

Alberto Porro

*INTEGRAZIONE
BIOENERGETICA*

il livello integrato

fegato, cistifellea

sangue

vol. IV

FEGATO

Il fegato svolge numerosissime attività e permette una corretta attività del sistema nervoso e ormonale e un perfetto equilibrio del sistema immunitario. Ha:

- funzioni metaboliche e di deposito: tutte le sostanze assorbite nell'intestino prima di venire trasformate per essere utilizzate dall'organismo passano dal fegato.
 - Gli zuccheri (che arrivano come monosaccaridi) vengono in parte condensati a glicogeno ed in parte restituiti al sangue (ed alle cellule).
 - Gli aminoacidi vengono distribuiti al sangue per fornire il materiale alle cellule oppure utilizzati per sintetizzare le proteine del sangue (quale ad esempio l'albumina). Possono anche essere trasformati in zuccheri e grassi, eliminando l'azoto in eccesso sotto forma di urea, o in altri aminoacidi, attraverso un processo che prende il nome di *transaminazione*.
 - I grassi vengono immagazzinati (trigliceridi) o trasformati in zuccheri e passati al sangue. Sali minerali e vitamine liposolubili vengono immagazzinate.
- funzione di degradazione e disintossicazione, poiché elimina un gran numero di veleni attraverso la bile o immettendole, trasformate, nel sangue, dove verranno eliminate attraverso i reni. Distrugge gli ormoni in circolo quando hanno esaurito la loro funzione (ad esempio: insulina, estrogeni e progesterone). Sembra che il fegato sopporti meglio la disintossicazione se ha a disposizione sufficienti quantità di glicogeno e aminoacidi, in particolar modo metionina.
- funzione protettiva e di difesa essendo presenti sulle pareti dei capillari del fegato alcune cellule del sistema immunitario in grado di eliminare dal sangue batteri e virus.
- demolisce i globuli rossi e trasforma l'emoglobina in pigmenti biliari (biliverdina, bilirubina e urobilinogeno). Questi ultimi in presenza di alcuni precursori - l'ormone tiroideo (tiroxina), il magnesio, la vitamina PP, la vitamina C e le vitamine del complesso B - vengono mescolati all'acqua, agli acidi ed ai sali biliari, al colesterolo, alla lecitina ed ai grassi neutri, a sostanze mucose e mucoproteiche mucina e mucoalbumina per generare la bile. Il colesterolo presente è per la maggior parte un prodotto di rifiuto derivante dalle cellule in necrosi, cioè morte. La bile fluisce nell'intestino dove è indispensabile alla digestione dei grassi ed all'assorbimento di vitamine liposolubili, ma ha anche una incredibile funzione di eliminazione delle tossine - sostanze tossiche, metalli e colesterolo - che arrivano al fegato attraverso il torrente sanguigno.
- demolizione di ormoni che non servono più La sindrome premestruale è data dal fatto che il fegato si trova ad essere affaticato e quindi non riesce a smaltire il progesterone che deve essere distrutto se si vuol permettere agli estrogeni di aumentare inducendo il meccanismo di ovulazione. Il dolore che si ha prima dell'arrivo del mestruo è quindi un segnale che ci dice che il fegato non ce la fa a smaltire ed ha bisogno di più energia. Con il dolore la persona sta ferma così che le energie possano venir convogliate al fegato e possa svolgere la sua funzione. Se si prende un antidolorifico è ancora peggio: altre tossine che il fegato dovrà eliminare.

- eliminazione di neurotrasmettitori, che sono molto tossici. Si può morire per eccesso di adrenalina, oppure avere di SLA per accumulo di acido glutammico, o il Parkinson per la dopamina.
- accumulo sali minerali e vitamine

Quando ci si trova davanti ad una malattia si deve:

1. cercare i metalli pesanti e quindi agire con la DISINTOSSICAZIONE EPATICA

Il fegato ha funzione protettiva e di difesa. I capillari del fegato sono molto simili a quelli della milza; sono cioè ricoperti da globuli bianchi (macrofagi) chiamate cellule di Keupfer. QUINDI C'E' UNA CORRELAZIONE ANCHE CON IL SISTEMA IMMUNITARIO

2. controllare l'intestino

La funzione digestiva dei grassi avviene attraverso la bile prodotta dal fegato. Qui vengono assorbiti i grassi, il calcio e le vitamine liposolubili, ma anche tutte le sostanze tossiche che hanno affinità per i grassi. Queste TOSSINE LIPOSOLUBILI si accumulano nei tessuti adiposi. Il fegato è in grado di TRASFORMARE QUESTE SOSTANZE IN SOSTANZE IDROSOLUBILI che entrano nel flusso sanguigno, permettendone l'eliminazione attraverso: reni, polmone, intestino.

La funzione del fegato è compromessa:

- dall'eccesso di cibo
- dall'accumulo di sostanze nocive
- dalla tensione nervosa e dallo stress. Questi ultimi infatti inducono una sovrapproduzione di ormoni che si riversano nel sangue richiedendo un maggior lavoro per essere disattivati e distrutti. Se infatti gli ormoni continuassero la loro stimolazione, in breve tempo tutto l'organismo ne risentirebbe in modo grave.

Un danno epatico leggero può essere causa di:

- disturbi digestivi,
- perdita di energia,
- lingua patinata,

- colorito giallognolo,
- nausea,
- flatulenza,
- malinconia,
- depressione,
- paura e rabbia.

Danni di maggiore entità possono invece rendere il fegato incapace di detossicare l'organismo, provocando:

- un accumulo di sostanze dannose,
- squilibri immunitari e predisposizione alle malattie degenerative ed ai tumori.

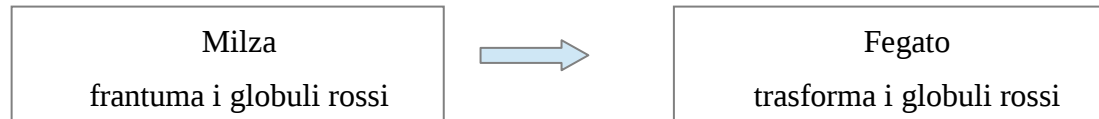
Il migliore amico del fegato è un brodo di verdura, a patto che non contenga grassi di alcun genere.

Il fegato quindi ha una stretta relazione con:

- ✓ il **sangue** e quindi con la circolazione del sangue. Il fegato infatti riceve il sangue venoso proveniente dall'intestino attraverso la vena porta e il sangue arterioso del corpo. Il fegato è dunque il sistema di convergenza di tutto il sistema circolatorio e il sistema digerente. Il sangue che giunge al fegato dalle vene e dalle arterie, entra in esso attraverso piccole venuzze che sono a loro volta circondate da cellule immunitarie (cellule di Keupfer), quindi nel fegato ha il controllo di tutto ciò che arriva
- ✓ i **grassi** che vengono trasportati dall'albumina
- ✓ le **sostanze alimentari**
- ✓ con il **pancreas** (simbolicamente è la madre)
- ✓ con la **bile** e il coledoco (simbolicamente il fegato è il padre e la cistifellea dà l'energia per cominciare l'opera)
- ✓ con il **diaframma**. La respirazione è collegata in qualche modo con lo stato del fegato e della milza-pancreas. Simbolicamente uno stato di tensione del diaframma - che provoca affanno e difficoltà digestive - è legato alla mia relazione, il senso di libertà con mio padre (dx) e mia

madre (sx).

- ✓ con la **milza**. Il sangue che attraverso l'arteria epatica arriva al fegato, in parte passa prima alla milza la quale distrugge i globuli rossi morti o malformati o vecchi.



QUELLO CHE E' IMPORTANTE SAPERE SUL FEGATO

Per Hamer il conflitto sul fegato è legato al "boccone sopravvivenza", cioè un boccone essenziale per la sopravvivenza fisica (il cibo o , per trasposizione, il denaro che fa sopravvivere)

Il fegato è gestito dal Cervello Enterico e possiamo controllarlo solo in parte attraverso l'attività del Sistema Nervoso Autonomo e del Tronco Cerebrale.

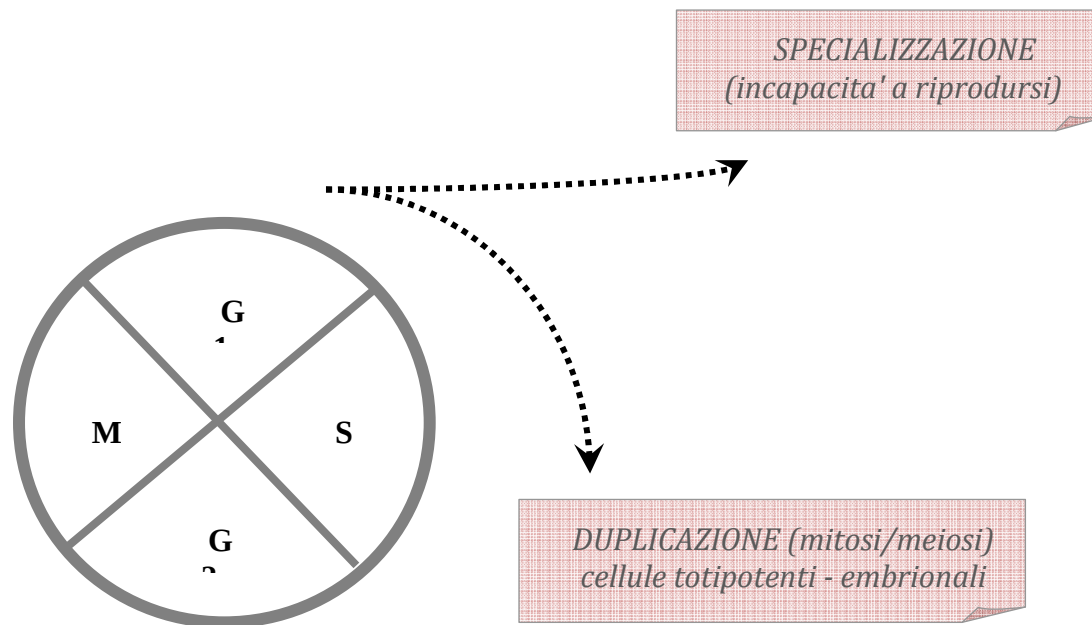
Tutti gli organi interni, tra cui il fegato, sono avvolti da una membrana che è a diretto contatto con l'esterno ossia i foglietti di protezione:
peritoneo (visceri digestivi)
pleura (polmoni)
pericardio (cuore)

IL FEGATO E LA RIPRODUZIONE CELLULARE

Il fegato è l'unico organo che ha cellule in grado di riprodursi direttamente per tutta la vita. Gli altri organi invece hanno un sistema di riproduzione più complesso. Ecco come funziona nel dettaglio:

Una cellula, nella sua espressione vitale, ha davanti a sé due scelte: o si riproduce o si specializza. In questo secondo caso perde la capacità di duplicazione. Tutti i tessuti del nostro organismo sono formati da cellule specializzate (ad eccezione del midollo osseo) e pertanto incapaci di riprodursi. Per poterlo fare devono "tornare indietro" e ritornare ad essere non-specializzate (cioè totipotenti), e poi specializzarsi di nuovo.

Vediamo come funziona questo meccanismo.



1. Prima fase G1 (gap 1): la cellula sceglie se specializzarsi o riprodursi. Se decide di specializzarsi perderà la capacità replicativa (o meglio verrà silenziata la parte del DNA che contiene tale informazione). Pertanto userà tutta la sua energia per svolgere la funzione che deve svolgere.
2. Seconda fase S (synthesis): se la cellula non si specializza inizierà a duplicare i suoi organuli

3. Terza fase G2 (gap 2): la cellula si prende un momento di pausa e duplica il suo DNA
4. Quarta fase M (mitosi / meiosi): la cellula comincerà a duplicarsi.

La domanda a questo punto sorge spontanea: le cellule degli organismi viventi superiori sono quasi tutte specializzate e i tessuti però si rinnovano. Come fanno?

Il meccanismo è complesso. Le cellule specializzate nei tessuti sono tutte addossate l'una all'altra. Ogni tanto qualcuna muore e deve essere sostituita. Quando muore verrà attaccata da micobatteri, batteri e virus che la elimineranno fisicamente. Verrà pertanto lasciato un vuoto nel tessuto. In tal caso vengono attivati dei meccanismi biochimici che inducono una riattivazione del DNA silenziato delle cellule vicine che perdono così la loro specializzazione e incominciano a duplicarsi generando a loro volta cellule non-specializzate il cui unico scopo è colmare il vuoto nel tessuto. Quando il "buco" è stato chiuso altri meccanismi biochimici indotti dalle cellule specializzate adiacenti, inducono una interruzione dell'informazione della duplicazione del DNA ed inducono in queste cellule la stessa specializzazione che hanno loro. Così il tessuto ritorna come era prima con nuove cellule.

Se il vuoto creato dalle cellule è piccolo, il meccanismo appena descritto viene gestito localmente, se invece la perdita di tessuto è notevole, interviene anche l'azione del cervello, che gestisce l'operazione a scala più grande e coordinando le varie funzioni.

