

**ELABORATO DI FONDAMENTI DI FISIOLOGIA E
ANATOMIA**

“LA COAGULAZIONE DEL SANGUE”

Elaborato da: Dr.ssa Luana Di Gennaro
Nutrizionista Clinico e Sportivo

LA COAGULAZIONE DEL SANGUE

INDICE

1. Introduzione	pag. 3
2. Le piastrine	pag. 3
2.1 Formazione	pag. 3
2.2 Struttura e funzioni	pag. 4
3.0 Emostasi	pag. 4
3.1 Il circuito dell'emostasi	pag. 5
4.0 Le vie di coagulazione e fibrinolisi	pag 5
	pag 6
4.1 Fibrinolisi nell'immunità	
5.0 Fattori di coagulazione e anticoagulanti	pag 6
6.0 Conclusioni: L'importanza dell'alimentazione	pag. 7
BIBLIOGRAFIA	pag. 8

1. Introduzione

Fin dall'antichità la fuoriuscita di sangue dal letto vascolare è stata un grave problema per la salute dell'uomo, in quanto associata alla perdita del fluido vitale. Non stupisce quindi come, nel corso dell'evoluzione si siano perfezionati dei meccanismi sofisticati in grado di arrestare prontamente un'emorragia. Il primo soccorritore ad intervenire nella salvaguardia della salute è il nostro organismo, non a caso il corpo umano è detto "macchina perfetta", ogni ingranaggio collabora lavorando in funzione di altri. Come è particolarmente evidente nel processo a cascata della riparazione di un vaso sanguigno, in questa gara di ricostruzione entrano in gioco le piastrine, protagoniste indiscusse nella veloce macchina della coagulazione del sangue che impiega solo tra gli 11 ai 13,5 secondi a formare il coagulo di fibrina.

In questo elaborato metterò in evidenza gli affascinanti meccanismi di questo argomento, soffermandomi su le strutture, le funzioni e i processi della coagulazione, ponendo l'attenzione sul binomio emostasi e infiammazione nel concetto d'immunità.

Seppur il corpo umano è una macchina potenzialmente perfetta, può andare incontro a deterioramento: vecchiaia, patologie, errori genetici che possono modificare il nostro corpo rendendolo meno efficiente. Così alla fine del mio elaborato riporterò i risultati di alcuni studi condotti su persone affette da disturbi quali fibrillazione atriale, protesi valvolari cardiache e altre patologie che prevedano l'utilizzo di AVK ossia Farmaci anti-vitamina K.

Laddove il corpo non può più sopperire, la scienza porta il suo fondamentale apporto per fare in modo che la macchina umana torni ad essere efficiente, preservando così la vita.

Ma a pensarci bene, cos'è la scienza se non un'emanazione della mente e del corpo dell'uomo?

Dagli studi così è emerso il contrasto tra dieta a base di vitamina K basata sul consumo di verdure a foglie verdi e la somministrazione di farmaci anticoagulanti, come il Warfarin.

Lo scopo del mio elaborato oltre a presentare questo dibattito emergente, fortemente sentito da recenti studi, è quello di evidenziare l'importanza dell'alimentazione per la salute umana.

2. Le piastrine

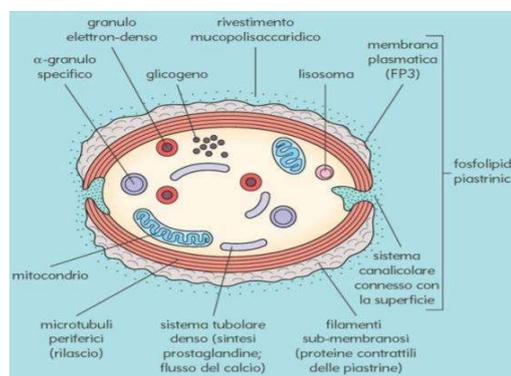
2.1 Formazione

Le piastrine sono frammenti citoplasmatici, delimitati da membrana che si formano dallo sfaldamento di cellule molto grandi dette megacariociti. Queste cellule

progenitrici delle piastrine sono dette poliploidi e sono dotate di un ben articolato Reticolo Endoplasmatico Ruvido e diversi organelli cellulari. Solitamente in un adulto sono presenti dalle 200.000 alle 400.000 piastrine. In media hanno circa 10 giorni di vita, al termine sono eliminate dai macrofagi, cellule presenti nel fegato e nella milza.

