

Digerente 6.

Il fegato rappresenta uno degli organi + importanti nell'ambito dell'economia metabolica del nostro corpo, perché può essere vista come la centrale biochimica dell'organismo, in quanto la maggior parte dei processi biochimici di natura metabolica e delle vie biochimiche fanno riferimento al fegato e lì avvengono.

L'aspetto funzionale del fegato si può declinare in una serie di funzioni, come accumulare le riserve alimentari.

Il concetto di accumulo di riserve alimentare è + connesso per abitudine sociale al tessuto adiposo e alla riserva di tipo grasso, in realtà questo porta spesso a dimenticare il concetto + ampio che dice che il nostro organismo fa riserva a tutti i livelli: di glucidi, glicogeno, fa riserva di amminoacidi, lipidi e sali.

Il principale organo di riserva è il fegato ed è anche il principale organo di riserva del materiale lipidico, nel senso che i trigliceridi e il materiale lipidico assorbito a livello dell'intestino tenue e in parte anche dal colon, vengono poi veicolati grazie a delle micelle (chilomicroni) al livello del fegato attraverso il circolo portale, quindi il fegato è il primo organo che vede l'arrivare di tutto questo materiale alimentare. Nella sintesi complessiva si dice che poi il fegato trasferisce queste masse lipidiche che dopo averle trasformate in masse + piccole (LDL), le trasferisce agli organi periferici, però in realtà il fegato inizia una prima fase di accumulo di queste sostanze.

Poiché però la componente grassa occupa più spazio e spesso è presente in termini quantitativi in misura maggiore, buona parte di questi elementi vengono trasferiti verso quello che è il tessuto adiposo, che ha anche il compito di funzionare da riserva di tessuto materiale adiposo, quindi di componenti di tipo lipofilo, trigliceridi, fosfolipidi, etc. cosa che sul tessuto adiposo, la riserva del materiale lipidico rappresenta solo una delle sue funzioni.

Si può parlare di steatosi epatica dove viene inteso come un eccesso di tessuto adiposo del fegato, perché comunque lui di principio in primis tende anche a fare riserve del materiale adiposo, quando poi supera certi livelli viene trasferito a livello adiposo. Quando questo carico adiposo è eccessivo, può diventare eccessivo il sovraccarico di materiale adiposo nel fegato, il fegato può iniziare a disporre una serie di elementi cellulari per andare incontro a questo sovraccarico adiposo e si va incontro a quella che prende il nome di degenerazione grassa del fegato, dove si ha un'invasione vera e propria di elementi adipocitari e predispone parte delle sue cellule ad una cura di fatto eccessivo di materiale grasso → steatosi epatica.

Altra funzione fondamentale del fegato è la produzione ed anche il drenaggio e la produzioni delle proteine del sangue nuove e drenaggio di quelle invecchiate.

Nell'ambito del plasma circolano una serie di elementi proteici, come l'albumina, proteina la cui funzione sostanziale è quella di definire la pressione oncotica al livello del sangue, fino a una serie di proteine che hanno funzione di trasportatori specifici e aspecifici, come ad esempio molti trasportatori degli ormoni trasportatori degli acidi grassi o la ferritina che trasporta il ferro.

Tutti questi elementi proteici che circolano in ambito del sangue sono prodotti come tali proprio a livello del fegato.

Non solo il fegato li produce, ma li produce in continuazione perché ha il compito di drenare gli elementi proteici del sangue che vengono definiti come invecchiati.

Connesso con la sua funzione di riserve, il fegato è anche responsabile della produzione biochimica di tutti i metaboliti e cometaboliti, quindi di tutte quelle strutture che definiscono la coadiuvazione funzionale agli elementi proteici, sono di fatto prodotti nel fegato in cui rivediamo i biochimismi essenziali.

Tutta una serie di biochimismi essenziali specifici sono presenti nel fegato come amminoacidi non essenziali, di acidi grassi e la produzione endogena di colesterolo, sono tutte vie biochimiche prodotte all'interno del fegato.

