

# Steatosi epatica

## eziopatogenesi

Aumentato ingresso di acidi grassi negli epatociti (provenienti dalla dieta o dai depositi, diabete, obesità)

Aumentata sintesi di trigliceridi da parte degli epatociti (etanolo)

## STEATOSI =

Accumulo negli epatociti di TRIGLICERIDI (glicerolo + 3 catene di acidi grassi) perché si instaura uno **squilibrio** fra quantità presente e capacità di smaltimento

Diminuita ossidazione di acidi grassi negli epatociti (ipossia ipossica, anemica, stagnante, istotossica)

Diminuita secrezione di trigliceridi, **sotto forma di VLDL**, da parte degli epatociti (digiuno prolungato, kwashiorkor, sostanze inibenti la sintesi proteica, variazioni qualitative dei lipidi di membrana, CCl<sub>4</sub>, alterazioni funzionali del citoscheletro)

# Eziopatogenesi steatosi epatica

## MECCANISMI INTRAEPATICI

AUMENTATA SINTESI DI  
ACIDI GRASSI

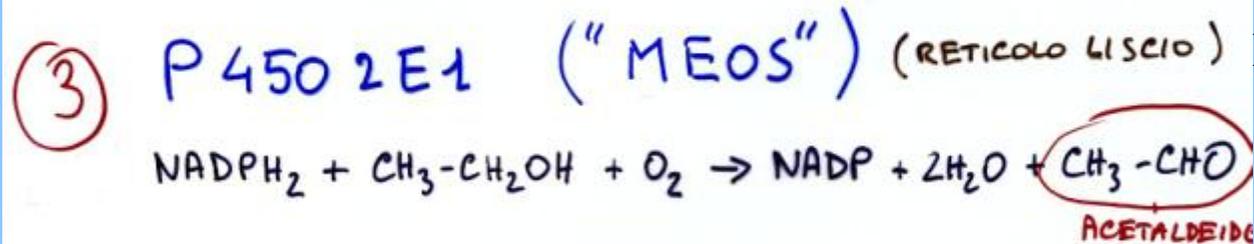
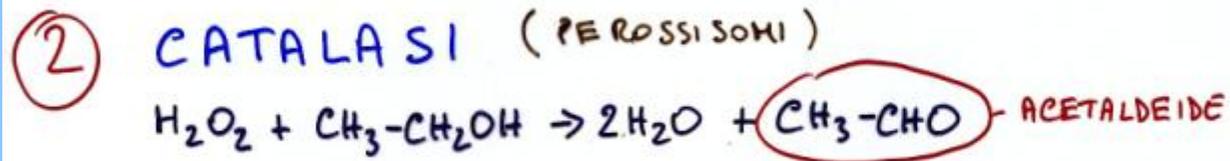
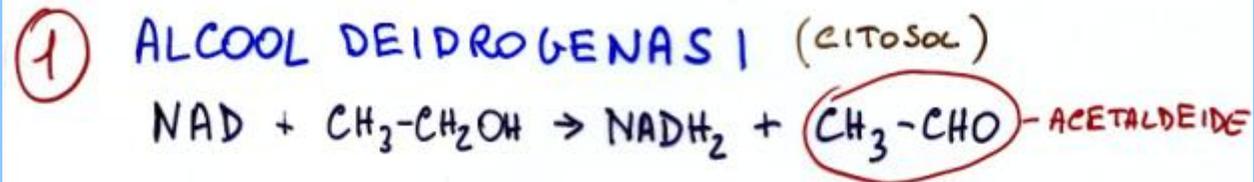
DIMINUITA OSSIDAZIONE  
DEGLI ACIDI GRASSI

## CAUSE

- ETANOLO (diminuzione NAD<sup>+</sup>/NADH?)
- DEFICIENZA EFA
- BARBITURICI
  
- IPOSSIA (ipossica, anemica,  
da stasi)
- VELENI MITOCONDRIALI (CN)
- ETANOLO (tramite acetaldeide?)
- CCl4 E ALTRI TOSSICI

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

# METABOLIZZAZIONE EtOH



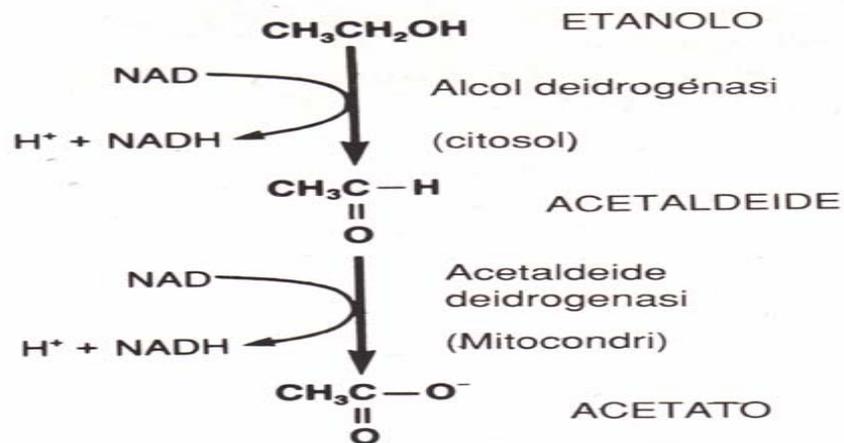
DISPONIBILITA' ACETATO +  
SINTESI RIDUTTIVE FAVORITE (↓  $\frac{\text{NAD}^+}{\text{NADH}}$ )