Il momento in cui le cellule vicine a quelle morte attivano il processo di "de-specializzazione", questo processo viene chiamato *tumore* perché si formano cellule non-specializzate in un tessuto specializzato. E queste cellule hanno un'unica funzione: quella di duplicarsi. Se non intervengono meccanismi di controllo, queste cellule quindi faranno quello che devono fare e continuano a duplicarsi senza specializzarsi. Tutti i *marker tumorali* (di cui il più importante è il CEA, carcinoembrionario), indicano che sta avvenendo un processo di de-specializzazione in cui cellule specializzate ritornano nello stato embrionario, cioè "totipotenti" (possono diventare in potenza qualsiasi tipo di cellula specializzata di qualsiasi tessuto) e con rapida velocità di duplicazione.

Normalmente una volta che il vuoto lasciato dalle cellule morte è stato sostituito dalle nuove cellule, queste si specializzano e tutto ritorna alla normalità. Il problema nasce quando le cellule non-specializzate diventano troppo esuberanti e cominciano a crescere al di sopra delle cellule tessutali senza controllo apparente. Si forma così una massa di cellule non-specializzate in crescita continua, il tumore.

Normalmente il processo di crescita di queste cellule può essere arrestato da:

- 1) cellule vicine che mandano messaggi chimici per interrompere il processo di duplicazione.
- 2) dal cervello che attraverso messaggi chimici e nervosi induce le cellule vicine a interrompere il processo.

Per Hamer esistono due meccanismi legati al tumore:

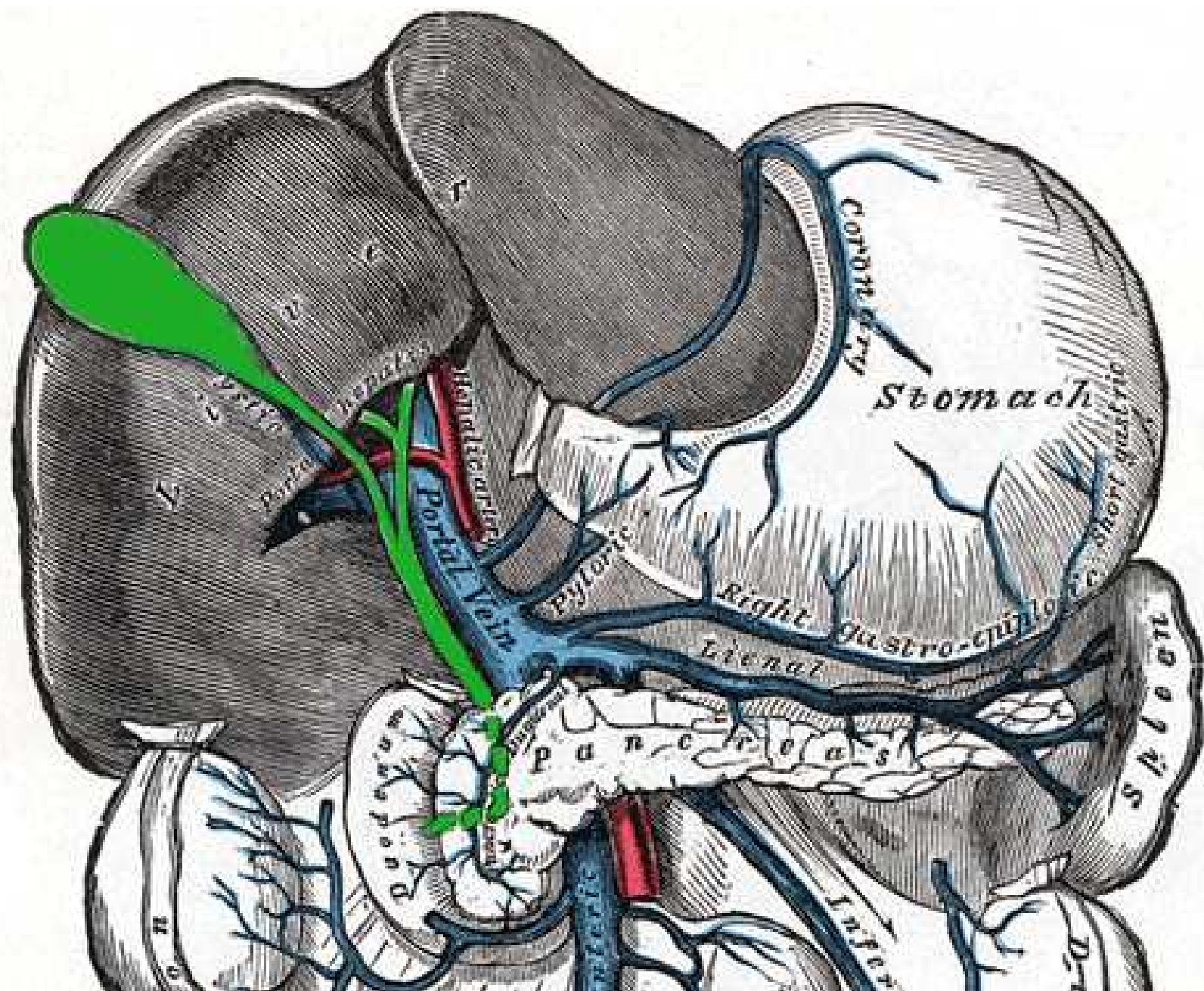
- quelli dell'antico cervello, in cui il tumore cresce per potenziare una funzione

- quelli del nuovo cervello in cui il tumore cresce per chiudere una ferita, una perdita di tessuto.

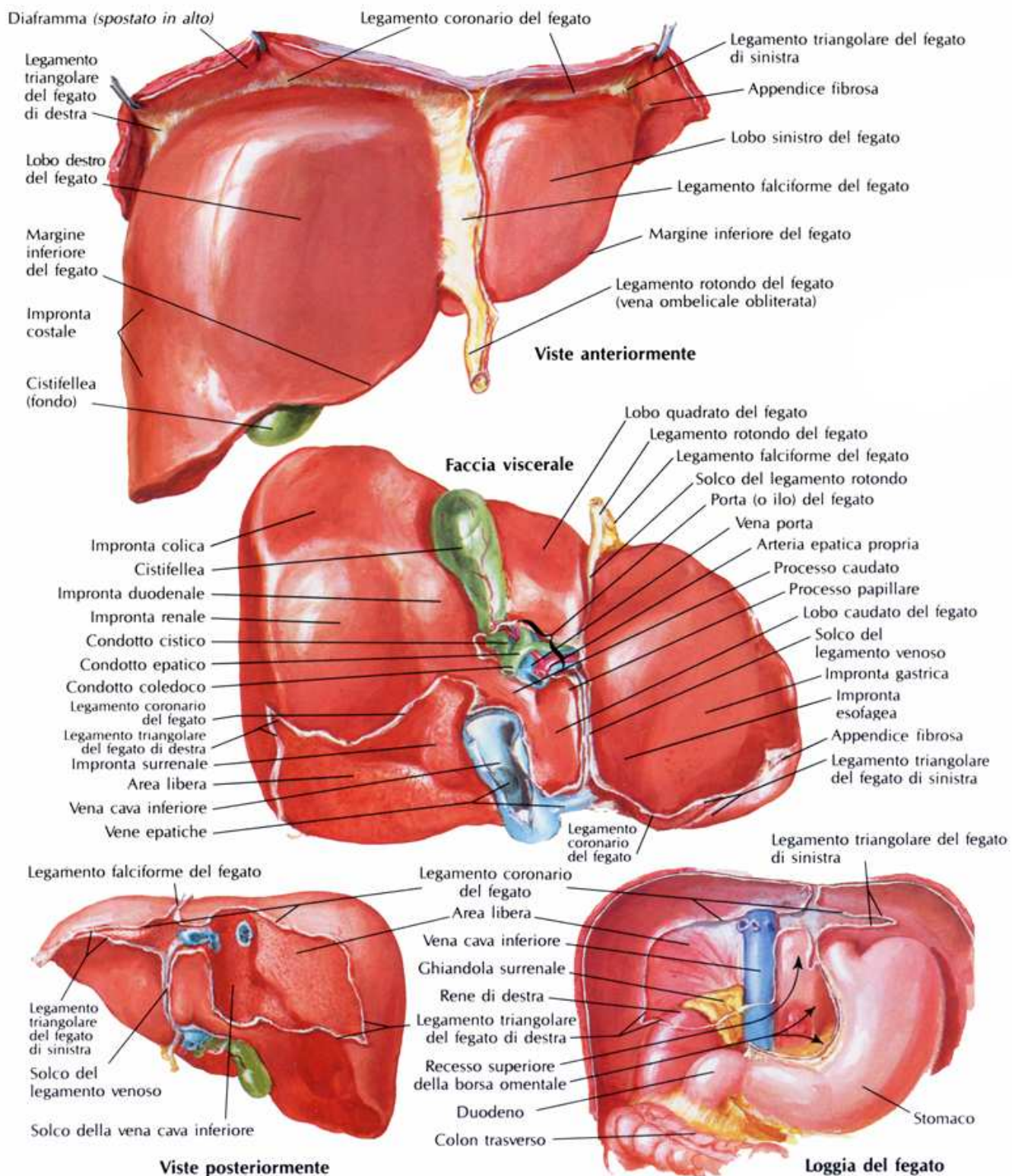
In entrambi i casi si parte da cellule non specializzate che devono aumentare le possibilità del tessuto o ripararlo. Ma poi chi arresta questa crescita? Se lascio agire il cervello cellulare questa si arresterà quando è necessario, ma se agisco con il cervello encefalico, sarà la mia percezione di ferita o di insufficienza funzionale a fare arrestare o progredire il processo portando all'equilibrio funzionale o al tumore. **Sarà dunque la ia percezione di paura di non riuscire ad affrontare la situazione o di non riuscire a chiudere la ferita (reale, ma più che altro percezione soggettiva) che farà crescere il tumore.**

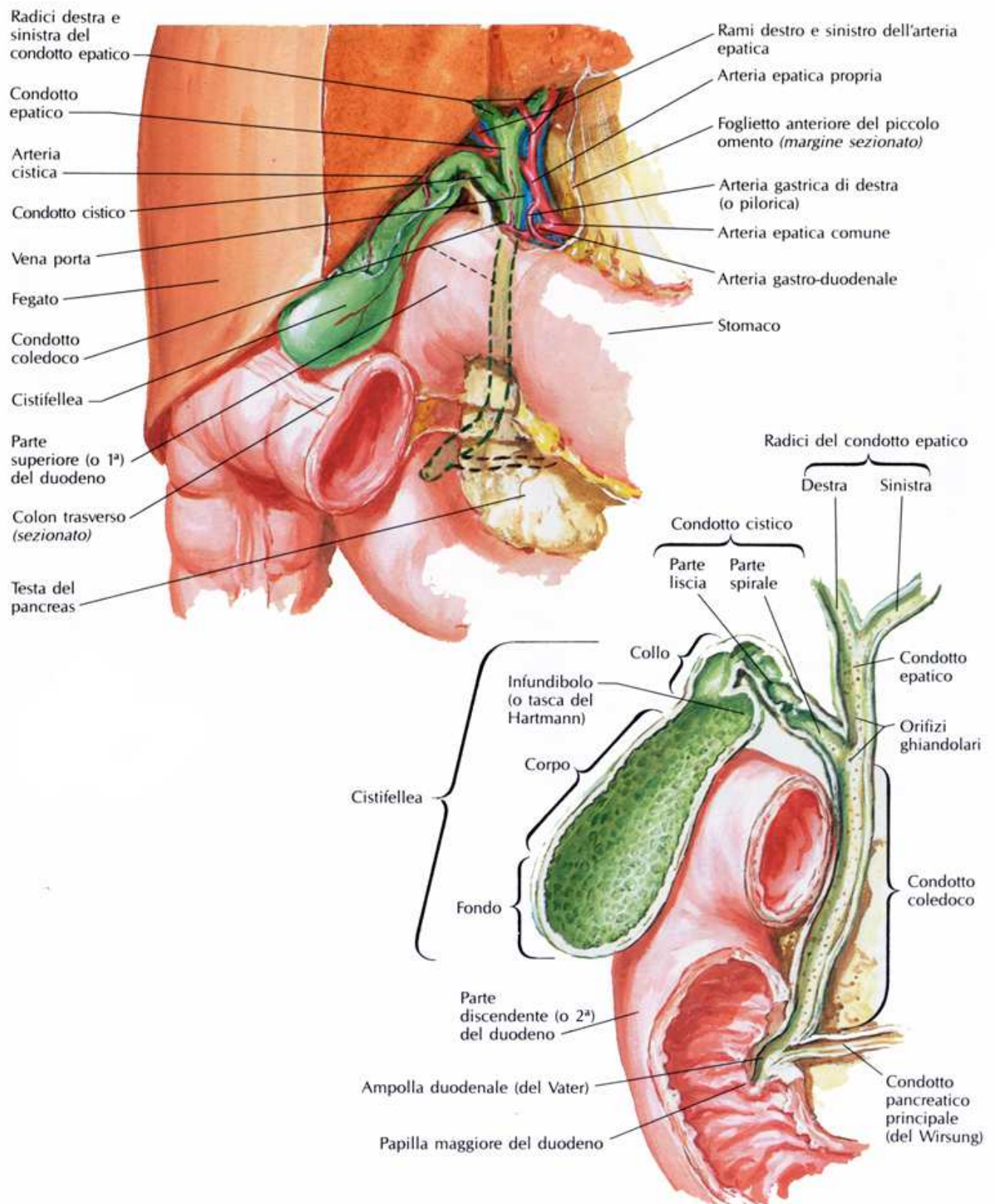
In conclusione si può affermare che i meccanismi del tumore sono due:

- I. il primo è gestito dal tessuto in sé. Il tessuto si ferisce o deve potenziare la sue funzioni, crescono le cellule tumorali che restano circoscritte. Questo fatto avviene in continuazione e non ce ne accorgiamo neanche.
- II. Il secondo è gestito dalla nostra mente e quindi dal nostro cervello (inconscio- rettiliano), che mantiene attivo il conflitto e la funzione di risposta corrispondente. Ad esempio una persona si è "mangiata" il suo fegato per la rabbia e ora si trova a dover avere coraggio per affrontare un problema ma non ci riesce. Cosa fa? Inizialmente potenzia il fegato (aumento delle cellule de-specializzate), ma se non risolve il problema le cellule continuano a crescere fino a diventare un tumore di importanza clinica.



fegato, stomaca, sangue estratto
Alberto porro





SINTESI

Le funzioni del fegato sono espletate dalle cellule del fegato, gli epatociti.