2.2 Struttura e funzioni

Hanno una struttura internamente complessa che permette loro di mutare forma in relazione al grado e allo stadio di attivazione. Presentano una forma più liscia allo stato inattivo, diversamente da quella attiva caratterizzata da protuberanze superficiali. Esse sono anucleate e dotate di diverse componenti come riportato dall'immagine sottostante. Esse sono anche fragili e questa caratteristica consente la liberazione del contenuto dei loro granuli (ricchi di enzimi e altre sostanze) nel sangue, andando a svolgere una funzione davvero importante nel processo di coagulazione del sangue. I α -granuli specifici e gli elettrondensi sono impiegati nello sviluppo di citochine, interleucine responsabili della risposta immunitaria delle malattie infettive. La funzione del rivestimento mucopolisaccaridico è massima per la connessione e l'inizio del segnale di coagulazione, in particolare nell'adesione delle piastrine le une con le altre e la formazione della parete del vaso danneggiato.



3.0 Emostasi

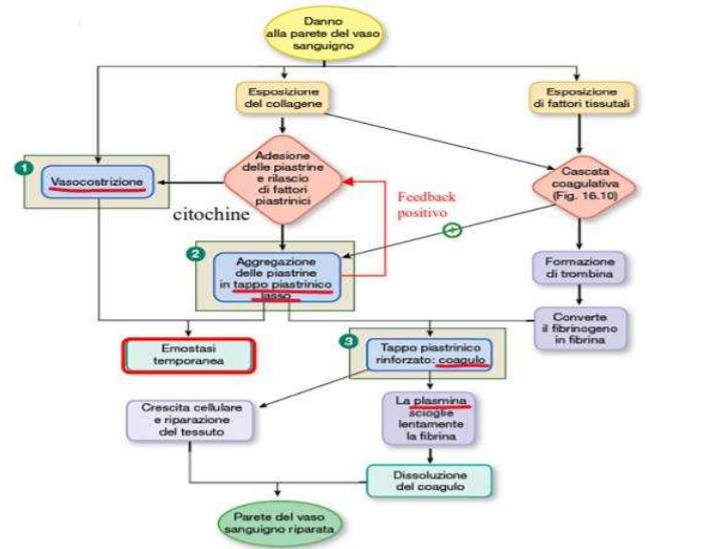
Dall'etimologia (haima, sangue + stasis, blocco) è un meccanismo che permette di arrestare il sanguinamento e di reagire ad un danno che avviene all'interno di un vaso. Il compito dell'organismo è permettere il flusso nei vasi e nello stesso tempo riparare il danno.

Questo avviene attraverso tre step principali: la vasocostrizione, la formazione del tappo piastrinico e la coagulazione del sangue.

La vasocostrizione provoca la riduzione della pressione sanguigna nei vasi danneggiati; viene rilasciata serotonina e il sangue va in minor quantità nella parte del danno del vaso.

Successivamente si ha la formazione del tappo piastrinico non permanente ed infine vengono sintetizzati i fattori della coagulazione e dopo la coagulazione del sangue finché i tessuti non sono riparati.

3.1 Il circuito dell'emostasi



E' un meccanismo di riparazione del danno del vaso sanguigno mantenendo contemporaneamente una corretta circolazione sanguigna. Il danno attiva l'esposizione del collagene, che in situazioni di normalità si trova sotto l'endotelio, al momento del danno questo viene a contatto con l'esterno, allora si ha l'attivazione, le piastrine si legano al collagene e attivano le citochine che portano alla vasocostrizione. Parte così la cascata coagulativa in cui partecipano tutti i fattori di coagulazione. Poi si forma il tappo, si ha un feedback positivo di rinforzo, che ristimola i fattori che partecipano alla produzione delle piastrine. Questa è l'emostasi temporanea, con tappo provvisorio e contiene il danno con vasocostrizione e formazione del tappo piastrinico rinforzato. A questo punto vengono poi stimolati fattori coagulanti, la formazione di trombina, converte il fibrinogeno in fibrina. Le piastrine stimolano la crescita cellulare, riparano il tessuto e si forma un coagulo. Una volta riparato il danno si scioglie lentamente la fibrina e si dissolve il coagulo. La parete del vaso sanguigno è così riparata.