MEOS= microsomal ethanol  
oxydizing system

## ALCOOL DEIDROGENASI UMANA: ISOENZIMI EPATICI

Loci genici	Catene polipeptidiche	Isoenzimi omodimerici	Isoenzimi eterodimerici
-------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------

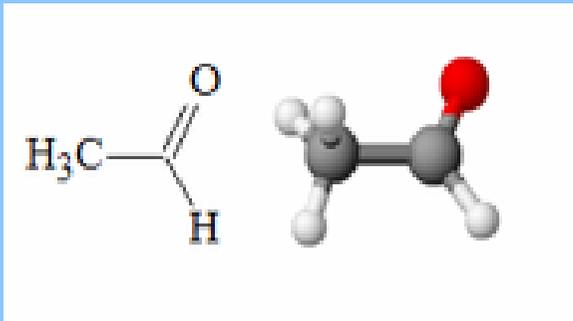
$ADH_1$	$\alpha$	$\alpha\alpha$	$\alpha\beta$
$ADH_2$	$\beta$	$\beta\beta$	$\alpha\gamma^1$
$ADH_3(1)$	$\gamma^1$	$\gamma^1\gamma^1$	$\alpha\gamma^2$
$ADH_3(2)$	$\gamma^2$	$\gamma^2\gamma^2$	$\beta\gamma^1$



$\beta\gamma^2$

$\gamma^1\gamma^2$

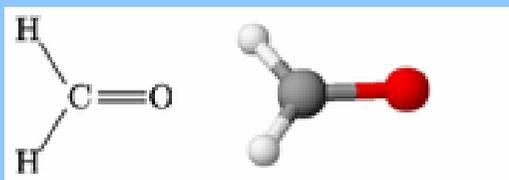
## Acetaldeide



La acetaldeide è una molecola altamente diffusibile e raggiunge rapidamente l'equilibrio tra sangue e tessuti.

E' molto più reattiva dell'etanolo: si ritiene quindi che alcune reazioni tossiche dell'etanolo siano mediate dall'acetaldeide

## Formaldeide



**N.B. :** la metabolizzazione del metanolo da parte della ADH produce formaldeide, ancora più tossica della acetaldeide (nella intossicazione da metanolo si può usare l'etanolo come inibitore competitivo della ADH, ovvero si sceglie il male minore!)

Etanolo → Acetaldeide → Acetato

↑ **Acetato**, proveniente dal catabolismo dell'etanolo + ↑ **NADH**

enzimi della catena  
respiratoria  
mitocondriale

↓ **Ossidazione degli acidi grassi**

↑ la produzione di **radicali liberi** che  
amplificano il danno ai mitocondri e ad altri  
substrati proteici e lipidici

proteine del  
citoscheletro  
(tubulina)