- Il fegato produce e secerne la bile, usata per emulsionare i grassi. Parte della bile viene riversata direttamente nel duodeno, parte viene accumulata nella cistifellea.
- Il fegato svolge numerose funzioni nel metabolismo dei carboidrati e delle proteine:
 - o la gluconeogenesi, ovvero la sintesi del glucosio a partire da alcuni amminoacidi, dall'acido lattico o dal glicerolo;
 - o la glicogenolisi, ovvero la formazione del glucosio dal glicogeno (avviene anche all'interno dei muscoli);
 - o la glicogenosintesi, ovvero la sintesi del glicogeno a partire dal glucosio;
 - o la demolizione dell'insulina e di altri ormoni;
 - o il metabolismo delle proteine.
- Il fegato inoltre interviene nel metabolismo dei lipidi:
 - o vi avviene la sintesi del colesterolo;
 - o vi avviene la sintesi dei trigliceridi.
- Il fegato produce i fattori di coagulazione I (fibrinogeno), II (trombina), V, VII, IX, X e XI, nonché la proteina C, la proteina S, l'epcidina e l'antitrombina.
- Il fegato demolisce l'emoglobina, creando metaboliti che vengono aggiunti alla bile come pigmenti.
- Il fegato demolisce numerose sostanze tossiche e numerosi farmaci nel processo noto come metabolismo dei farmaci. Il processo può portare ad intossicazione, quando il metabolita è più tossico del suo precursore.
- Il fegato converte l'ammoniaca in urea.
- Il fegato funge da deposito per numerose sostanze, tra cui il glucosio (come glicogeno), la vitamina B12, il ferro e il rame.
- Nel feto fino al terzo mese, il fegato è la sede principale della produzione di globuli rossi; viene rimpiazzato in questo compito dal midollo osseo alla 32^a settimana di gestazione.
- Il sistema reticoloendoteliale del fegato contiene numerose cellule specializzate del sistema immunitario (cellule di keupfer) che agiscono da macrofagi e APC (cellule presentanti l'antigene) nei confronti degli antigeni trasportati dal sistema della vena porta.

METABOLISMO GLUCIDICO

GLICOGENOSINTESI

Il fegato cattura i monosaccaridi (zuccheri semplici) provenienti dall'assorbimento intestinale attraverso la vena porta, li trasforma e li modifica, li assembla sotto forma di **glicogeno**, per poi ridistribuirli in forma di glucosio ai vari tessuti su richiesta. Questa capacità prende il nome di glicogeno-sintesi. In questo modo il fegato cerca di mantenere costante la glicemia (funzione glucostatica del fegato) con la collaborazione dei surreni e del pancreas principalmente.

La elevata capacità di sintesi del glicogeno da parte del tessuto epatico è fondamentalmente dovuta alla presenza dell'enzima glucochinasi, che converte il glucosio presente nel sangue (e quindi nel fegato) in glucosio-6-fosfato¹. Questo a sua volta viene convertito dalla *fosfoglucomutasi* in glucosio-1-fosfato (cioè un gruppo fosfato è legato al carbonio). Successivamente, avviene una reazione importantissima, che porta alla formazione dell'UDP-glucosio che è la base per la formazione delle catene di glucosio nel glicogeno.

Quando è necessario liberare zuccheri nel sangue entra in azione prima la *glicogeno fosforilasi*, un enzima che interviene nella demolizione del glicogeno, e quindi la *glucosio-6-P fosfatasi*, che idrolizza il glucosio-6-P in glucosio e fosfato inorganico (Pi). In questo modo arriva nel sangue rapidamente il glucosio necessario quando è bassa la glicemia. Solo il glucosio libero può infatti permeare la membrana cellulare. Pertanto quando la glucosio-6-P fosfatasi è assente si ha accumulo abnorme di glicogeno nel fegato e profonda ipoglicemia.

Solitamente, la carenza di glucosio avviene durante il digiuno e quindi un costante apporto di zuccheri è necessario affinché il cervello possa svolgere le proprie attività metaboliche. La diminuzione della glicemia provoca l'attivazione delle **cellule α del pancreas** che si mettono a produrre **glucagone**, che si legherà ai recettori degli epatociti e degli adipociti (cellule adipose) che attiveranno il processo di gluconeogenesi.

- ✓ Nelle prime cellule del fegato agisce la *glicogeno fosforilasi* che comporta la demolizione del glicogeno,
- ✓ Negli adipociti viene stimolata la *lipasi* che scinde i trigliceridi in glicerolo e molecole di acidi grassi; questi ultimi verranno convertiti nel ciclo di Krebs in acetil-CoA e inviati nei processi catabolici per la produzione di energia sotto forma di ATP.

Se invece è necessario abbassare la glicemia le **cellule β del pancreas** secernono **insulina** che attiverà la *glicogeno sintetasi (glucosinasi)* che induce la formazione del glicogeno a partire dagli zuccheri presenti nel sangue.

La riserva epatica di glicogeno è a disposizione degli altri tessuti. Per es. durante un esercizio muscolare prolungato il glicogeno del fegato decresce molto più drasticamente e rapidamente che non lo stesso glicogeno muscolare.

¹ La stessa cosa, accade per il glucosio che si trova nel muscolo, dove, a seguito dell'azione della *esochinasi*, viene trasformato in glucosio-6-fosfato

Tuttavia si deve tenere presente che la demolizione del glicogeno nel fegato viene utilizzata per il 70% per aumentare la distribuzione degli zuccheri negli altri tessuti, il 30% serve per attivare tutte le funzioni cellulari e nucleari².

GLUCONEOGENESI

È con questo processo di trasformazione di materiale non glucidico in glucosio che il fegato mantiene la glicemia nei limiti normali ed assicura, anche in carenza di zuccheri, un adeguato rifornimento di glucosio soprattutto al tessuto nervoso, agli eritrociti e alla midollare del surrene, che utilizzano il glucosio come substrato preferenziale o esclusivo.

Per la gluconeogenesi il fegato può utilizzare:

- acido lattico
- aminoacidi glucogenici
- glicerolo-3-fosfato

L'**acido lattico** proviene dal muscolo funzionante in anaerobiosi (in assenza di ossigeno) e dagli eritrociti. A differenza del fegato, nel muscolo la glicolisi anaerobica è molto attiva, mentre la gluconeogenesi è praticamente silente. Sotto questo punto di vista fegato e muscolo sono complementari, in quanto l'acido lattico che il fegato riceve dal muscolo viene restituito come glucosio.

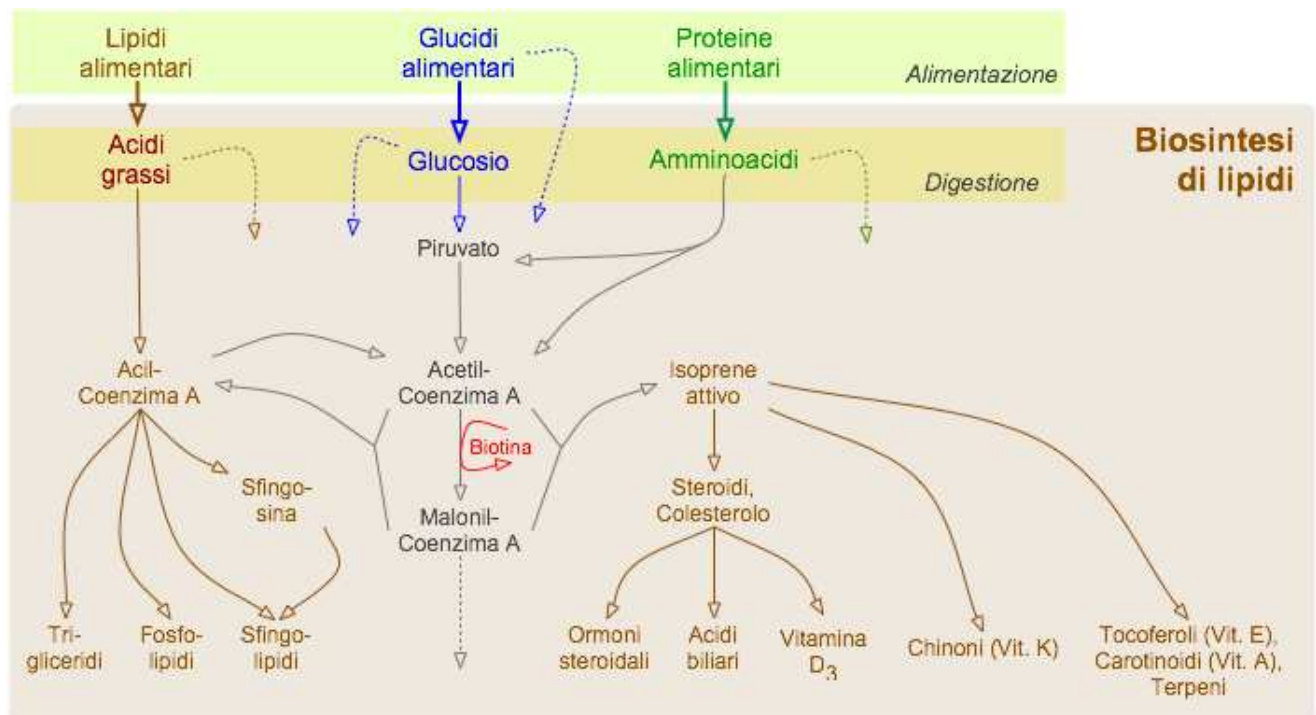
Gli **aminoacidi glucogenici** che il fegato incanala nella gluconeogenesi dopo la loro transaminazione in piruvato, ossaloacetato ed α -chetoglutarato, provengono per lo più dai muscoli in seguito a proteolisi, particolarmente intensa dopo digiuno prolungato. Altra sorgente di questi (serina) è il rene.

Il **glicerolo-3-fosfato** deriva per lo più dal glicerolo, prodotto dell'idrolisi dei trigliceridi e fosfolipidi, che viene convertito in glucosio. La gluconeogenesi dal glicerolo-3-fosfato è particolarmente attiva quando i glucidi della dieta sono scarsi e i lipidi abbondanti (in questa situazione il glicerolo viene utilizzato per la sintesi del glucosio e gli acidi grassi per quella dei corpi chetonici). Situazione analoga si verifica in seguito a stimolazione ormonale della lipolisi nel tessuto adiposo.

METABOLISMO LIPIDICO

La biosintesi di lipidi avviene nel fegato, nei tessuti adiposi, nei reni, nei polmoni e nelle ghiandole lattifere. I necessari acidi grassi vengono o dall'alimentazione tramite il flusso sanguigno o sono sintetizzati dall'acetil-coenzima-A. L'illustrazione accanto mostra i principali processi metabolici in merito.

² Il glucosio epatico sceglie infatti la "via dei pentoso-fosfati", cioè serve a produrre una molecola riducente NADP-H (nicotinammide adenina dinucleotide fosfato) che, viene utilizzata all'interno delle cellule per la sintesi di sostanze (lipidi, proteine e lipoproteine) e soprattutto di acidi nucleici (DNA e RNA).



Gli acidi grassi liberi (Free Fatty Acid, FFA) di rapido utilizzo, introdotti con gli alimenti o rilasciati nel sangue dai chilomicroni o dalle cellule adipose, sono captati dal fegato ed entrano a far parte del pool epatico, che è in parte sintetizzato dal fegato stesso.