Il colesterolo si prende dall'esterno perché produrlo all'interno richiede un dispendio energetico vero e proprio molto alto, questo non impedisce che il colesterolo abbia anche una produzione endogena, soltanto che dal punto di vista di preferenze per una questione di risparmio metabolico è preferibile assumere colesterolo dall'esterno, ecco perché il nostro organismo tende ad una certa avidità nei confronti del colesterolo, anche perché il colesterolo è un elemento essenziale per garantire quella fluidità e coerenza contemporaneamente nell'ambito della membrana plasmatica.

Il fegato può avere funzione emocateretica, può perché in realtà la funzione eritrocateretica è stata data alla milza, ed in effetti la funzione eritrocateretica è a carico della milza; però in assenza della milza o di una sua caduta funzionale, la funzione eritrocateretica può assumere e può essere assunta dal fegato.

Ecco perché si dice che la milza non è un organo essenziale o di importanza vitale, la sua funzione può essere assunta dal fegato sebbene il fegato sia meno efficiente della milza; inoltre senza la milza perderemmo la funzione di protezione linfonodale che in un ambiente protetto e anche igienicamente controllato com'è l'ambiente del mondo occidentale, la situazione è + sensibile.

Per cui non si muore senza milza, ma non si vive nemmeno tanto bene. La senza funzione eritrocateretica che passa al fegato, va ad appesantire l'operatività epatica e genera accortezze per quanto riguarda la funzionalità di questo organo in assenza di milza.

Altra funzione importante del fegato è la detossificazione, il fegato è infatti uno dei principali organi di detossificazione che normalmente avviene attraverso due procedure fondamentali: uno è l'ossidazione che

rompe i siti attivi di molecole considerate tossiche rendendole non tossiche; l'altro processo è dato anche dai processi di coniugazione con elementi idrosolubili, che fanno sì che la molecola tossica sia resa idrosolubile per quello che avviene soprattutto a carico del fegato ma anche a carico renale, ma soprattutto nel fegato, perché comunque nel momento in cui diventa idrosolubile questa molecola tossica può essere velocemente allontanata dal corpo attraverso il sistema del filtro renale.

Il fatto che di detossificazione sia principalmente nel fegato, fa sì che il fegato tenda ad accumulare la sostanza tossica, proprio per poterla detossificare.

Questo è il motivo per cui di fronte a certe sostanze tossiche un pochino + resistenti alla loro inattivazione o + pericolose, spesso queste sostanze hanno nel fegato il loro target d'azione, perché appunto vengono sostanzialmente concentrate per essere detossificate proprio a carico del fegato stesso.

Per quanto riguarda la produzione di urea, è molto importante nell'ambito dell'economia gestionale del residuo ammoniacale che avvengono sostanzialmente della deaminazione amminoacidiche tutte le volte che noi introduciamo gli amminoacidi nelle vie metaboliche di recupero energetico e vista l'abbondanza degli amminoacidi nella nostra alimentazione è un processo che avviene frequentemente.

L'ammoniaca è però tossica e ad alte concentrazioni disturba soprattutto nell'ambito del sistema nervoso, le procedure per l'elaborazione degli impulsi nervosi per cui deve essere allontanata.

Un sistema di allontanamento rapido ed efficace è quello che usa l'urea, dove due residui di ammoniaca sono sintetizzati attraverso opportune vie metaboliche con un residuo di anidride carbonica per dare la molecola di urea.

L'urea è comoda perché permette di dare per una singola molecola un'estrusione di ammoniaca con poca acqua, perché altrimenti espellere l'ammoniaca libera NH_3 che nell'ambito delle sostanze biologiche

diventa NH_4^+ ; espellere questo grosso ione ammonio, richiede normalmente una grossa quantità di acqua per quanto riguarda la grande quantità di acqua per una problematica inerente alla chimica organica o fisica della solvatazione, quindi espellere ammoniaca libera vuol dire anche perdere molta acqua, l'urea consente un certo risparmio perché non solo per singola molecola di urea si espellono due molecole di ammoniaca, ma perché la quantità di acqua necessaria espellere l'urea è molto minore.

Sali biliari: la bile è un prodotto del fegato e rappresenta propriamente la produzione esocrina del fegato, tanto è vero che spesso il fegato è rappresentato come ghiandola esocrina.

In effetti lo è e la sua produzione è rappresentato dai Sali biliari.

