella differenziazione post mortem tra annegamento da acqua dolce o da acqua salata, dal momento che l'acqua ipotonica è in grado di ridurne nettamente l'espressione.

Un furto alla astronomia: le "comete" polmonari

La presenza di acqua polmonare extravascolare, oltre che dal rilievo clinico diretto (ascoltazione di fini rantoli; modificazioni percussorie e di espansione toracica) può essere rilevata con indagini radiografiche standard, con tomografia computerizzata ad alta definizione e con altre indagini non esenti da rischi oltre che gravate da alti costi.
È altresì noto come l'analisi ecografica del polmone sia resa impossibile dalla presenza di aria, principale ostacolo agli ultrasuoni. In condizioni di normalità infatti alla indagine ecografica trans toracica il parenchima polmonare appare completamente nero e soltanto le strutture cardiovascolari intratoraciche, purché analizzate da opportune "finestre", risultano apprezzabili.
Se tuttavia i setti interlobulari sub pleurici sono ispessiti per aumentata presenza di H_2O (come nello scompenso cardiaco) o per proliferazione connettivale (come nella sclerodermia sistemica) una analisi transtoracica eseguita con sonda cardiologica (2,5-3,5 MHz) mette in evidenza una serie di immagini particolari, dette appunto "**comete polmonari**", che, in base alle loro caratteristiche di sede e di numero consentono una valutazione di sede ed entità della modificazione strutturale dell'organo (Figura 3).
La semplicità della indagine, eseguibile ovunque senza rischi per il paziente e per l'ambiente, invita ad un suo utilizzo frequente e diffuso, specialmente nell'ambito di quelle discipline (cardiologica, respiratoria, subacquea ed iperbarica) in cui la possibilità di edema polmonare è costantemente presente e la sua immediata valutazione quanti-qualitativa riveste una importanza diagnostica, prognostica e terapeutica di grande rilievo.

I Peptidi Natriuretici Cardiaci

Risale agli inizi degli anni '90 l'osservazione di una ipersecrezione di **Peptide Natriuretico Atriale** (ANP) in corso

Figura 2. La struttura "a cestello" delle QAPs è di tipo tetramero, con possibilità di trasportare fino a 3 miliardi di molecole di H_2O al secondo. Il poro centrale (in verde) è talmente sottile da permettere il passaggio delle molecole di H_2O solo in fila indiana (da Medicina Biochimica 13B, modificato).

Simsi rivista 4 08 imp.indd 18 06/05/2009 13.51.00

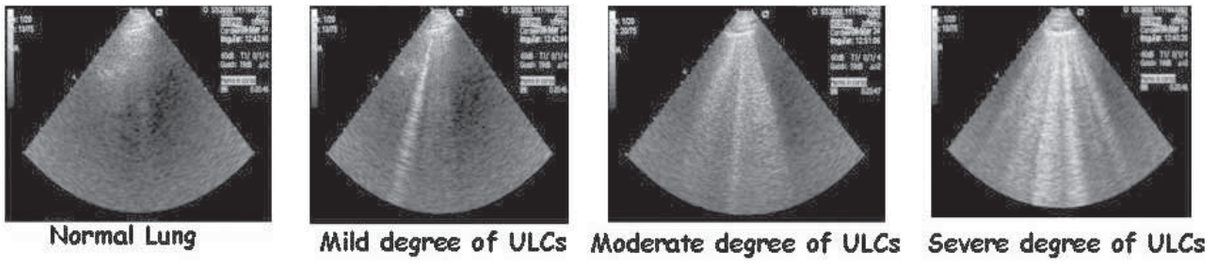

Figura 3. Aspetto di una ecografia trans-toracica polmonare normale (a sinistra) e con varia entità di edema polmonare. Le comete (ULCs, Ultrasound Lung Comets) appaiono come immagini verticali chiare, raggiate, iperecogene, con stretta origine dalla linea pleurica che si muove con gli atti del respiro. Presentano numero e intensità proporzionati alla entità dell'edema (da E. Picano, 2007, modificata).

di immersione in apnea, ragione prima della poliuria dell'apneista.
Da allora le conoscenze sui peptidi cardiaci (PNC) si sono enormemente evolute, con la scoperta del **Brain Natriuretic Peptide** (BNP) prodotto nel cervello e prevalentemente nel miocardio ventricolare sinistro (Figura 4) e del **CNP**, prodotto nei vasi sanguigni, nel sistema nervoso centrale, nel rene e solo in piccola parte nel miocardio. Affini ai precedenti PNC, ma di minore importanza ai nostri fini, sono l'**Urodilatina** (secreta nel rene e fortemente natriuretica) e il **DNP** (Dendroaspis o D-typeNP), scoperto nel letale veleno del serpente Mamba, ipotensivizzante per vasodilatazione e attivo su motilità e secrezione gastroenterica.
I PNC, vera e propria famiglia di ormoni in buona parte secreti dal miocardio, risultano molto aumentati nelle malattie cardiocircolatorie (scompenso, ipertensione) mentre nell'ipertiroidismo, nel Cushing, nell'iperaldosteroniismo primitivo, nella cirrosi epatica con ascite e nella emorragia sub aracnoidea il loro incremento, pur costante, è di minore entità.
Nella pratica clinica la determinazione dei livelli di BNP è divenuta un test affidabile di presenza e gravità dello scompenso cardiaco, correlando positivamente con le classi NYHA e con l'entità delle comete polmonari.