- ✓ Alcuni FFA sono ossidati a CO_2 nel fegato a scopo energetico,
- ✓ ma la maggior parte viene rapidamente incorporata in lipidi complessi (es.. trigliceridi, fosfolipidi, glicolipidi, esteri del colesterolo).
 - Alcuni di questi lipidi complessi entrano a far parte di un pool, a lenta utilizzazione, che comprende i lipidi strutturali delle cellule epatiche e dei loro depositi.
 - La maggior parte dei trigliceridi invece si combina con delle apoproteine specifiche formando le lipoproteine che vengono secrete nel plasma (es., lipoproteine a bassissima densità [Very Low Density Lipoproteins, VLDL]).

Il fegato è anche responsabile della degradazione dei lipidi, solitamente dei trasportatori (es: lipoproteine a bassa densità, chilomicroni, ecc).

Il metabolismo lipidico epatico comprende

- sintesi degli acidi grassi
- ossidazione degli acidi grassi
- formazione di corpi chetonici
- sintesi di lipoproteine
- sintesi di colesterolo
- formazione di sali biliari (circa 80% del colesterolo epatico)

1. gli acidi grassi (FFA) circolano complessati con l'albumina nel sangue oppure vengono trasformati in lipidi epatici
2. quando la richiesta energetica del fegato è molto elevata esso catabolizza (scompone) gli acidi grassi invece del glucosio.

3. gli acidi grassi sono degradati ad acetil-CoA e corpi chetonici (non metabolizzati nel fegato perché manca l'enzima specifico) che vengono esportati nel sangue ed in particolare al cuore e cervello dove fungono da riserva energetica
4. quando l'acetil-CoA è in eccesso e non viene ossidato nel ciclo di Krebs, si trasforma in corpi chetonici e colesterolo (dal quale derivano sali biliari e ormoni steroidei). Tutte le cellule dell'organismo umano sono capaci di sintetizzare colesterolo a partire dall'acetil-coenzima-A (ad eccezione di cuore e cervello), ma la maggior parte viene prodotto nelle cellule epatiche che lo trasferiscono al sangue per il trasporto in tutto l'organismo
5. gli acidi grassi trasformati in fosfolipidi e trigliceridi e colesterolo sono inviati dal fegato come lipoproteine, soprattutto VLDL e secondariamente HDL, e depositati nel tessuto adiposo, come trigliceridi TG
6. gli acidi grassi liberi riversati dal fegato nel sangue non circolano come tali, ma legati ad albumina che li porta al cuore e al muscolo dove vengono ossidati a scopo energetico

CHETOGENESI

Quando il livello di glicemia nel sangue si abbassa e non è disponibile in quantità necessarie, il fegato produce energia accumulando e distribuendo **corpi chetonici** a partire da una molecole del ciclo di Krebs, l'**Acetil-Coenzima-A** (Acetil-CoA). Le cellule epatiche sono le uniche in grado di sintetizzare i corpi chetonici all'interno dei loro mitocondri. Infatti riescono a produrre acetil-CoA ad un ritmo superiore di quello del suo smaltimento.

Questa eccedenza di acetil-CoA viene utilizzata per formare corpi chetonici, che vengono poi distribuiti agli altri tessuti, dove avviene il processo inverso con formazione di Acetil-CoA per la produzione di energia (al posto degli zuccheri). Questo processo avviene quando glucosio disponibile è scarso e alcuni tessuti importanti come il cuore e il cervello, sono in grado di ricavare gran parte della loro energia metabolica dall'ossidazione di questi corpi.

Normalmente la concentrazione dei corpi chetonici del sangue è relativamente bassa (0,2-2 mM/L), ma nelle condizioni di digiuno il processo chetogenetico ne risulta incrementato.

Il meccanismo dell'aumentata chetogenesi nel digiuno è duplice:

1. la diminuita concentrazione ematica di glucosio induce una diminuita secrezione di insulina e un'aumentata secrezione di glucagone. Questa situazione ormonale induce a sua volta un'aumentata lipolisi a livello del tessuto adiposo ed un maggior **apporto di acidi grassi al fegato**.
2. nel fegato gli acidi grassi, attivati ad acetil-CoA, vengono preferenzialmente avviati alla ossidazione mitocondriale, cioè alla loro **distruzione**, piuttosto che essere **accumulati come trigliceridi** nei tessuti.

SINTESI DELLE LIPOPROTEINE PLASMATICHE

Il fegato assume una posizione centrale anche nel metabolismo lipidico. È lui infatti che decide come modificare il materiale lipidico che gli perviene ed in quale forma smistarlo.

Il fegato è in grado di produrre lipidi di vario genere a partire dagli acidi grassi (trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi, ecc) e li veicola all'esterno attraverso alcuni "trasportatori", le **lipoproteine**, che vengono anch'esse prodotte dal fegato. In particolare il fegato produce soprattutto le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e le lipoproteine ad alta densità (HDL).

1. Le VLDL trasportano soprattutto colesterolo e trigliceridi. Il primo viene utilizzato a fini strutturali (membrane) e/o metabolizzato, i secondi sono un materiale energetico che il fegato rilascia, insieme, ma non parallelamente, con il glucosio a beneficio dei tessuti extraepatici. Successive e ripetute incorporazioni e rilasci di lipidi portano le VLDL a diventare lipoproteine a densità intermedia (IDL).
2. Le IDL tornano al fegato ma non vengono riassorbite; rilasciano a quest'ultimo i trigliceridi che trasportano diventando proteine a bassa densità (LDL).
3. Le sostanze trasportate dalle IDL nel fegato vengono utilizzate da quest'ultimo per produrre lipoproteine ad alta densità (HDL). Esse trasportano prevalentemente fosfolipidi e colesterolo.

FISIOLOGIA DEL TRASPORTO DEI LIPIDI

Inclusi tra i lipidi ci sono sostanze di cui i grassi sono la componente principale (trigliceridi, glicerofosfolipidi, sfingolipidi e cere) e sostanze strutturalmente diverse come il colesterolo e le prostaglandine.

I lipidi, a causa della loro scarsa solubilità nell'ambiente acquoso, non possono circolare liberamente e necessitano di un sistema di trasporto, che è fornito dalle **apoproteine** che inglobano i lipidi per formare le **lipoproteine**.

Le diverse classi di lipoproteine differiscono per la composizione in lipidi ed apoproteine. Esse includono:

- i chilomicroni,
- le VLDL (very-low-density lipoproteins),
- le IDL (intermediate-density lipoproteins),
- le LDL (low-density lipoproteins)
- le HDL (high-density lipoproteins).

I chilomicroni provvedono al trasporto dei lipidi alimentari (esogeni) dall'intestino ai vari tessuti,

Le VLDL-IDL-LDL trasportano i lipidi endogeni dal fegato ai tessuti periferici o di nuovo al fegato, le HDL sono responsabili del trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici al fegato.

I **chilomicroni** sono caratterizzati dalle dimensioni maggiori ed dalla minore densità (inferiore a quella dell'acqua) in quanto contengono essenzialmente trigliceridi.

Le dimensioni delle varie classi di **lipoproteine** si riducono progressivamente e la loro densità tende ad aumentare via, via che aumenta il contributo del colesterolo, dei fosfolipidi e, soprattutto, delle apoproteine alla composizione globale. Così le HDL risultano circa 100 volte più piccole dei chilomicroni e sono per circa la metà costituite da proteine.

STEATOSI EPATICA

Più di ogni altro organo o tessuto il fegato è particolarmente predisposto alla steatosi, una condizione caratterizzata da un massivo accumulo di trigliceridi (**fegato grasso**). Quando la steatosi diventa cronica evolve in degenerazione fibrotica ed infine in cirrosi.

Tre sono le cause principali:

- prolungato aumento dei grassi ematici, sia per eccessiva “mobilizzazione” degli acidi grassi del tessuto adiposo, sia per esaltata idrolisi dei trigliceridi delle lipoproteine o chilomicroni da parte della *lipasi*; entrambe queste condizioni possono verificarsi nel digiuno prolungato, nel diabete mellito non controllato o in seguito ad eccessiva introduzione di lipidi
- ipoprodotto epatico delle lipoproteine plasmatiche per difettosa o insufficiente sintesi delle apolipoproteine (precursori delle lipoproteine) o dei fosfolipidi componenti le lipoproteine; questa condizione è talvolta associata a deficienza dei cosiddetti fattori lipotropi, fra i quali colina e metionina.
- introduzione di tossici (etanolo, cloroformio..) capaci di inibire la sintesi proteica nel fegato, con conseguente minore disponibilità di apolipoproteine e quindi minore esportazione di trigliceridi con le VLDL.

METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI

Il fegato riceve gli aminoacidi provenienti dall'assorbimento intestinale e quelli prodotti dalla distruzione dei tessuti extraepatici, soprattutto quelli muscolari.

Gli aminoacidi sono utilizzati, dopo adeguata interconversione mediata dai **processi transaminativi**,

- per la sintesi delle proteine intraepatiche
- per la sintesi di buona parte delle proteine del plasma sanguigno
- per la produzione di zuccheri (gluconeogenesi)
- per la sintesi dell'urea (che utilizza soprattutto aminoacidi provenienti dall'intestino (citrullina e arginina, entrambi precursori metabolici della ornitina))

Gli aminoacidi provenienti dalla dieta vengono utilizzati principalmente per la sintesi proteica, mentre quelli in eccesso rispetto alla richiesta di proteine, vengono catabolizzati per produrre energia.

- Gli aminoacidi vengono classificati in *aminoacidi essenziali* (quelli che devono essere somministrati con la dieta perché l'organismo è incapace di sintetizzarli). Sono: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina (inclusa la tirosina), tironina, triptofano, valina
- *aminoacidi semi-essenziali* (quelli che l'organismo sintetizza in quantità limitata non sufficiente per un animale in accrescimento). Sono: istidina, arginina.
- *aminoacidi non essenziali* (quelli che possono essere sintetizzati dall'organismo in quantità adeguata). Sono: glicina, alanina, serina, acido aspartico (e asparagina), acido glutammico (e glutammina), prolina, idrossiprolina, cisteina

Gli aminoacidi essenziali necessari per la sintesi delle proteine vengono utilizzati anche per la sintesi di ormoni (esempio, la tirosina è il precursore per la sintesi degli *ormoni tiroidei* e dell'adrenalina), altri sono necessari per la sintesi dell'*insulina*.

Durante il digiuno prolungato il fegato può perdere il 50% delle proprie proteine, il muscolo scheletrico il 30%, per cui i suddetti organi possono funzionare da riserva di aminoacidi.

Gli aminoacidi possono servire anche per altre funzioni, attraverso il distacco del gruppo amminico (**transaminazione** o **deaminazione** ossidativa e non ossidativa). Possono venire utilizzati per:

- produrre *glucosio*, attraverso l'azione degli ormoni glucocorticoidi (cortisolo, corticosterone) e del glucagone pancreatico.
- produrre *corpi chetonici*
- produrre entrambi

TRANSAMINAZIONE

Quasi tutti gli aminoacidi possono essere transaminati (esclusi prolina, lisina, treonina), per formare un nuovo aminoacido di cui ha necessità la cellula. Questo trasferimento è catalizzato da **transaminasi** (enzimi che utilizzano il piridossal-fosfato come coenzima).

Si hanno tre gruppi principali di transaminasi denominate glutammato-alanina-aspartato-transaminasi. Le due più comuni reazioni di transaminazione sono quelle catalizzate dalla:

- ✓ "glutammato-ossalacetato-transaminasi" (GOT)
- ✓ "glutammato-piruvico-transaminasi" (GPT).

Le transaminasi hanno una notevole importanza diagnostica in quanto la loro elevata concentrazione nel sangue è indice di lesione di un organo; in particolare

- un'elevata concentrazione di GOT indica una lesione al miocardio,
- una elevata concentrazione di GPT indica una lesione epatica

Compito delle transaminasi:

- 1) interconversione tra aminoacidi per le esigenze dell'organismo
- 2) incanalano l'eccesso di aminoacidi verso la utilizzazione energetica quando la concentrazione degli aminoacidi è alta

DETOSSICAZIONE

Le sostanze tossiche potenzialmente dannose per l'organismo umano originano sia dall'ambiente esterno che dall'interno dell'organismo.

Tra le tossine endogene si possono annoverare

1. **i prodotti di scarto delle reazioni metaboliche** e quelli della degradazione di ormoni, mediatori, neurotrasmettitori;
2. i frammenti delle pareti cellulari dei batteri intestinali in disfacimento;
3. i sottoprodotti dei processi digestivi, e così via.

Tra le sostanze tossiche di provenienza esterna possiamo citare

1. **i metalli tossici**,
2. le sostanze chimiche prodotte ex novo dall'uomo (**farmaci**, pesticidi, erbicidi),
3. le sostanze tossiche presenti nei contenitori e negli involucri di plastica (**ftalati**),
4. gli **additivi alimentari** (conservanti, coloranti, etc),
5. **i gas di scarico**,
6. i prodotti liberati dalla combustione del petrolio e del carbone,
7. le sostanze tossiche contenute nel fumo di sigaretta.

La maggioranza di queste sostanze tossiche è caratterizzata dall'affinità per i grassi, e questa lipofilia ne impedisce il trasporto nei reparti acquosi dell'organismo, come il sangue, ostacolandone l'eliminazione e favorendone al contempo il deposito nei tessuti adiposi.