**Secrezione di VLDL**

**ACCUMULO DI  
TRIGLICERIDI**

**Ulteriore ↑ di ACIDI GRASSI**

Sistemi "navetta"  
diossiacetonfosfato

mitocondrio

↑ Acil-CoA

glicerolo3fosfato

↑ Pool di acidi  
grassi

**NADH**

↑ glicerolo

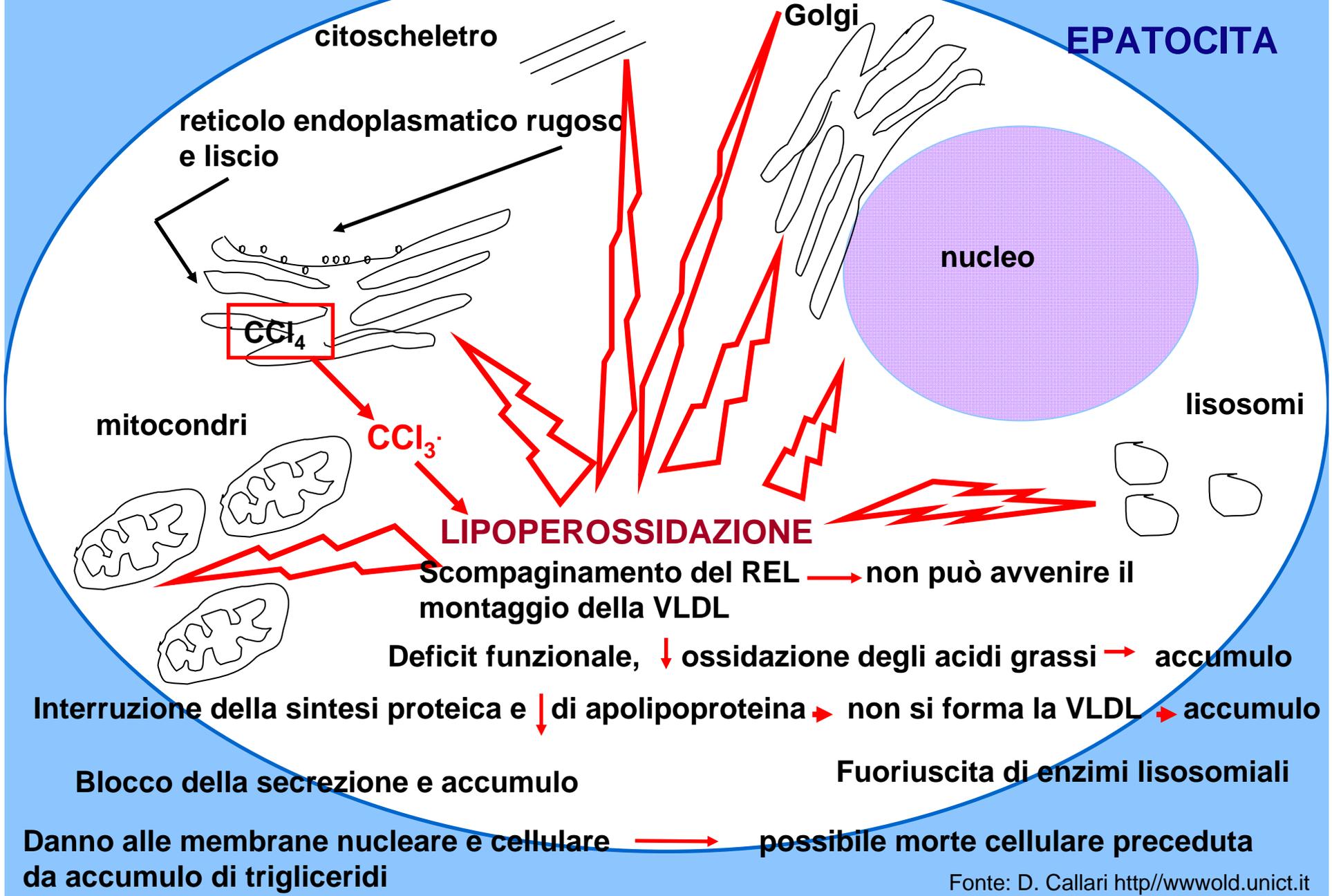
↑ **SINTESI E POOL  
DI TRIGLICERIDI**

# Eziopatogenesi della steatosi epatica

	<u>MECCANISMI INTRAEPATICI</u>	<u>CAUSE</u>
<u>ALTERATA</u> <u>SECREZIONE</u> <u>LIPOPROTEINE</u>	DIFETTOSA SINTESI PL	DIETA CARENTE DI COLINA (METIONINA)
	DIFETTOSA SINTESI APOLIPOPROTEINE	Deficienza proteica { -CARENZA GENERICA AMINOACIDI. -SQUILIBRIO TRA AMINOACIDI -CARENZA AMINOACIDI PARTICOLARI
	DIFETTOSA SINTESI APOLIPOPROTEINE	Blocco sintesi prot. { -VARI INIBITORI (Aflatossina, amanitina, Galattosamina, Etionina, puromicina, <u>CC14</u> , Fosforo giallo)
	DIFETTOSO ASSEMBLAGGIO MICELLE LIPOPROTEICHE	- <u>CC14</u> (danneggiamento membrane da perossidazione) - ACIDO OROTICO
	DIFETTOSO TRASPORTO E SECREZIONE	- <u>CC14</u> (danneggiamento microtubuli da aldeidi ) - FALLOIDINA (polimerizzazione filamenti di actina)