L'entità morfofunzionale del fegato è identificato con la struttura del lobulo epatico del fegato: il lobulo epatico si configura come una porzione del parenchima epatico, in cui circondati da un esile trama connettivale gli epatociti, cioè le cellule proprie del fegato si dispongono in un sistema fatto da tanti cordoni concentrici diretti verso una struttura vascolare centrale che prende il nome di vena centro-lobulare.

Tra le diverse linee dei cordoni epatici, si inserisce una rete vascolare di capillari che prendono il nome per il loro aspetto specifico di sinusoidi; quindi il lobulo epatico è fatta da tante raggiere di elementi cellulare epatociti e sinusoidi.

I sinusoidi vengono così chiamati, detti anche capillari del fegato, per la loro forma specifica, hanno la caratteristica di essere come dice il loro nome con andamento sinusoidale, ma soprattutto hanno la caratteristica di essere vasi capillari formati da solo endotelio e presentano un alto livello di permeabilità → sostanzialmente il + alto livello di permeabilità che possiamo riscontrare nel letto capillare.

Questo alto livello di permeabilità dei capillari sinusoidi del fegato è definito sostanzialmente da due tipi di architetture di organizzazioni: le fenestrazioni, cioè gli elementi endoteliali che caratterizzano la parete

dei capillari sinusoidi, presentano dei fori, alcuni liberi e altri presentano un piccolo diaframma centrale che limita la capacità di diffusione, però ci sono dei fori che le cellule attraversano facilitando la extravasazione; le cellule endoteliali che caratterizzano i capillari hanno un quadro di giunzione a lembi sovrapposti, tali per cui queste giunzioni sono meno serrate di quelle che possiamo osservare negli altri distretti e anche queste permettono una certa ampia permeabilità delle sostanze che defluiscono nell'ambito del plasma che attraversa i sinusoidi.

Questa alta permeabilità che è la base strutturale che permette sostanzialmente la possibilità agli epatociti di operare nell'ambito delle proteine del plasma in termini di produrre proteine, immetterle nel plasma e drenare le proteine vecchie appunto perché c'è un livello di permeabilità a livello di questi capillari che permettono di passare frazioni proteiche e quindi facilita appunto questo rapporto funzionale tra l'epatocita e la produzione/drenaggio dell'epatocita stesso.

Il lobulo epatico si caratterizza perché circondato da un'esile capsula connettivale, per la verità + facilmente visibile in alcune specie di mammiferi, questo perché nell'uomo la trama connettivale è meno densa e spessa e definisce un quadro meno facilmente riconoscibile rispetto a quello del maiale.

Però anche nell'uomo si identifica il lobulo epatico.

Oltre questa disposizione nell'ambito del lobulo epatico dei cordoni cellulari dei vasi capillari, all'esterno del lobulo epatico notiamo un complesso di elementi vascolari che prende anche il nome di triade portale.

La triade portale che si realizza su ogni lato dell'organizzazione poligonale, il lobulo epatico assomiglia a un poligono regolare, ai vertici di questo poligono questa triade portale è caratterizzata da un ramo della vena porta, un ramo dell'arteria epatica e un ramo biliare identifica una triade portale sempre presente a questi elementi.

Per quanto riguarda il profilo vascolare e arterioso, questi due profili di arteriole e venule vanno a confluire tra di loro generando i capillari sinusoidi con una strutturazione vascolare particolare.

Nell'ambito del lobulo epatico il sangue ossigenato arterioso della grande circolazione che arriva al fegato con l'arteria epatica, diramazione di destra del tripode celiaco, e il sangue venoso deossigenato che arriva dal drenaggio delle masse intestinali delle aree gastriche e spleniche (milza) verso il fegato attraverso il sistema venoso portale che sta portando sangue venoso al fegato, il sangue venoso del sistema portale e quello arterioso va a mescolarsi all'interno del lobulo epatico.

L'arteriola e la diramazione della venula confluiscono l'una nell'altra.

Il grosso del sistema capillare dei sinusoidi propriamente detti che inizia a configurarsi un poco dopo il margine del lobulo epatico, vede in realtà un sangue che non è ossigenato come quello della grande circolazione ma è un sangue misto, perché è un sangue sporco da quello deossigenato.