Una delle più importanti funzioni del fegato è infatti è quello di convertire una sostanza liposolubile che non può essere escreta dal filtro renale in una sostanza idro-solubile. L'idrosolubilizzazione delle tossine le rende meno tossiche e le veicola nel comparto ematico (con il passaggio al sangue e susseguente eliminazione attraverso le urine) o nel secreto biliare (con eliminazione per via fecale).

L'attività detossificante del fegato si realizza attraverso due serie di reazioni, dette reazioni di **fase I** e **fase II**.

- 1) Le **reazioni di fase I** sono sostanzialmente reazioni di ossido-riduzione, (attraverso l'azione di un grande numero di *citocromi P 450*), per mezzo delle quali le sostanze liposolubili diventano metaboliti intermedi, che temporaneamente possono essere più reattivi e quindi tossici. Spesso, per via della presenza di ossigeno a cui si legano, diventano radicali liberi.
- 2) Attraverso le **reazioni di fase II** (fase di coniugazione) i metaboliti intermedi più reattivi sono legati a molecole idrosolubili (solfati, acido glucuronico, glutazione) e diventano completamente idrosolubili e quindi vengono riversate nel sangue o nella bile per l'eliminazione.
- 3) Nella **fase III** le sostanze originali, che sono diventate idrosolubili, sono escrete per mezzo della bile o dell'urina.

È fondamentale che i metaboliti intermedi provenienti dalle reazioni di fase I vengano prontamente neutralizzati attraverso reazioni di coniugazione di fase II, perché molto spesso sono più reattivi e dannosi delle sostanze di partenza.

La caratteristica più significativa di queste reazioni della detossicazione è costituita dal fatto che *gli enzimi catalizzatori della fase I sono inducibili, e quindi aumentano di numero con l'incrementarsi delle tossine, mentre gli enzimi delle reazioni di fase II non solo non sono inducibili, ma addirittura possono essere ridotti e rallentati dalla presenza delle tossine.*

In una condizione di intossicazione si apre quindi una forbice tra l'attività delle reazioni di fase I, incrementate, e quella delle reazioni di fase II, inibite, che porta a un considerevole aumento della presenza di intermedi reattivi dannosi, che vanno ad aggiungersi ai radicali liberi fisiologicamente prodotti dalle reazioni di ossido-riduzione di fase I.

La famiglia del **citocromo P450 (CYP, P450 o CYP450)** è una superfamiglia enzimatica di emoproteine presente in tutti i dei viventi (sono note più di 7700 distinte macromolecole di tipo CYP), appartenente alla sottoclasse enzimatica delle ossidasi a funzione mista (o **monoossigenasi**).

Esse contengono un centro catalitico formato da un gruppo eme, cioè un gruppo molecolare contenente un atomo di ferro, capace di ossidarsi o ridursi assumendo carica +2 o +3, legato ad un atomo di zolfo di un residuo cisteinico. Il meccanismo di azione del citocromo è differente a seconda del tipo di reazione catalizzata, ma può essere schematicamente riassunto in sei fasi:

1. legame del substrato al citocromo P450;
2. riduzione dell'atomo di ferro del gruppo eme con elettroni forniti da NADH o NADP(H)
3. legame dell'ossigeno molecolare al citocromo
4. trasferimento di un secondo elettrone
5. formazione di una molecola d'acqua
6. catalisi della specifica reazione.

Questa caratteristica rende i citocromi P450 come i maggiori attori coinvolti nella detossificazione dell'organismo, essendo in grado di agire su una gran numero di differenti substrati, sia esogeni (farmaci e tossine di origine esterna) che endogeni (prodotti di scarto dell'organismo).

Le reazioni catalizzate dalle isoforme del citocromo P450 sono svariate. La più comune è una classica reazione da monossigenasi: il trasferimento di un atomo di ossigeno dall'ossigeno molecolare ad un substrato organico, con formazione di acqua.

Una delle principali attività del fegato è la disintossicazione dell'organismo da tossine, scorie ed altri elementi nocivi.

La più importante di tali azioni disintossicanti è la trasformazione dell'ammoniaca presente nel sangue (sostanza tossica derivata dalle proteine) in una sostanza tollerabile a concentrazioni più alte, l'urea. L'urea viene poi rimessa nel sangue.

RADICALI LIBERI

Le reazioni ossidative di fase I sono tra le maggiori sorgenti fisiologiche di radicali liberi dell'organismo, insieme con i processi biochimici della produzione energetica mitocondriale e i meccanismi difensivi dei neutrofili e dei macrofagi.

Essi possono determinare un deterioramento delle strutture e della funzionalità delle cellule epatiche, in quanto gli acidi *grassi polinsaturi delle membrane cellulari* possono subire gli attacchi destrutturanti dei radicali liberi, compromettendo le loro funzioni biologiche.

Tra le strutture interne alla cellula epatocitaria, le prime ad essere colpite sono le membrane del reticolo endoplasmatico, a cui sono legati gli enzimi Cyp450 (citocromo P450), che quindi vengono destabilizzati nella loro funzione proprio dalle specie reattive dell'ossigeno che hanno contribuito a creare con le reazioni ossidative di fase I.

Altre strutture intracellulari che possono venire attaccate sono il DNA mitocondriale e il DNA nucleare, con compromissione della produzione energetica epatocitaria nel primo caso, e alterazioni nei processi di sintesi proteica e di controllo dei meccanismi replicativi nel secondo.

FATTORI DELLA COAGULAZIONE

EMOSTASI NORMALE

L'emostasi normale è l'effetto di alcuni processi che, se ben regolati, svolgono due importanti funzioni: mantenere il sangue in uno stato fluido nei vasi ed indurre contemporaneamente un tappo emostatico in modo rapido e ben localizzato presso la sede del danno al vaso.

Questo tappo emostatico rappresenta una formazione transitoria, necessaria per permettere ai meccanismi di riparazione delle ferite di sanare la lesione.

La scansione dei passaggi della coagulazione può essere variamente definita con un modello a con tre passaggi:

- formazione di fibrina
 - ✓ danno endoteliale,
 - ✓ emostasi primaria,
 - ✓ emostasi secondaria,
- retrazione del coagulo e
- fibrinolisi.

FORMAZIONE DI FIBRINA

Danno endoteliale

L'iniziale danno alla superficie interna del vaso provoca il rilascio da parte delle cellule dello stesso tessuto di alcuni fattori chiamati **endoteline**, potenti *vasocostrittori* che agiscono nelle arteriole a livello della lesione, in modo tale da contrastare l'eventuale perdita di sangue. La vasocostrizione così ottenuta, coadiuvata da un'ulteriore *vasocostrizione di origine nervosa* è però solo temporanea.

Emostasi primaria

Durante l'emostasi primaria le cellule endoteliali, a causa della lesione, secernono il **Fattore di von Willebrand (vWF)**, una proteina che si dispone presso la lesione, permettendo *l'adesione piastrinica*. Entro qualche minuto le piastrine iniziano ad aderire al fattore di von Willebrand e cambiano forma, da discoidale a piatta, aumentando la loro superficie grazie alla stimolazione da parte di ADP. Le piastrine aggregate rilasciano *trombospondina* e *ADP* (adenosin-di-fosfato), che permettono una migliore aggregazione piastrinica, *acido arachidonico*, che, trasformato in *trombossano A2*, ha il compito di vasocostringere e aumentare la permeabilità del vaso, e viene espresso anche il *fattore piastrinico 3*, responsabile del successivo ancoraggio della fibrina. Queste sostanze fungono da chemochine per altre piastrine che si accumulano presso la lesione apponendosi sulle altre già presenti e formando il tappo emostatico.

Emostasi secondaria

Questa fase è caratterizzata dalla stabilizzazione dell'aggregato, grazie all'attivazione della **fibrina**. In questo frangente l'endotelio secerne il **fattore tissutale (TF)** e le piastrine espongono sulla loro superficie *particolari fosfolipidi*, favorendo l'adesione.

Il processo di attivazione della fibrina segue invece un meccanismo a catena che vede la partecipazione di molti più fattori. La fibrina si trova normalmente sotto forma di **fibrinogeno** che non può dar luogo ad un aggregato. Per far sì che il fibrinogeno venga attivato esistono due vie, una intrinseca ed una estrinseca, ma la divisione tra queste non è così netta, poiché elementi dell'una possono influenzare l'attivazione dell'altra. Queste due vie differiscono tra di loro principalmente per:

1. l'agente iniziale che le attiva;
2. il numero di fattori coinvolti nella cascata.

Le due vie si congiungono, originando la via comune, che ha inizio con l'attivazione del **fattore X**.

1. La **via estrinseca** è più rapida per il minor numero di fattori che vi prendono parte. Essa viene attivata quando una lesione di un vaso sanguigno produce la liberazione, dalle cellule danneggiate, di **fosfolipidi** e di un complesso proteico detto **fattore tissutale o tromboplastina tissutale**. I fattori attivati, oltre il fattore tissutale, sono i *fattori plasmatici VII, X e V*.

2. La **via intrinseca** è più lenta, perché comprende, oltre i tre fattori dell'altra via, anche i *fattori XII, XI, IX e VIII*, tutti fattori plasmatici. Questa via è innescata dall'attivazione del **fattore XII, o Fattore di Hageman**, la quale si verifica quando il sangue entra a contatto con la matrice extracellulare, in particolare con le macromolecole di collagene.

Ovviamente una lesione tissutale attiva entrambe le vie della coagulazione; infatti, la lesione non solo determina la liberazione della tromboplastina tissutale, ma anche, danneggiando i vasi sanguigni, consente al sangue di venire a contatto con superfici diverse da quelle endoteliali.

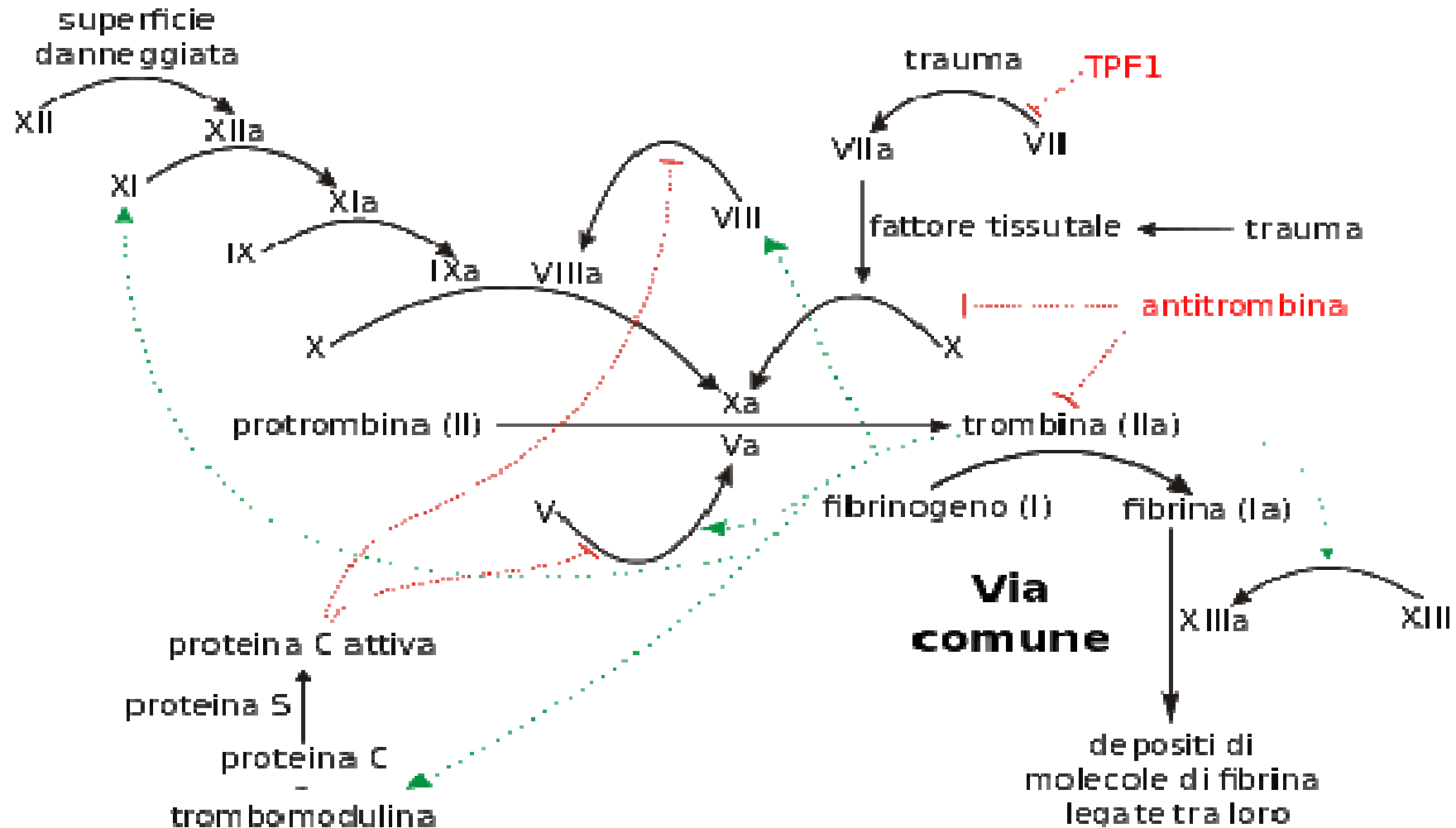
La coagulazione per sola via intrinseca può verificarsi in condizioni patologiche, all'interno di vasi la cui superficie endoteliale sia danneggiata. Anche la via estrinseca, pur avendo il vantaggio di essere veloce, da sola non porta alla formazione di un coagulo stabile, se non viene rafforzata dall'attivazione della via intrinseca. Il contributo fondamentale di questa via è dimostrato dal fatto che, se essa non può avvenire per l'assenza di uno dei suoi fattori plasmatici, si manifestano gravi malattie emorragiche, note come emofilie.