# Il Tetracloruro di carbonio ( $\text{CCl}_4$ ) viene metabolizzato nel REL dal sistema enzimatico del citocromo P450

**EPATOCITA**



# Cause di steatosi macrovescicolare

## -ALCOOL

## -NUTRIZIONALI

> **obesità (~90%)**

> **malnutrizione proteico-calorica (kwashiorkor)**

## -METABOLICHE

> **diabete mellito (~65%)**

> **dislipidemie**

## -FARMACOLOGICHE

> **glucocorticoidi**

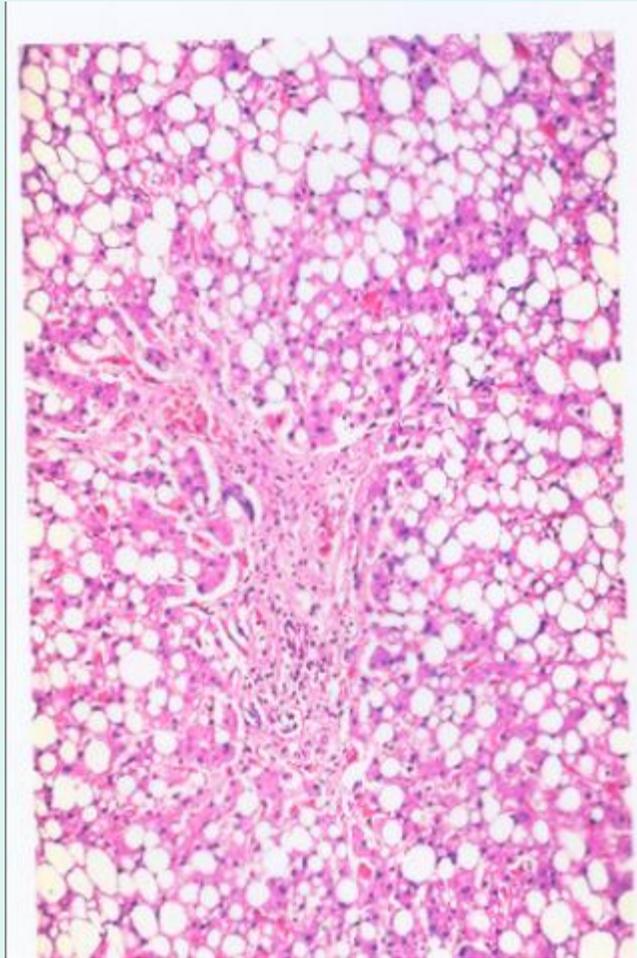
> **estrogeni sintetici**

> **metotrexate**

## -VARIE

> **sindromi immunodeficienza a. (~40%)**

> **ipotiroidismo (~5%)**



**..ma anche NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis)**

# Accumuli Intracellulari

- Degenerazione grassa (Steatosi)
  - Cuore
    - depositi focali di lipidi nel miocardio (anemia)
    - depositi diffusi di lipidi nel miocardio (grave ipossia, miocardite d'infarto)

**(nelle steatosi extra-epatiche, il meccanismo principale è rappresentato dalla diminuita ossidazione degli acidi grassi)**



<b>Sostanza accumulata</b>	<b>Effetto nelle cellule parenchimali</b>
Acqua	Rigonfiamento torbido Modificazione idropica
Trigliceridi	Degenerazione grassa
Colesterolo	
Lipidi complessi (fosfolipidi)	Patologia da accumulo di lipidi
Proteine	Ubiquitina/complessi proteici Proteine da shock termico
Glicogeno	Patologia da accumulo di glicogeno
Mucopolisaccaridi	Mucopolisaccaridosi
Ferro	Emocromatosi
Calcio	Contribuisce alla necrosi
Rame	Patologia di Wilson
Bilirubina	Kernittero
Lipofuscina	Atrofia bruna

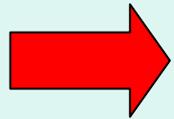
# Accumuli Intracellulari

- Colesterolo e Esteri  
Colesterolo
  - Aterosclerosi
    - macrofagi e cellule muscolari lisce infarcite di vacuoli
  - – Xantomi
    - accumulo di macrofagi / iperlipidemie ereditarie e acquisite