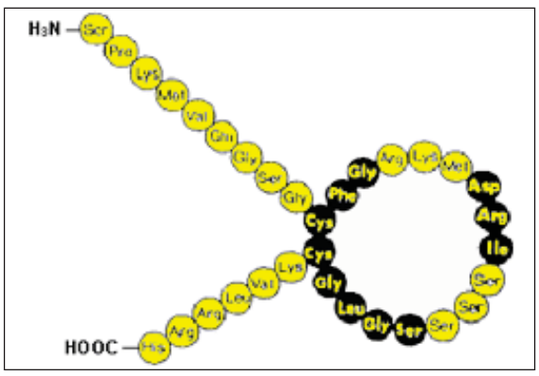

Figura 4. Struttura chimica del Brain Natriuretic Peptide (BNP).

In alcune emergenze la titolazione del BNP risulta utile nella diagnosi differenziale tra dispnea acuta cardiaca e respiratoria.
Da alcuni studi risulterebbe una predittività degli alti valori di PNC con l'evento di morte improvvisa.
Incrementi plasmatici da BNP sono stati rilevati in corso di scuba diving ma è intuitivo come le più ampie modificazioni emodinamiche cui il cuore è sottoposto in corso di immersione in apnea provochino maggiore aumento di secrezione dei PNC, in modo particolare ove l'impegno risulti massimale e/o si accompagni a manifestazioni fisiopatologiche evidenti, quali dispnea ed edema polmonare acuto.
In questo settore sono in corso ulteriori indagini, che potranno presto fornire preziosi dati non solo sulla patogenesi, ma anche sulla prognosi e sulla terapia degli incidenti subacquei.

Sommario

Vengono prese in breve rassegna le acquisizioni sul metabolismo dell'Acqua e del Sodio. In particolare vengono descritte le più recenti acquisizioni sulla famiglia delle Acquaporine e sui Peptidi Natriuretici Cardiaci. Per il rilievo di edema interstiziale del polmone si descrive il metodo ecografico delle Comete Polmonari. Sono discusse implicazioni per l'utilizzo in Medicina Iperbarica e Subacquea delle più recenti scoperte nel settore della fisiologia dell'acqua.
Parole chiave: Acquaporine; Peptidi Natriuretici Cardiaci; Compartimenti idrici; Comete polmonari

Bibliografia

Arienti G, Le basi molecolari della nutrizione, Piccin ed, 2003.
Berne RM, Fisiologia, Ed. Ambrosiana, 2005.
Borok Z, Verkman AS, Lung edema clearance: 20 years of progress: role of aquaporin water channels in fluid

Simsi rivista 4 08 imp.indd 19 06/05/2009 13.51.01

transport in lung and airways, J.Appl. Physiol.2002 Dec;93(6):2199-206.
Caldarera CM, Biochimica sistematica umana, CLUEB, Bologna 1995.
Chiesa F, Atrial natriuretic peptide (ANP) changes during apneic water immersion, XI World Congress of Cardiology, Manila, Feb.1990.
Clerico A, Peptidi natriuretici, Ligand Assay, 2008.
Dickey DM, Burnett JC, Potter LR, Novel bifunctional natriuretic peptides as potential therapeutics, J.Biol. Chem.2008 Dec 12; 283(50);35003-9.
Doveri M e Coll. Le comete ultrasoniche polmonari (ULC): un nuovo segno ecografico di fibrosi polmonare nella sclerodermia Reumatismo, 2008;60(3): 180-184.
Emdin M e Coll. Raccomandazioni sull'impiego clinico dei Peptidi Natriuretici Cardiaci. Documento di consenso, 2005.
Gempp E e Coll. N-terminal pro BNP increases after 1-h scuba dives at 10 m depth. Aviat Space Environ Med, 2005 Feb;76:114-6.
Katz AM, Fisiologia del cuore, Centro scientifico ed., Torino 1996.
King LS, Nielsen S, Agre P, Aquaporins and the respiratory system: advice for a lung investigator, J.Clin Invest, 2000 January 1;105(1):15-16.
Hayashi T e Coll. Differential diagnosis between freshwater drowning and saltwater drowning based on intrapulmonary AQP5 expression, Int. J. Legal. Med. 2008, May.
Moon R, Cellular mechanism of DCI, XVIII Cong. SIMSI, Napoli, 2008.
Picano E, Frassi F, Gargani L, Le comete ultrasoniche polmonari: un nuovo segno ecografico di acqua extravascolare polmonare, Focus, Istituto IFC,CNR, Pisa, 2007.
Verkman AS, Mattay MA, Song Y, Aquaporin water channels and lung physiology. Am.J.Physiol., 2000 May; 278(5):L867-79.
Verkman AS, Role of aquaporins in lung liquid physiology, Respir. Physiol. Neurobiol. 2007 Dec.15; 159(3):324-30.
Verkman AS, Knock-out models reveal new aquaporin functions, Handb Exp Pharmacol. 2009;(190):359-81.
Zoltan J e Coll. Usefulness of ultrasound lung comets as a non-radiologic sign of extravascular lung water, Am.J.Cardiol.2004:93;1265-70.

Simsi rivista 4 08 imp.indd 20 06/05/2009 13.51.01