La via intrinseca vede l'attivazione del fattore XII, che attiva il fattore XI (tagliando un frammento dello stesso); questo attiva il fattore IX nello stesso modo. Il fattore IX attivato si unisce all'VIII attivato, provocando l'attivazione del fattore X, ancora una volta per taglio proteolitico. La via estrinseca invece, più brevemente, vede l'attivazione del fattore VII, che unito al Fattore Tissutale (III) opera l'attivazione, sempre nello stesso modo, del fattore X. La via comune comincia con la formazione di un complesso tra fattore X attivato (Xa nella notazione) e V attivato (Va), il quale, tagliandola, attiva la protrombina (II), che similmente attiva il fibrinogeno (I). A questo punto il fibrinogeno si trova in uno stato solubile. L'ulteriore intervento del fattore XIII attivato (XIIIa) permette la precipitazione della fibrina e la formazione del tappo piastrinico.

La cascata della coagulazione

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)



Fattori coagulanti

I fattori coagulanti sono 13, indicati da un numero romano e da un nome. Alcuni sono delle *serina-proteasi*, ovvero enzimi nel cui sito catalitico è presente l'amminoacido serina, altri dei *cofattori*, o piccole molecole in genere. Fra questi fattori ricordiamo i fattori VIII e IX, assenti spesso negli emofiliaci. La **vitamina K** agisce come coenzima nel processo di carbossilazione dell'acido glutammico, permettendo l'attivazione di alcune proteine della coagulazione (protrombina, fattori VII, IX, X e proteine C e S)

Numerazione	Denominazione	Forma attivata	Tipo di composto	Via	Concentrazione media
I	Fibrinogeno	Fibrina	Proteina	Comune	3 mg / ml
II	Protrombina	Trombina	Serina proteasi	Comune	0,4 mg / ml
III	Fattore tissutale o tromboplastina		Cofattore	Estrinseca	
IV	Calcio		Elemento chimico	Comune	
V	Proaccelerina		Cofattore	Comune	
VI	Accelerina			Comune	
VII	Proconvertina	Convertina	Serina proteasi	Estrinseca	
VIII	Fattore antiemofilico A		Cofattore	Intrinseca	
IX	Fattore di Christmas		Serina proteasi	Intrinseca	
X	Fattore di potenza di Stuart		Serina proteasi	Comune	
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina		Serina proteasi	Intrinseca	
XII	Fattore di Hageman		Serina proteasi	Intrinseca	
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina		Enzima	Comune	

Retrazione del coagulo

La fase di retrazione del coagulo è caratterizzata dalla cessione di acqua da parte del polimero di fibrina con il conseguente accorciamento dello stesso. Questa fase richiede un dispendio di energia sotto forma di ATP che viene prodotta dalle piastrine stesse ed è denominata metamorfosi viscosa.

Fibrinolisi

La fibrinolisi è operata dal sistema della **plasmina**, ovvero la forma attiva del **plasminogeno**. Questo fattore anticoagulante viene attivato dalla **trombina**, la stessa che attiva proprio la fibrina. Il significato di questo accoppiamento di reazioni ad effetto biologico opposto è quello di garantire ad

una rapida formazione di un trombo, un'altrettanto rapida eliminazione (in proporzione alle dimensioni dello stesso).

Sono fattori che aiutano la formazione di plasmina il *tPA* e l'*uPA*, mentre è inibitore di questi ultimi (ed è quindi un inibitore della plasmina) il *Plasminogen activator inhibitor (PAI)*.

Hanno un ruolo nella fibrinolisi anche l'*antitrombina III*, l'*ossido d'azoto (NO)* e la *trombomodulina*.

Fattori anticoagulanti

Vi sono, però, delle sostanze che si oppongono alla coagulazione del sangue, impedendola o semplicemente ritardandola. Tali sostanze vengono dette anticoagulanti, tra cui il più importante è l'**eparina**, che si trova soprattutto in fegato e polmoni. Essa agisce quando si ha una eccessiva coagulazione, per evitare che possano instaurarsi situazioni patologiche come la trombosi.

Fattore	Nome	Funzione	Attivatore
	Eparina	Inibisce i fattori Xa e IIa	
AT-III	Antitrombina III	Complessa alcuni fattori, la callicreina e li deposita nell'endotelio	
PC	Proteina C	Inattiva i fattori Va e VIIIa	Fattore IIa legato alla trombomodulina
PS	Proteina S	Cofattore di PC	

Trombosi

Si intende per trombosi la formazione di masse solide nelle cavità cardiache o vascolari in un organismo vivo, a partire da componenti naturali del sangue. In particolare, pur essendo caratterizzati da uguali processi e sostanze costituenti, si distinguono:

- il **trombo**, che è un accumulo di piastrine, fibrina, globuli rossi e bianchi, all'interno di un vaso; è aderente alla parete vascolare, ha consistenza friabile ed una superficie irregolare, una struttura disomogenea e, per definizione, si forma solo in vivo (cioè all'interno di un organismo vivo);
- il **coagulo**, differentemente, si localizza fuori dal vaso, è facilmente rimovibile, ha una superficie liscia e levigata ed una consistenza elastica, è resistente alla trazione e si può formare anche in vitro (cioè anche all'esterno di un organismo vivo). L'unica eccezione alla definizione della sede della coagulazione è rappresentata dalla coagulazione intravascolare disseminata, o CID.

Anomalie delle piastrine

Queste anomalie si dividono in due classi: le anomalie *quantitative* riguardano il numero di piastrine, in particolare la loro concentrazione nel sangue, che normalmente è compreso tra 150 e 400 000 per microlitro; quelle *qualitative*, riguardano invece la loro forma e la loro funzionalità. In condizioni normali si presentano di forma tondeggianti o ovali, con un diametro di circa 2-4µm.

Anomalie dei capillari

Tra le anomalie dei capillari (o angiopatie) si può inserire la **teleangectasia emorragica ereditaria**, una malattia autosomica dominante (che cioè si può presentare anche quando è presente una sola copia, o allele, del gene nel corredo genetico). Questa forma di teleangectasia si manifesta negli eterozigoti con alterazioni nella formazione dei vasi (angiogenesi) ed emorragie frequenti, pur con parametri coagulativi normali.

Anomalie della coagulazione o Coagulopatie

Tra le anomalie della coagulazione è annoverata quella che è, forse, la più nota malattia emorragica, l'**emofilia**. Anche questo gruppo contiene una ulteriore classificazione che divide i difetti della coagulazione in base alle cause:

- difettosa formazione di trombina;
- difettosa formazione di fibrina;
- difettosa retrazione del coagulo: dovuta ad un'alterazione piastrinica;
- difettosa fibrinolisi: dovuta ad un eccesso di plasmina.

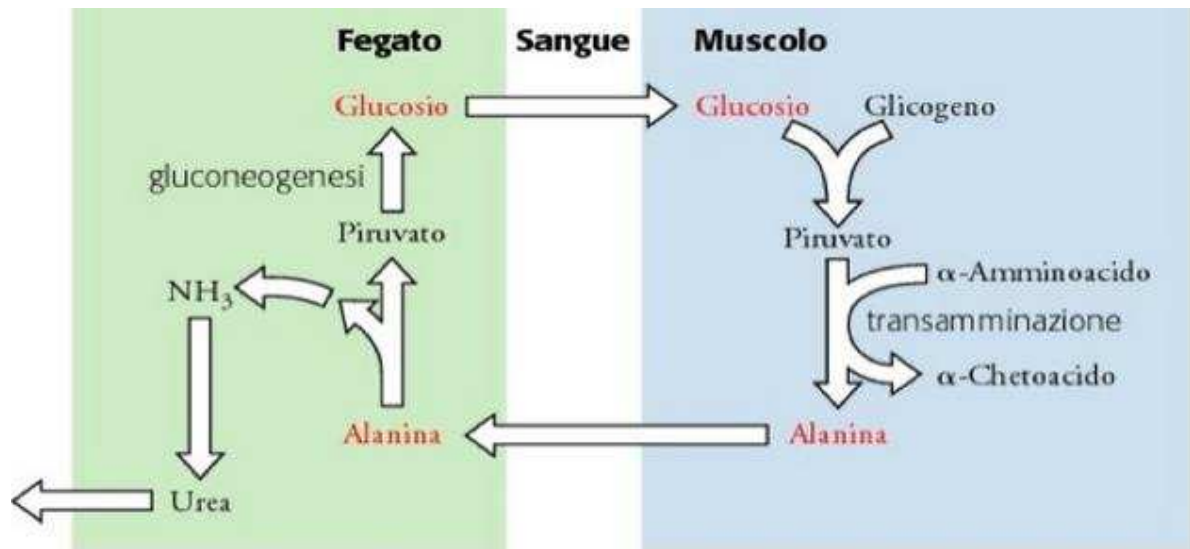
Difettosa formazione di trombina - emofilie

Questa è la causa conduce al maggior numero di **coagulopatie**. Può essere dovuta ad una carenza genetica o alla carenza di un fattore coagulativo (come in caso di carenza di vitamina K o danni al fegato). Per quanto riguarda le carenze genetiche, sono coinvolti i geni di otto fattori della coagulazione: II, V, VII, VIII, IX, X, XI e XII. Ad eccezione degli ultimi due, danni ai geni degli altri fattori conducono a sindromi emofiliche o simil emofiliche: in particolare l'emofilia A è legata ad una carenza del fattore VIII e l'emofilia di tipo B ad una carenza del fattore IX.