L'ossigeno che rimane un elemento essenziale per i metabolismi di tipo anabolico degli elementi cellulari ma in parte anche catabolico, di fatto è sì necessario, ma è + necessario dal punto di vista dei suoi livelli quantitativi forniti nell'unità di tempo, quanto + il metabolismo è veloce.

L'organo che maggiormente dipende dalla quantità di ossigeno nell'unità di tempo è proprio l'encefalo, perché l'encefalo sviluppa il suo metabolismo in maniera estremamente rapida. Quindi ha bisogno di ossigeno perché la rapidità dei suoi aspetti funzionali è molto elevata; analogamente capita il muscolo, il quale ci fa vedere dei momenti di quiescenza grande in cui in pratica la quantità di ossigeno proveniente dalla circolazione arteriosa, arriva al muscolo una quantità di ossigeno limitata dall'apporto vascolare.

Nel momento in cui il muscolo deve entrare in funzione, i vasi di nutrizione del muscolo scheletrico aumentano di carico in modo da portare + ossigeno al muscolo.

Poiché il muscolo entra in funzione con tempi molto brevi e ridotti rispetto alla possibilità dei vasi di portargli + sangue, il muscolo stesso fa riserva di ossigeno grazie alla mioglobina interna alla cellula.

Quindi quando ha bisogno di + ossigeno, ha la sua propria riserva di ossigeno che gli consente di poter entrare subito in azione.

L'azione esprime un metabolismo veloce, che quindi ha bisogno di una grande quantità di ossigeno.

Il fegato fa un gran lavoro ma lento; il nostro fegato è un po pigro e sviluppa il lavoro in tempi lenti; questa lentezza gli consente di avere bisogno di ossigeno, quindi di una quantità di ossigeno + diluita.

Per cui il fegato, nonostante l'alto livello metabolico espresso in quantità di vie metaboliche, proprio perché lavora lentamente può permettersi di supportare una circolazione di sangue misto come nessun organo può permettersi di fare.

Rimanendo su quella architettura strutturale del fegato, possiamo quindi ricostruire la situazione intra-parenchimale del profilo vascolare: al fegato arriva una quantità di sangue suddivisa su due grandi sistemi, con due qualità di sangue diversa; il sangue ossigenato della grande circolazione che gli arriva attraverso l'arteria epatica, diramazione del tripode celiaco, e il sangue venoso e ossigenato che gli arriva attraverso il sistema della vena porta portando con se tutti i metaboliti.

Il sangue arterioso dell'arteria epatica e il sangue venoso della circolazione portale si mescola all'interno del sinusoidale epatico dando origine ad una circolazione di sangue mista che si impegna in capillari che prendono il nome di sinusoidi.

I sinusoidi convergono tutti verso la porzione centrale del lobulo epatico, lì dove trovano un grosso profilo vascolare venoso che prende il nome di vena centro-lobulare.

Le vene centrolobulari poi confluiscono tra di loro fino a dare origine a sistemi di drenaggio + grandi fino a dare il via a + grandi sistemi di drenaggio venoso effettivo che confluiranno all'esterno della massa epatica con le tre vene corte epatiche., le quali sono confluenti a livello della vena cava inferiore che sta passando posteriormente al fegato.

Nell'ambito dell'interfaccia tra gli epatociti e i sinusoidi si apre in uno spazio in cui da un punto di vista microstrutturale, è in realtà è uno spazio che si definisce dalla presenza dello spazio microvillare a cui gli epatociti danno luogo.

Questo spazio anche abbastanza ampio prende il nome di spazio di Disse, noto dalle prime immagini microanatomiche perché lo spazio di Disse in cui si impegnano i microvilli dei profili degli epatociti è per altro formato da una sostanza amorfa di tipo GAG, si sovraccolorava dando luogo ad una banda molto evidenziabile che si mostrava tra il corpo vero e proprio degli epatociti sinusoidi.

Quindi lo spazio di Disse è un elemento noto, interessante perché è uno dei primi luoghi che a seguito di degenerazione fibrotica del fegato dà luogo a deposito di materiale fibroso e collagene.

Lo spazio di disse è uno spazio che dal punto di vista funzionale è di grande importanza, perché rappresenta proprio l'interfaccia topografica morfologica tra il sinusoidale e l'epatocita, quindi lì dove effettivamente avvengono tutti gli scambi di materiale tra il sangue e l'epatocita e tra l'epatocita e il sangue.