# Accumuli Intracellulari

- Colesterolo e Esteri Colesterolo



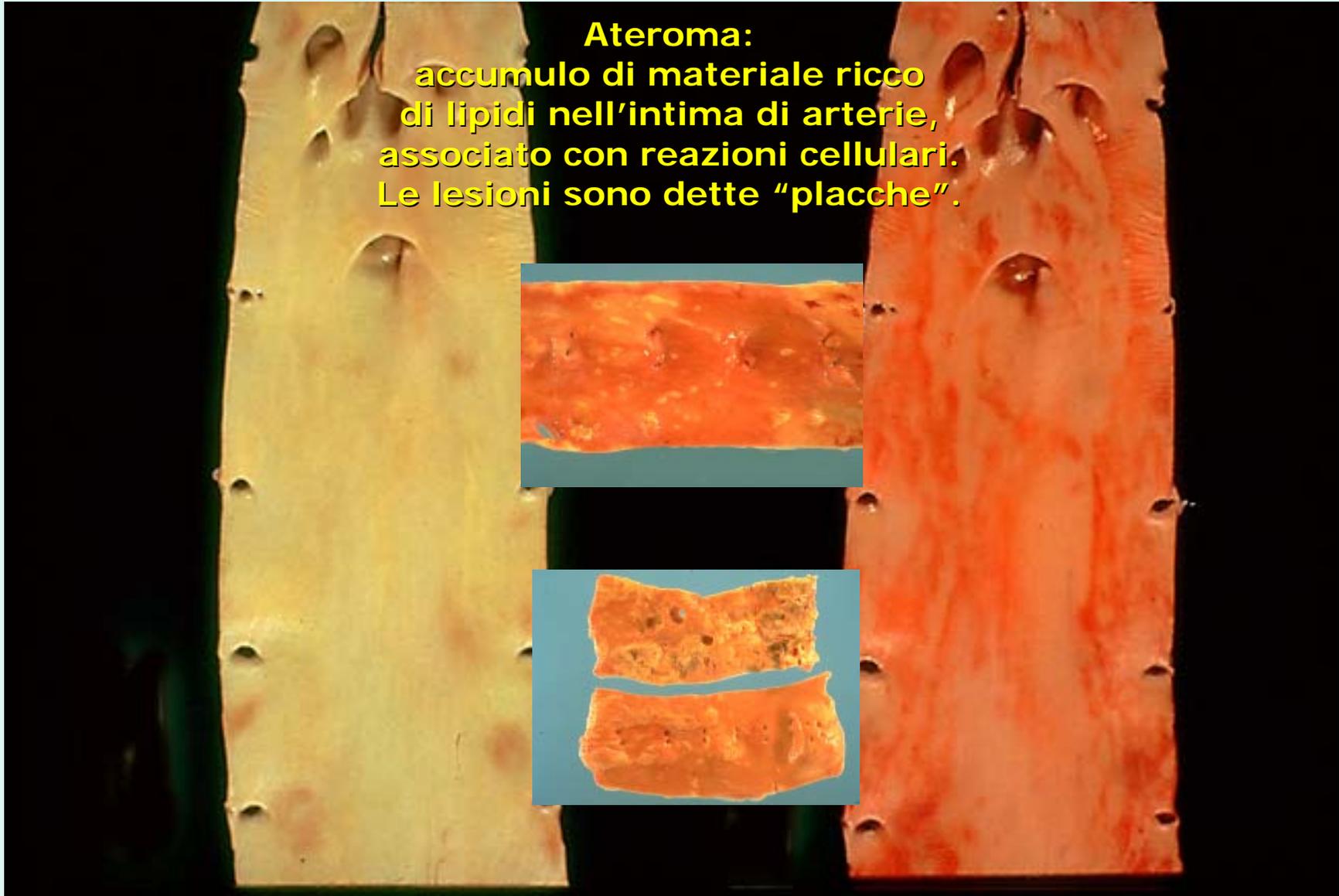
- Aterosclerosi

- macrofagi e cellule muscolari lisce infarcite di vacuoli

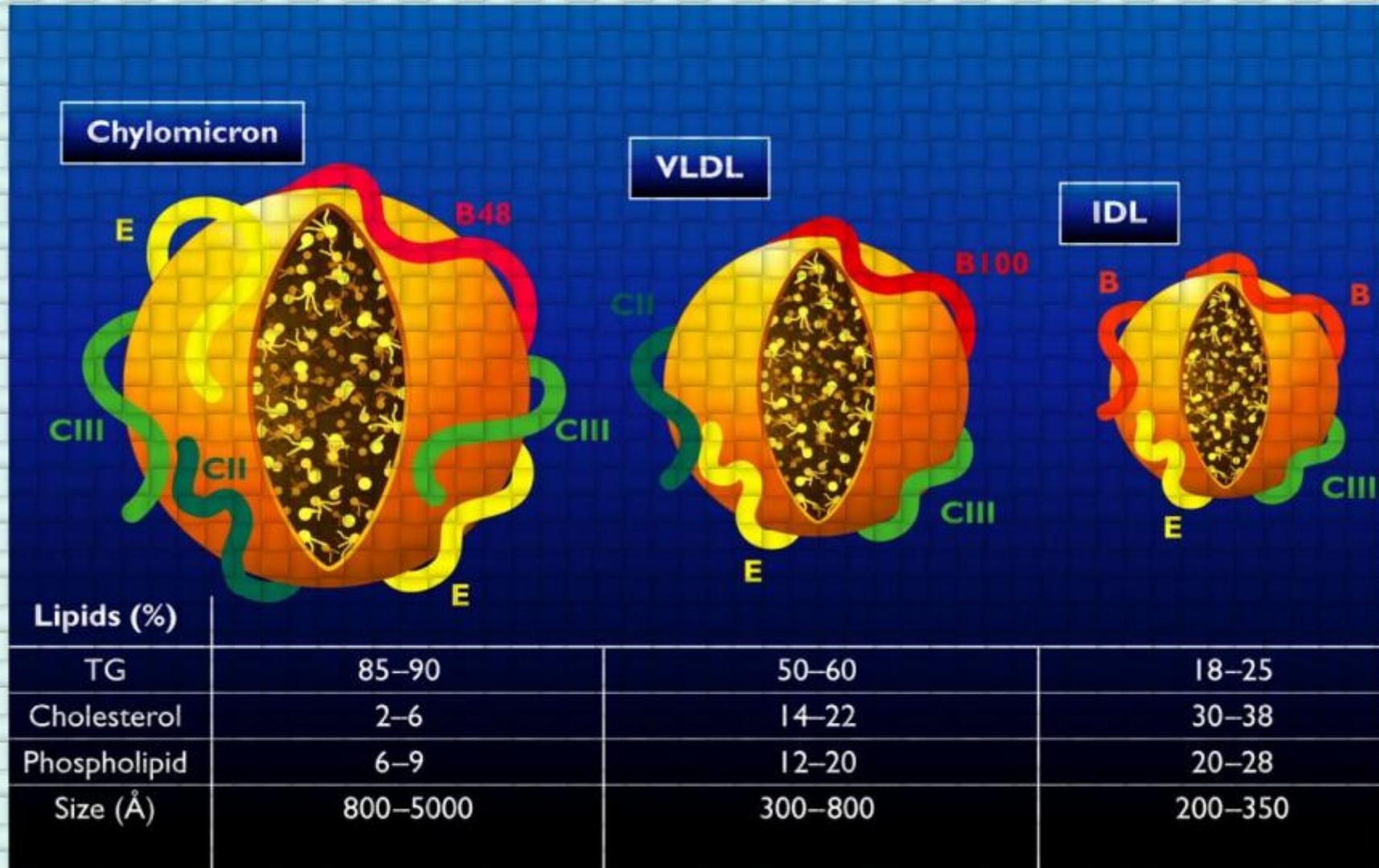
- Xantomi