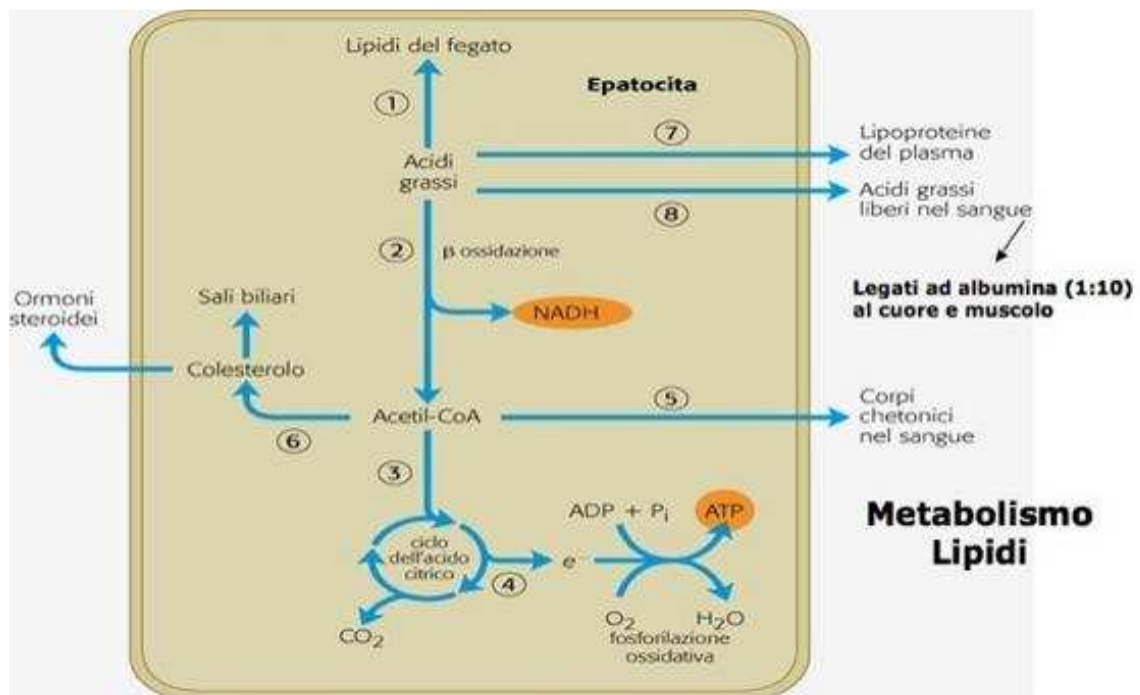
Test sulla coagulazione

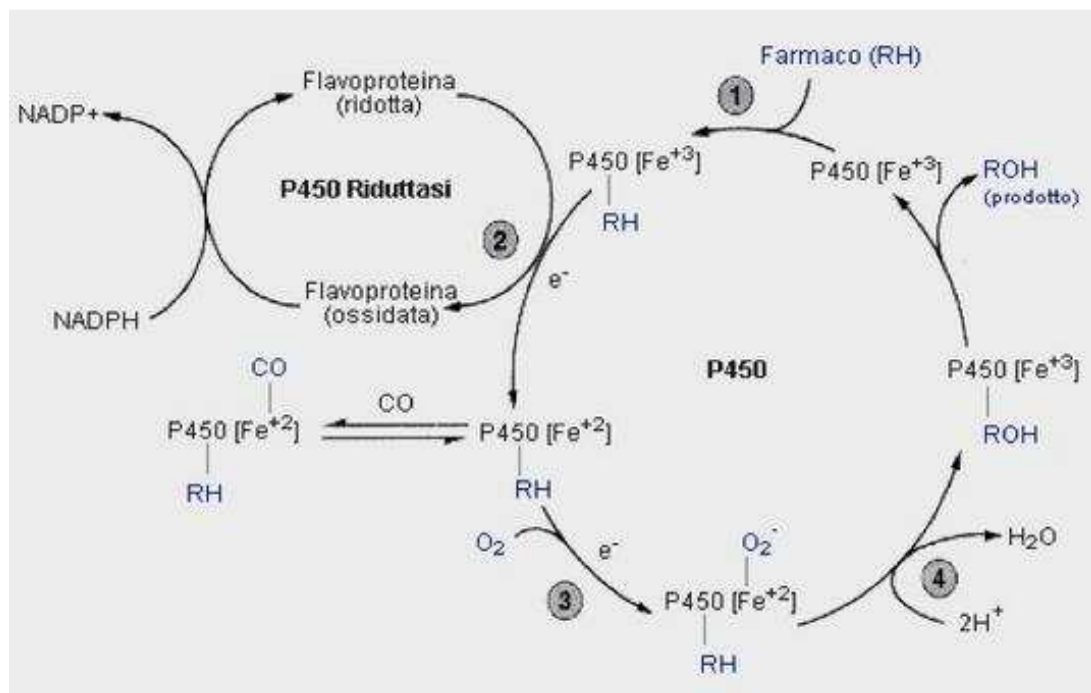
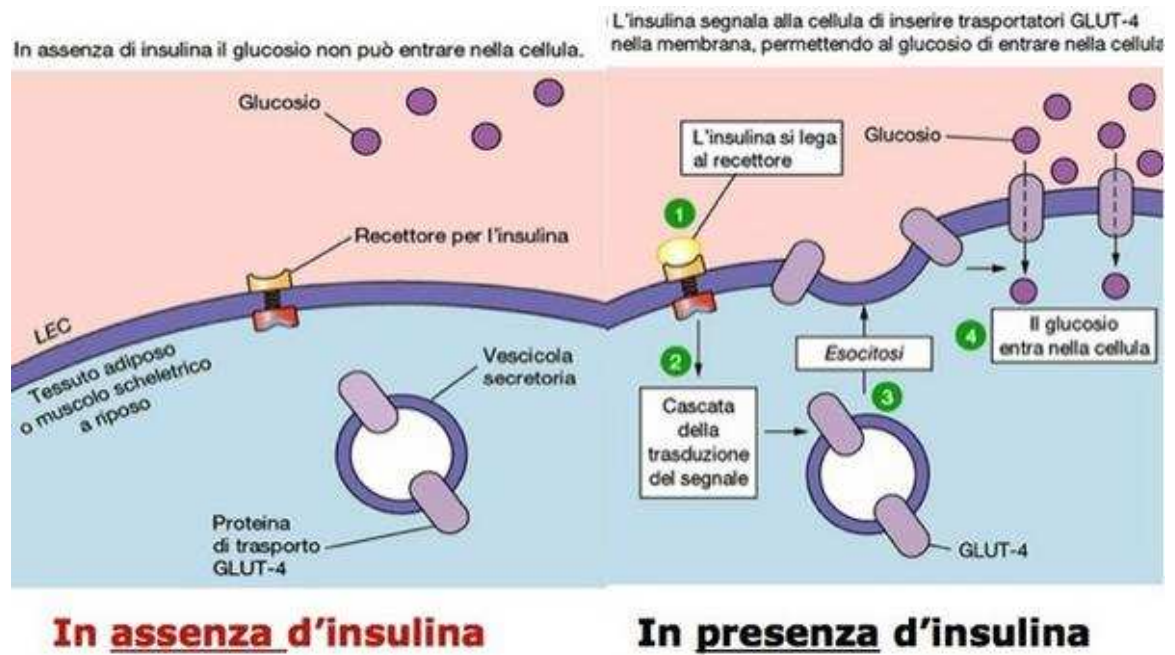
I test attualmente utilizzati per valutare l'efficienza della coagulazione consistono nella conta delle piastrine, che misura la concentrazione ematica delle stesse (valori normali: 150 - 400 000 per microlitro) e nei test sui fattori di coagulazione:

- PT (tempo di protrombina)
- PTT (tempo parziale di protromboplastina attivata)
- TT (tempo di trombina)
- INR (rapporto normalizzato internazionale)



Ciclo alanina





CISTIFELLEA

La **cistifellea** (detta anche colecisti o vescichetta biliare) è un piccolo organo a forma di pera che si trova sotto il fegato, in un incavo chiamato letto epatico. Ha **dimensioni di circa 8-10 cm di lunghezza per 3 cm di larghezza**, con punto di sbocco nel fegato a forma di picciolo (dotto cistico) che termina nel dotto epatico formando il coledoco. La cistifellea ha una capacità di 50 ml ed è di colore grigio o verde, per via del suo contenuto.

La cistifellea serve come deposito della **bile** prodotta dal fegato e si contrae per riversarla nell'intestino (duodeno) durante la digestione. Serve. La bile accumulata dalla cistifellea serve a emulsionare i grassi e a digerirli nell'intestino tenue. La **bile** è composta da **colesterolo, lecitina, mucina e sali biliari**.

La cistifellea si contrae immettendo la bile per effetto di una sostanza, la **colecistochinina**, prodotta dall'organismo (sistema ormonale -nervoso enterico). Altre particolari sostanze attive che hanno la stessa funzione, dette in generale **colagoghi**, sono l'**olio di oliva**, il **tuorlo d'uovo**, il **solfato di magnesio** e il **caffè**

LA BILE

La bile è prodotta dagli epatociti (cellule del fegato), attraverso i numerosi dotti biliari che penetrano nel fegato. Durante questo processo, le cellule epiteliali aggiungono una soluzione acquosa, ricca in bicarbonati che diluisce e aumenta l'alcalinità del liquido.

Il fegato umano è in grado di secernere quasi un litro di bile al giorno (in base al peso corporeo). Il 95% dei sali secreti nella bile vengono riassorbiti nell'intestino ileo terminale e riutilizzati. Il sangue dall'ileo fluisce direttamente nella vena porta del fegato e li riporta nei dotti biliari per essere riutilizzati, anche due o tre volte per pasto.

FUNZIONE FISIOLÓGICA

La bile prodotta dalle cellule epatiche è ricca di **acqua** ed **elettroliti**, che però vengono riassorbiti una volta che la bile è immessa nel dotto epatico, concentrando in tal modo le sostanze originali, gli acidi e i grassi biliari.

La bile funge per un certo grado da detergente, aiutando a emulsionare i grassi e partecipa così al loro assorbimento nel piccolo intestino; quindi ha parte importante nell'assorbimento delle vitamine D, E, K e A che si trovano nei grassi.

Oltre alla funzione digestiva, la bile serve anche all'eliminazione della **bilirubina**, prodotta dalla degradazione della **emoglobina**, che le dà il tipico colore; neutralizza anche l'eccesso di acidità nello stomaco prima di arrivare nell'ileo, la sezione finale del piccolo intestino.

I sali biliari hanno anche un effetto battericida dei microbi nocivi introdotti con il cibo.

La bile degli animali macellati può essere mescolata con il sapone. Il cosiddetto *fiele di bue* è utilizzato nella pittura a tempera e nell'acquerello per far aderire i colori su superfici poco ricettive o untuose.

VIE BILIARI INTRAEPATICHE

Sono formate da minuscoli canalicoli situati nel tessuto epatico, che si riuniscono in due dotti epatici, destro e sinistro.

VIE BILIARI EXTRAEPATICHE

Comprendono la via biliare principale e la via biliare accessoria.

La VIA BILIARE PRINCIPALE è composta dai due dotti epatici, che partono dall'ilo del fegato e si riuniscono a formare il dotto epatico. Questo si unisce poi al dotto cistico, che lo collega alla colecisti, per formare il dotto coledoco, il quale scende posteriormente al pancreas e sbocca nella seconda porzione del duodeno, nell'**ampolla di Vater**. Anche il **dotto di Wirsung**, che trasporta la secrezione esocrina del pancreas, sbocca a questo livello. I due canali hanno un tratto in comune, denominato **dotto del Santorini**, che termina con un restringimento nel suo sbocco duodenale (**sfintere di Oddi**).

Quando lo sfintere di Oddi è chiuso, alla bile è impedito il refluire nell'intestino e fluisce invece nella cistifellea, dove viene immagazzinata e concentrata fino a cinque volte fra i pasti. Nel caso in cui la bile è riversata nell'intestino, in un momento in cui non sta avvenendo il passaggio del cibo, si ha il travaso di bile, mentre quando, a causa di un blocco per calcoli o stenosi, essa risale nel fegato e finisce nel sangue, si verifica l'itterizia. Una difficoltà nel flusso della bile causa ristagni, infiammazioni e problemi di digestione.

È detta VIA BILIARE ACCESSORIA il ramo che raggiunge la via principale, comprendente la colecisti e il dotto cistico, il quale collega la colecisti al dotto coledoco.

Le vie biliari veicolano la bile sino all'intestino tenue, dove questa sostanza partecipa alla digestione dei lipidi. Quando arrivano nel duodeno, i lipidi stimolano la secrezione di un enzima, la **colecistochinina**, che provoca la contrazione della colecisti e l'apertura dello sfintere di Oddi, e dunque l'arrivo della bile nel duodeno.

CATABOLISMO DELL'EMOGLOBINA E FORMAZIONE DI PIGMENTI BILIARI

A livello della milza i globuli rossi invecchiati vengono riconosciuti e fagocitati dai macrofagi del reticolo endoteliale (SRE).

Nelle cellule del sistema reticolo endoteliale avviene la degradazione dell'emoglobina (in cui il Fe^{2+} è stato ossidato a Fe^{3+}) con la formazione della **biliverdina** di colore verde. Ed a seguito dell'azione della *biliverdina riduttasi NADPH dipendente* la biliverdina viene trasformata in **bilirubina**, pigmento giallo-arancione.

Sistema reticoloendoteliale (RES), anche noto come **sistema fagocitario mononucleare (MPS)**, è un sistema funzionale dell'organismo, privo di una propria sede anatomica che lo contraddistingua all'interno dell'organismo; fa parte del sistema immunitario.

Tale sistema è caratterizzato da cellule di tre tipi:

- * **reticolari**: collocate nei polmoni, nella milza, nel midollo osseo e nei linfonodi
- * **macrofagi**
- * **cellule di Kupffer**: situate nel fegato

Il compito del sistema reticolo-endoteliale è quello di eliminare sostanze estranee all'organismo e che potrebbero dunque essere dannose e presentare gli antigeni ai linfociti.

Le principali disfunzioni che lo coinvolgono sono spesso dovute allo stato di shock dell'individuo o alle radiazioni.

FORMAZIONE DELLA BILIRUBINA

Una volta prodotta dalle cellule, la bilirubina viene rilasciata e trasportata al fegato, e qui legata all'albumina per essere assorbita dagli epatociti.

Una volta introdotta nella cellula epatica la bilirubina si lega alla **ligandina (proteina y)** che la trasporta ai microsomi nei quali viene esterificata con l'acido glucuronico a formare la **bilirubina coniugata** o **bilirubina-di-glucuronide**.

Quest'ultima, solubile in acqua, può venire secreta nella bile.

Dalla cellula epatica tramite trasporto attivo (inibito competitivamente da varie sostanze) viene trasportata nei canalicoli biliari e da qui riversata nell'intestino o accumulata nella cistifellea.

Una volta raggiunto l'intestino la bilirubina-di-glucuronide viene idrolizzata da una *beta-glucuronidasi* in **acido glucuronico** e **bilirubina** che per azione degli enzimi batterici viene ridotta in **urobilinogeno**.