Quindi un'alterazione dello spazio di disse in termini di dimensioni o di fibrosi, può rovinare, impedire o ridurre quello che è il normale luogo di scambio di sostanze o comunque di scambio operativo tra i sinusoidi e l'epatocita, ecco perché lo spazio di disse è un riferimento patognomico è particolarmente interessante.

Cellule di Ito: sono caratterizzate proprio del fatto che questi elementi cellulari sono differenti dagli epatociti perché non hanno quei rapporti nella formazione dello spazio di Disse che identificano quel dialogo tra l'epatocita e le sinusoidi; le cellule di Ito non sono cellule che semplicemente accumulano grasso, perché in realtà sono elementi cellulari che sono capaci di gestire le reazioni infiammatorie di emergenza, di fibrosi e altro; sono dei sistemi di difesa endogena del fegato, le cui caratteristiche e strutture non sono particolarmente definite.

All'interno dell'ambito epatico sono di nuovo presenti dei macrofagi resistenti che prendono il nome di macrofagi o cellule di Kupfer del fegato; anche in questo caso i macrofagi sono residenti con il compito di funzionare da spazzini, quindi cioè da cellule che allontanano potenziali detriti cellulari o anche metabolici e si possono accumulare; le cellule del Kupfer del fegato sarebbero anche le responsabili della eritrocateresi che in assenza o in condizione di caduta funzionale del fegato è in grado di assumere questa funzione.

Questi elementi cellulari partecipano attivamente anche sia alla normale fase di difesa immunitaria ed è declinato stesso anche al riconoscimento delle proteine invecchiate per un + veloce drenaggio del sangue di questi elementi che poi verranno drenate dagli epatociti stessi.

Il fegato è circondato da una capsula fibrosa, una condizione del tutto simile a quella che si è già notata a livello della milza.

La capsula fibrosa del fegato, anche quella della milza, invia nell'organo dei setti corti che suddividono nelle porzioni + esterne l'organo in grossolani lobuli.

Per il fegato si parla di capsula del Glisson.

Queste capsule, sia quella del fegato e quello della milza, sono in realtà strettamente associate a fibrocellule muscolari lisce, che rendono sia il fegato che la milza capaci di contrazioni.

Si parla anche di una specie di spremitura.

In questo stato di contrazione operata dalle fibrocellule muscolari lisce delle capsule epatiche glisson o spleniche, la sentiamo attraverso una stimolazione di natura algica, quando andiamo sotto sforzo intenso la dove a seguito di una forma di insufficienza di ossigenazione dei muscoli, il corpo inizia a reclutare sangue dal fegato e dalla milza, cioè sprema fegato e milza contraendo attraverso questa capsula questi organi, quindi fa sì che la massa di sangue che normalmente perfonde questi organi si riduca; la riduce in modo che questa grande massa di sangue venga spostata laddove c'è maggiore bisogno, quindi cuore e muscoli.

Questo stato di contrazione stira il peritoneo che avvolge questi organi e i terminali nervosi che si associano a questo peritoneo, che quindi si associano all'innervazione degli organi stessi.

Questa contrazione capsulare l'avvertiamo come una fase algica.

Quello che dal punto di vista funzionale vuol dire, questa algia ci sta indicando che il nostro sistema chiede sangue al fegato e alla milza per spostarlo dove c'è + bisogno (muscoli) è un sistema algico perché l'innervazione quando è cosciente sui visceri è sempre algica, quindi sostanzialmente quando ci fanno male.

L'algia di questa fase è importante perché sebbene è un sistema importante nello spostare sangue da fegato e milza dove c'è un'urgenza particolare, anche il fegato e la milza sono però organi di fondamentale importanza.

Sottrarre quindi sangue vuol dire creare una fase inibitoria al suo aspetto funzionale, che va bene per un aspetto di emergenza ma che non va bene se è prolungato, da cui appunto la segnalazione di natura algica.

Quindi questa algia di tipo splenico epatica, primo splenico e poi epatica, o viceversa o contemporanea, dipende da questa caratteristica morfologica della capsula connessa a questo sistema di fibrocellule muscolari lisce.