- accumulo di macrofagi / iperlipidemie ereditarie e acquisite

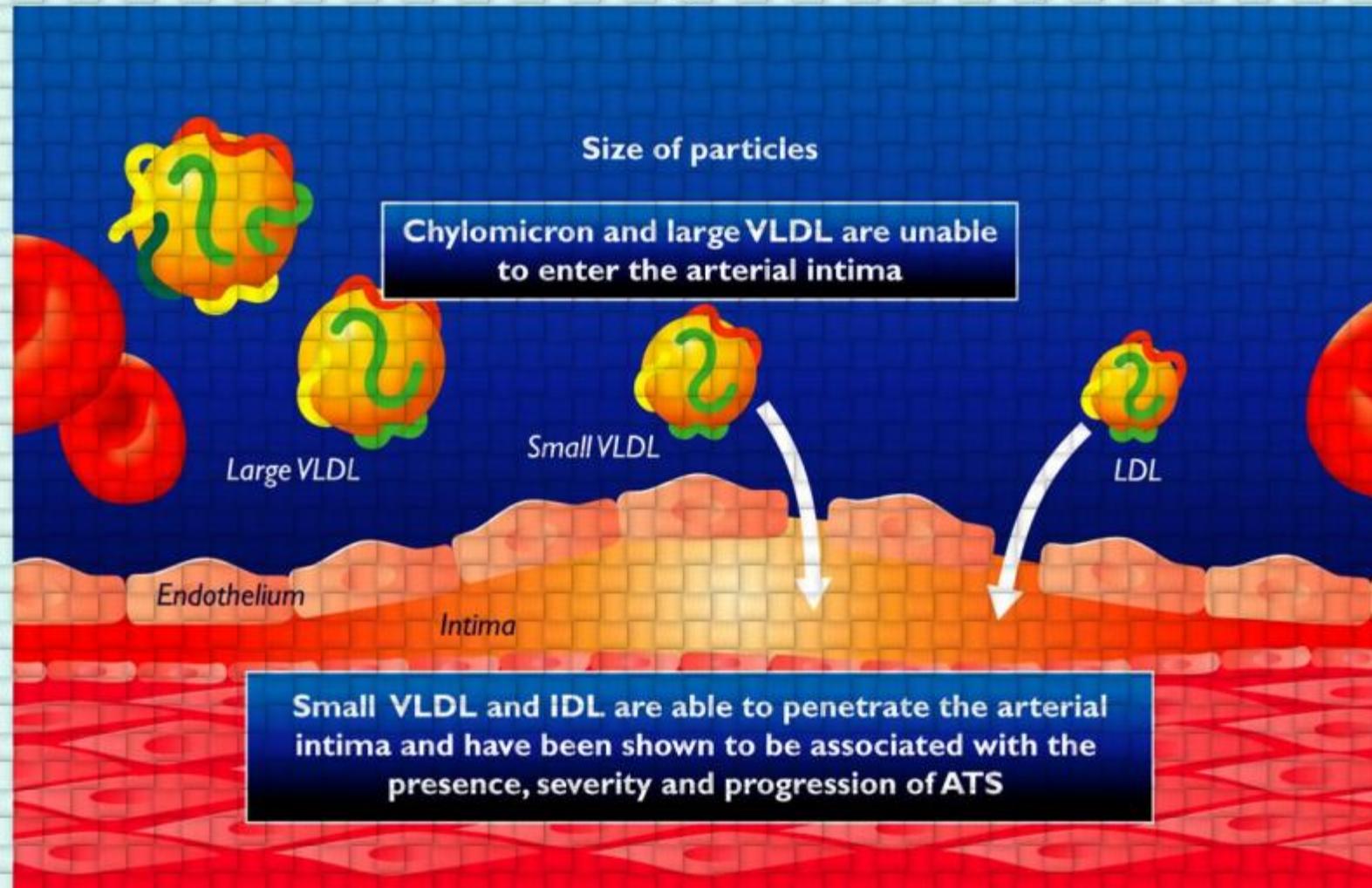
**Ateroma:**  
accumulo di materiale ricco  
di lipidi nell'intima di arterie,  
associato con reazioni cellulari.  
Le lesioni sono dette "placche".