4.0 Vie di coagulazione e fibrinolisi

La via di coagulazione può essere intrinseca o estrinseca in base all'attivazione del processo coagulativo. La via intrinseca è attivata per contatto del collagene con le piastrine. I fattori inizialmente inattivi vengono attivati a cascata. Il primo è il fattore XII che a sua volta attiva i seguenti fattori. Tra i diversi fattori mettiamo in evidenza il fattore IV rappresentato dallo ione calcio Ca^{2+} , il quale insieme ai fosfolipidi (PL) permette al fattore VIII di convertire il fattore X nella sua forma attiva. In questo passaggio finisce la via prettamente intrinseca e comincia quella comune.

La via estrinseca parte con l'esposizione della lesione cellulare che stimola il fattore tissutale III che converte il fattore VII in altri fattori che rinforzano questa via e producono il fattore X. Questo processo è di fondamentale importanza poiché stimola la conversione della protrombina in trombina ossia il fattore ultimo che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina. La fibrina è la forma della fibra dei legami intorno ai

globuli rossi e forma il coagulo vero e proprio nella zona danneggiata. Il fattore X produce un feedback positivo che riattiva a catena il processo che forma il coagulo rinforzato. Il fattore ultimo fibrina sempre mediante il calcio viene attivata attraverso l'azione del fattore XIII attivo che forma la fibrina stabilizzata da legami crociati dove risiede la rottura, questa fase richiede un dispendio di energia sotto forma di ATP che viene prodotta dalle piastrine stesse. Possiamo quindi dire che il concetto di coagulazione è la trasformazione del fibrinogeno in polimero di fibrina, avviene il coagulo grazie alla trombina.

Una volta che è avvenuta la riparazione, il coagulo può essere disciolto e avviene la fibrinolisi ossia il processo attraverso il quale i fattori quali il plasminogeno (in forma inattiva) vengono attivati grazie alla trombina e al tPA in plasmina che scioglie i polimeri di fibrina in frammenti di fibrina.

Tra le terapie anti-infarto evidenziamo quelle a base di tPA e streptochinasi mentre per quelle anti-piastriniche quella a base di Acido Acetilsalicinico.

4.1 Fibrinolisi nell'immunità

L'emostasi e l'infiammazione sono processi strettamente correlati coinvolti nella risoluzione del danno tissutale. La formazione e la dissoluzione del reticolo di fibrina è un'interfaccia chiave di questi processi. Recenti studi hanno dimostrato il contributo di specifiche strutture di fibrina (fibrina biofilm) nella protezione contro l'infezione microbica nei coaguli di sangue esterni. Al contrario, è stato dimostrato che diversi batteri aumentano la loro patogenicità attraverso la modulazione della formazione e della lisi della fibrina e sono stati descritti numerosi eventi molecolari per questa interazione patogeno-ospite. Molti studi dell'ultimo decennio hanno fornito un solido supporto al concetto che le trappole extracellulari dei neutrofili formano un'impalcatura secondaria -oltre alla fibrina- che aumenta l'attività meccanica e stabilità litica dei trombi arteriosi e venosi. Diversi nuovi dati hanno identificato la via di coagulazione da contatto come un meccanismo di giunzione chiave coinvolto nell'attivazione coordinata della coagulazione del sangue, dell'infiammazione, del sistema del complemento e della fibrinolisi. Al contrario, è stato riportato che i componenti chiave del sistema fibrinolitico attenuano l'immunità innata; ad es., l'attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (tPA) sopprime la risposta dei macrofagi a potenti stimoli infiammatori.

5.0 Fattori di coagulazione e anticoagulanti

I fattori coinvolti nell'attivazione del primo step di rilascio del coagulo da parte delle piastrine sono diversi, prima di analizzarli singolarmente analizziamo il meccanismo che si verifica nel corpo umano per comprendere al meglio la loro funzione. L'endotelio intatto rilascia prostaciline e ossido nitrico NO e non permettono l'adesione piastrinica. Per questo motivo in un vaso sanguigno normale le piastrine circolano ma non possono legarsi. Al momento del danno il collagene viene esposto vengono rilasciati il PAF ossia il fattore attivante le piastrine, l'ADP che viene dal

metabolismo dell'ATP e il PDGF ossia il fattore di crescita delle piastrine. Il contatto delle piastrine con il collagene provoca la liberazione di questi tre fattori piastrinici e stimolano la secrezione di nuove piastrine che formano il tappo piastrinico temporaneo. Contemporaneamente avvengono i meccanismi di recupero di riparazione del danno. Altri fattori coinvolti sono 5-HT ossia la serotonina e il trombossano A2. Tra i fattori prodotti dal fegato e plasma troviamo la protrombina e trombina (II) , il fibrinogeno e fibrina (I) , il fattore XIII (anche nei megacariociti). Dalle cellule tranne piastrine troviamo il fattore tissutale (III) questo è il fattore scatenante della via estrinseca mentre tra gli ioni plasmatici troviamo lo ione Ca^{2+} (IV) e tra le vitamine la K importante cofattore per la sintesi dei fattori di coagulazione.