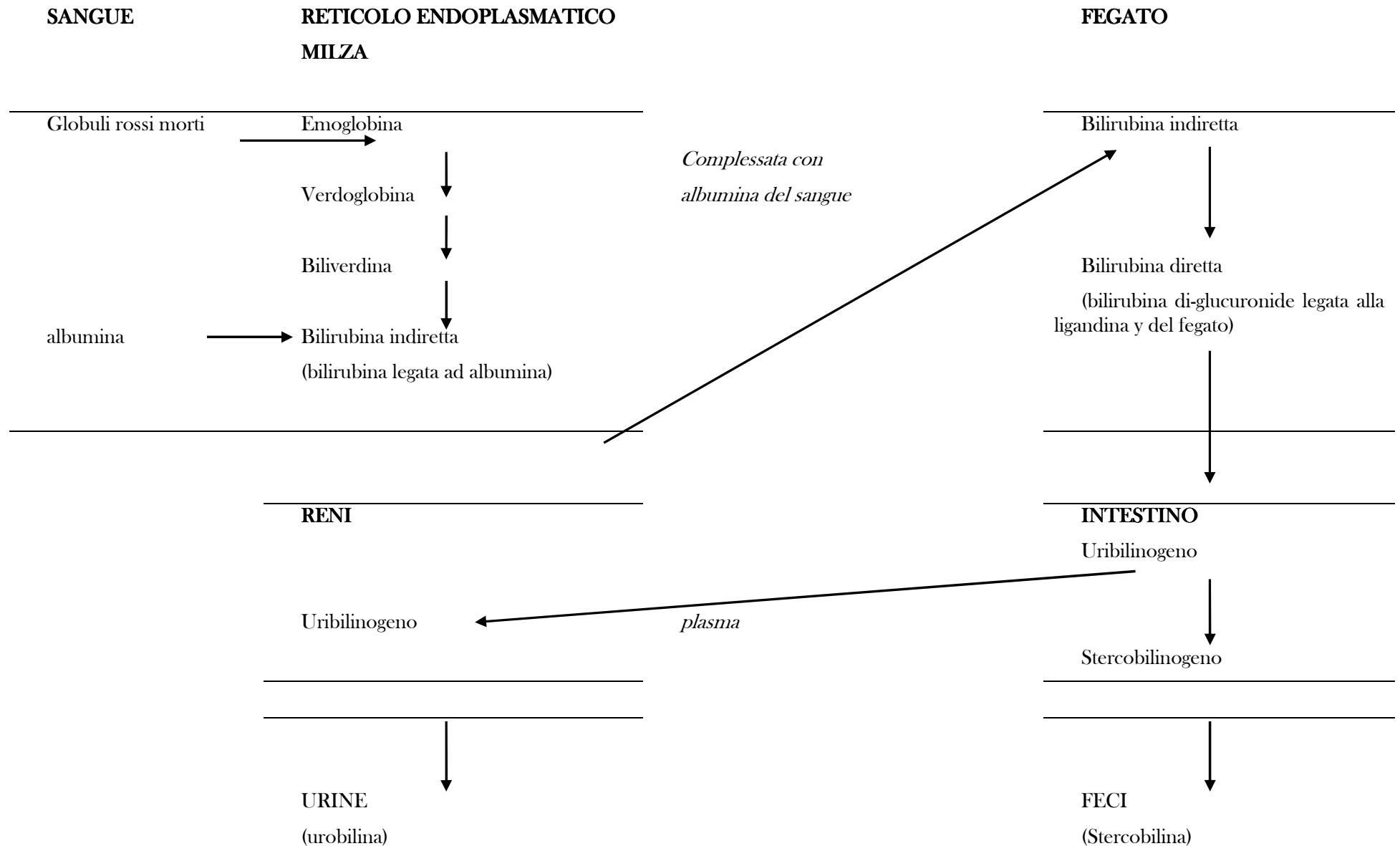
1. L'urobilinogeno in piccola parte viene riassorbito dall'intestino ed eliminato dai reni con le urine sotto forma di **urobilina**, prodotto di ossidazione dell'urobilinogeno;
2. mentre la restante continua il tragitto intestinale e nel crasso viene trasformato in **stercobilinogeno** ed eliminato con le feci sotto forma di stercobilina, responsabile della colorazione scura delle feci. Quando il deflusso della bile è ostacolato (es: calcolo o tumore nelle vie biliari) le feci non presenteranno la caratteristica colorazione brunastra, ma appariranno biancastre (color creta).
3. Una parte di bilirubina viene riassorbita nell'intestino e riportata al fegato dove viene ricongiugata con l'acido glucuronico (circolo enteroepatico dei pigmenti biliari).

La BILIRUBINA CONIUGATA (bilirubina-di-glucuronide) è chiamata anche **bilirubina diretta** in quanto essendo solubile reagisce prontamente con l'acido sulfanilico diazotato (reattivo di Van den Bergh). Per contro la BILIRUBINA LIBERA (legata all'albumina) viene denominata **bilirubina indiretta**, in quanto essendo insolubile in acqua non reagisce con il reattivo di Van den Bergh se non dopo solubilizzazione in alcool.

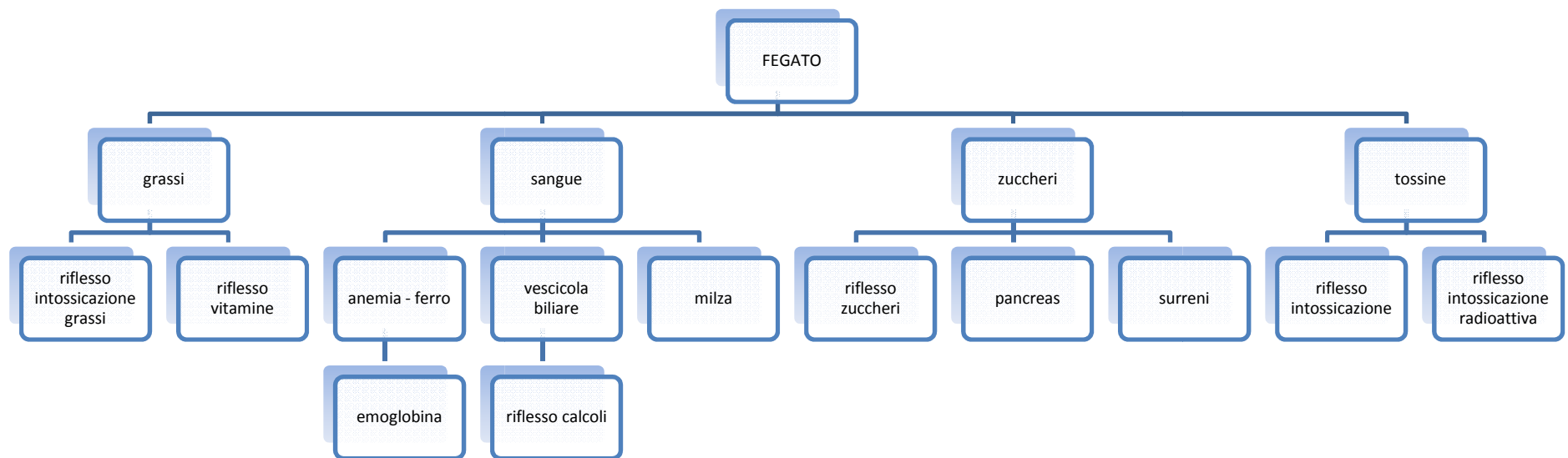
La trasformazione dell'eme (parte dell'emoglobina) dei globuli rossi in bilirubina è la causa del cambiamento di colore da violaceo a giallo, che si verifica negli ematomi (lividi).

Il rapporto fra bilirubina diretta e indiretta è un importante valore diagnostico per la funzionalità epatica:

- In caso di eccessiva lisi (emolisi) dei globuli rossi si ha una iperproduzione di **bilirubina libera** (essendo quest'ultima il prodotto del catabolismo dell'emoglobina). Quando il fegato non è più in grado di coniugarla con l'acido glucuronico, si ha accumulo di bilirubina libera nel sangue: bilirubina indiretta aumentata. Questa situazione prende il nome di ittero emolitico caratterizzato da colorazione gialla della pelle e della congiuntiva e escrezione fecale e urinaria di stercobilinogeno e urobilinogeno elevata: feci e urine ipercromiche (molto scure).
- In caso di ostruzione delle vie biliari si ha blocco o diminuzione del flusso della bile dal fegato alla cistifellea o da questa all'intestino. La **bilirubina coniugata** viene travasata dal fegato in circolo rilevabile da un'intesa reazione diretta con il reattivo di Van den Bergh: bilirubina diretta aumentata. Questa situazione prende il nome di ittero da stasi caratterizzato da colorazione gialla della pelle e della congiuntiva e presenza nelle urine di bilirubina diretta che conferisce alle urine una tipica colorazione marsala. Le feci sono ipocromiche (chiare). Nel caso che l'ostruzione perduri a lungo il parenchima epatico viene danneggiato compromettendo il processo di coniugazione: in circolo si ha aumento della bilirubina indiretta e le feci presentano colorazione biancastra (feci acoliche).
- La mancaanza congenita (cioè con la nascita, si è nati senza) dell'enzima bilirubina UDP-glucuronil-transferasi (morbo di Crigler-Najjar), determina ittero da insufficiente coniugazione epatica della bilirubina. La **bilirubina non viene coniugata** e si accumula libera nel sangue e nei tessuti: aumento della bilirubina indiretta. Questo ittero si verifica in forma transitoria nei neonati a causa di un ritardo di sintesi dell'enzima (fegato immaturo). Nel bambino la barriera ematoencefalica non è ancora bene saldata e la bilirubina può permeare all'interno). Il deposito di bilirubina libera nel tessuto cerebrale nel bambino può avere gravi conseguenze come ittero, epatosplenomegalie (fegato e milza ingrossati e doloranti alla palpazione) e danni cerebrali come letargia, ipotonia e spasmi.



Formazione e trasporto dei pigmenti biliari



UNA BREVE SINTESI

CISTIFELLEA E BILE

La cistifellea è il contenitore che accumula la bile secreta dal fegato. La bile esce dal fegato sotto l'influenza di un ormone digestivo, la **colecistochinina** dal sapore amarissimo.

L'azione di questo ormone è attivata dal cibo (uova, olio, caffè) e dal solfato di magnesio. Va da sé che se ho i calcoli saranno questi gli alimenti da evitare assolutamente.

La bile nella sua fase iniziale è molto ricca di acqua e carbonati che verranno riassorbiti quando giungeranno nel dotto epatico. Il dotto epatico continua con il coledoco che a sua volta termina con lo sfintere di Oddi. Quando questo sfintere è chiuso, la bile risale il coledoco e va a riempire la cistifellea, mentre se lo sfintere è aperto, la bile si riversa nell'ileo. Se ho bisogno di bile in più allora la cistifellea si contrarrà facendo uscire la bile che è ancora contenuta in essa.

La bile serve a emulsionare e digerire i grassi. Il grasso grazie alla bile si separa in piccolissime bollicine che si trasformano in micelle (sono formate da sali biliari, grassi, vitamine liposolubili e calcio) in modo da essere più facilmente digerite dagli enzimi del pancreas. Nello stomaco avviene già una pre-digestione solo di alcuni grassi come quello del latte materno. Tutti gli altri grassi vengono digeriti nel duodeno.

Se manca la bile mancheranno vitamine liposolubili (E K D A F).

Se tolgono la cistifellea, la bile continua ovviamente a essere prodotta ma non si accumula e quindi per agevolare la digestione occorrerà mangiare poco ma spesso.

I sali biliari sono formati grazie alla degradazione dell'emoglobina.

FEGATO-SANGUE

È un legame importantissimo sia per via del fattore di coagulazione che per la bile.

Quando si parla di problematiche circolatorie di qualunque genere (anemie, coagulazione...) si deve sempre pensare al fegato.

Negli esami del sangue:

↑ bilirubina diretta (bilirubina coniugata) = ostruzione vie biliari. Significa che la bilirubina è prodotta dal fegato ma non può uscire. Problematiche: calcoli colecisti, tumore al pancreas, cirrosi o epatiti.

↑ bilirubina indiretta (bilirubina libera) = anemia emolitica, falciforme, perniziosa, epatiti e mononucleosi.

Il meccanismo della formazione della bile

MILZA

Qui vengono frantumati i globuli rossi morti che sono rigidi, mentre quelli vivi sono plastici

Una volta rotti, i frammenti vengono fagocitati dalle cellule macrofaghe presenti nella milza (sistema Reticolo endoteliale). Dal momento che i macrofagi fanno parte del sistema immunitario, sarà ovvio che nel processo di formazione della bile rientra anche il nostro sistema immunitario. Qui, all'interno di questi macrofagi, l'emoglobina viene degradata in biliverdina e poi trasformata in bilirubina che verrà ceduta alle cellule del fegato.

Questi macrofagi entrano nell' ARTERIA EPATICA = che unisce milza-fegato



rottura del globulo rosso



i macrofagi fagocitano tutti i frammenti del globulo rotto:
emoglobina, ferro e lipidi



vengono legati all'albumina (trasportatore) = **bilirubina indiretta o libera** (avviene nella milza)



vanno al fegato che un enzima toglie l'albumina e la trasformano = **bilirubina diretta o coniugata**
in alcuni neonati questo enzima è immaturo e quindi la loro pelle diventa gialla (ittero neonatale).



a questo si aggiunge colesterolo, sali biliari = bile



dotto epatico



nell'intestino la bilirubina fermenta e si trasforma in urobilinogeno che viene eliminato con le urine e con le feci.