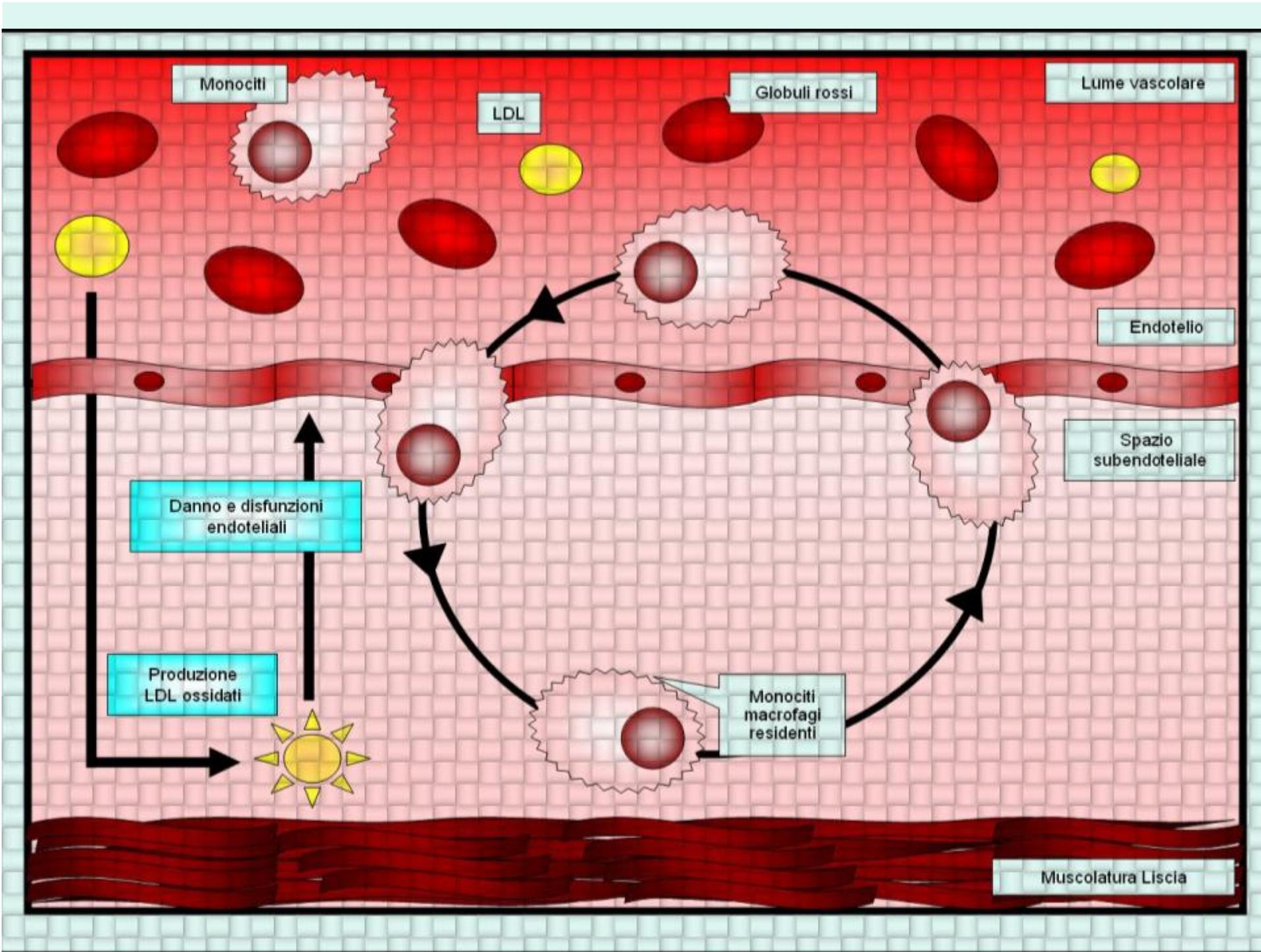


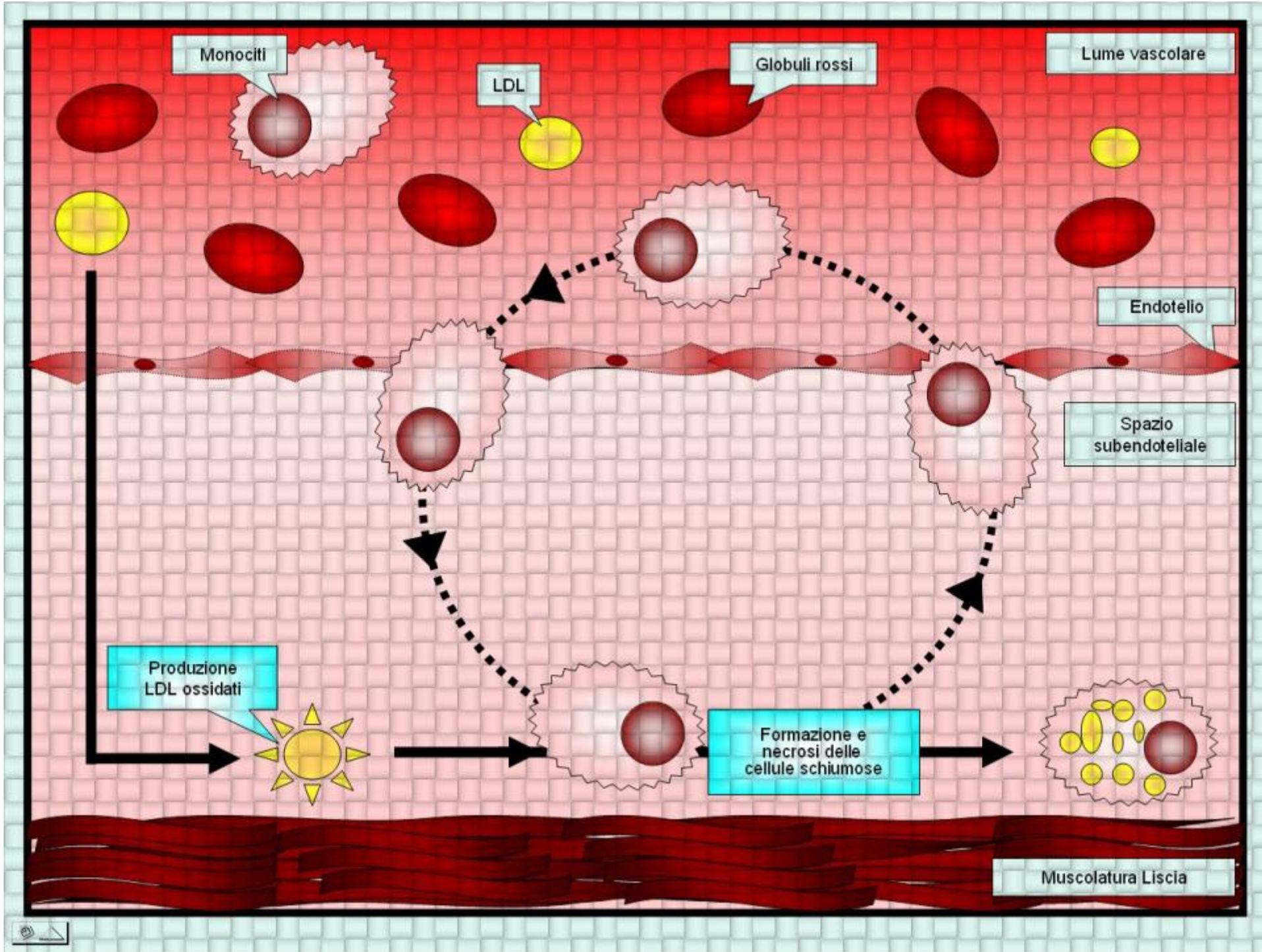
# Lipoproteine con alto contenuto di trigliceridi: grandezza, struttura e composizione



## La grandezza e la composizione sono i fattori principali nel determinare la aterogenicità delle lipoproteine







# Differenti stadi di sviluppo della placca aterosclerotica