Tra gli anticoagulanti invece troviamo sostanze quali l'eparina, l'antitrombina III e la Proteina C.

6.0 Conclusioni : L'importanza dell'alimentazione

La vitamina K , sopraccitato cofattore enzimatico per la sintesi dei fattori della coagulazione ci apre la via dell'importanza di una corretta alimentazione nell'uomo. Una carenza di questa vitamina infatti porta una mancanza di fattori di coagulazione e quindi un pericolo emorragico per l'organismo. Il binomio dieta – salute nel meccanismo di coagulazione è tutt'oggi una tematica fortemente discussa da parte degli studiosi di tutto il mondo. Come riporta il titolo di un articolo pubblicato dalla rivista *Medicine®* il punto di riflessione è “Interazione tra l'assunzione di vitamina K nella dieta e l'anticoagulazione da parte degli antagonisti della vitamina K”. L'autore del sopraccitato articolo, Francesco Violi , direttore del centro Centro Aterotrombosi dell'Azienda Universitaria Policlinico Umberto I , ci dà una piena panoramica dei diversi esperimenti condotti al riguardo e dall'analisi dei risultati degli studi sono emerse prove contrastanti sull'effetto dell'assunzione alimentare di vitamina K sulla risposta della coagulazione. Mentre alcuni studi hanno trovato una correlazione negativa tra l'assunzione di vitamina K e la stabilità della coagulazione, altri hanno suggerito che è necessaria una quantità minima di vitamina K giornaliera per mantenere un'adeguata anticoagulazione.

Studi che riportano un'interazione tra vitamina K alimentare e coagulazione hanno mostrato che un effetto sulla coagulazione può essere rilevato solo per un'elevata quantità di assunzione di vitamina (cioè $>150 \mu\text{g}/\text{giorno}$), corrispondente a circa 118 g/giorno di foglia verde di lattuga cruda, 106 g/giorno di broccoli cotti, o 30 g/giorno di spinaci cotti.

Questi risultati differenti possono essere spiegati, almeno in parte, dal fatto che la vitamina K consumata dalla dieta, principalmente da verdure a foglia verde, ha un assorbimento basso e variabile (solo il 5% rispetto ai preparati vitaminici puri del 15%) e che può influenzata da polimorfismi a singolo nucleotide di diversi enzimi, come gli enzimi del citocromo P-450 e gli enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine.

In conclusione, le prove disponibili non supportano i consigli attuali per modificare le abitudini alimentari quando si inizia la terapia con i farmaci anti-vitamina K. Secondo gli autori dell'articolo quindi la restrizione dell'assunzione di vitamina K nella dieta non sembra essere una strategia valida per migliorare la qualità dell'anticoagulazione con gli AVK. Sarebbe, forse, più rilevante mantenere un'abitudine alimentare stabile, evitando così ampi cambiamenti nell'assunzione di vitamina K.

Bibliografia e sitografia

Da PubMed.gov

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00582/full>

<https://journals.lww.com/md->

[journal/Fulltext/2016/03080/Interaction_Between_Dietary_Vitamin_K_Intake_and.23.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/03080/Interaction_Between_Dietary_Vitamin_K_Intake_and.23.aspx)

https://sag.uniroma5.it/pluginfile.php/16521/mod_resource/content/1/90%20II%20sangue%202.pdf

<https://www.microbiologiaitalia.it/immunologia/le-piastrine/>

<https://www.sapere.it/sapere/strumenti/domande-risposte/medicina-corpo-umano/perche-corpo-umano-macchina-perfetta.html>

<http://web.tiscalinet.it/ematologia/pub/coagulazione.html#Generalit%C3%A0>

IMMAGINI

Fisiologia umana © Pearson Italia S.p.A