

# **DEREGLAREA METABOLISMULUI**

**Dismetabolismul glucidelor**

**Dismetabolismul lipidelor**

**Dismetabolismul proteinelor**

**Metabolismul celulei**



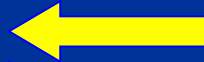
**Suport pentru:**

- funcție**
- structură**
- reactivitatea organului**
- adaptare**
- compensare**

**Dismetabolismul**



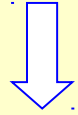
**Afectare**



**Disfuncție**  
**Dezintegrare structurală**  
**Proces patologic**  
**Boală**



# DISMETABOLISMUL



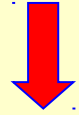
**Enzimopatii**



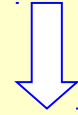
**Afectarea hepatică:**

**Periclitarea:**

- sintezei
- metabolizării
- stocării



**Alterarea  
receptorilor  
celulari**



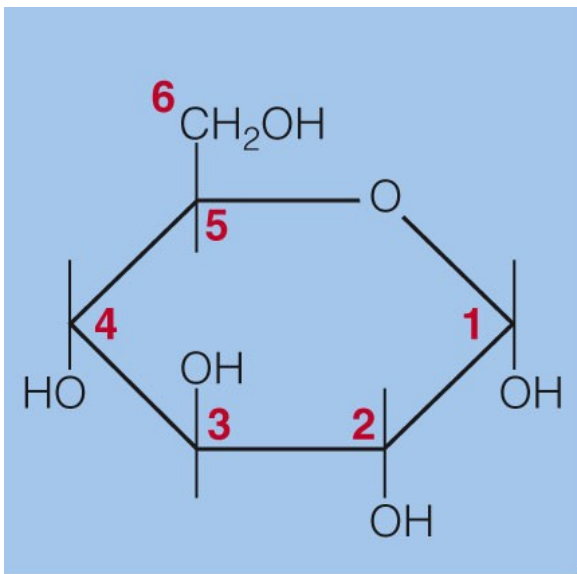
**Dezechilibru:  
consum/  
ingestie**



- Defect genetic
- Factori de risc
  - Vârsta
- Comorbidități

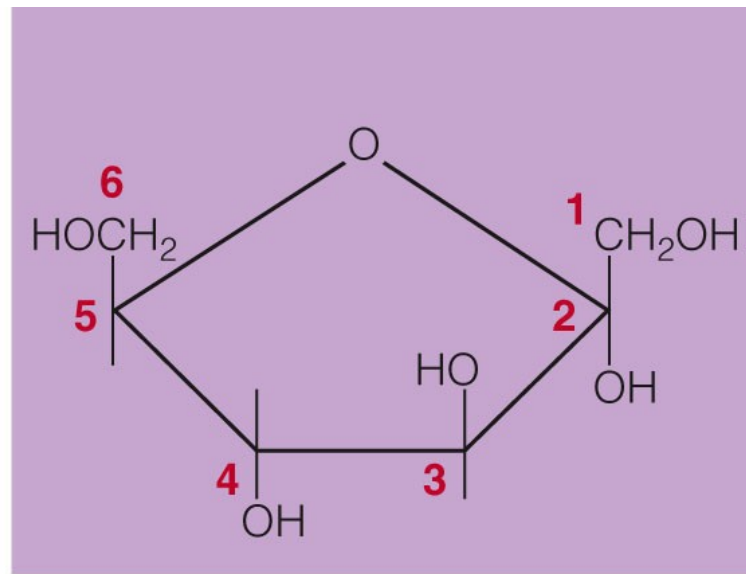
**Stimuli  
anabolici/  
catabolici**

# **Dismetabolismul glucidelor**

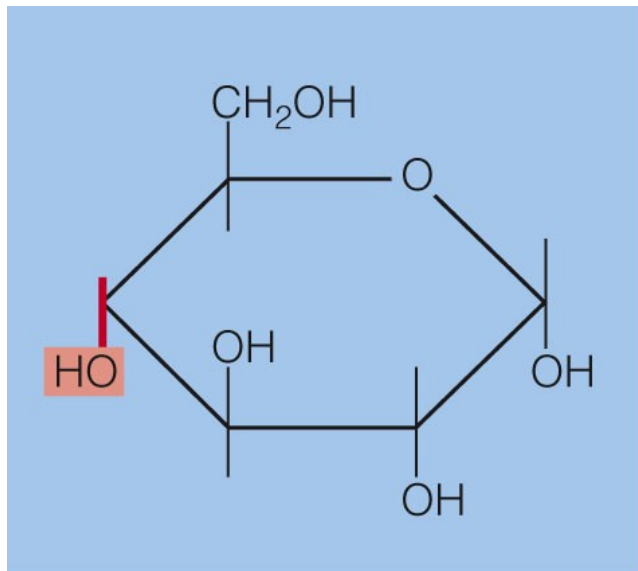


Glucose

© 2007 Thomson Higher Education

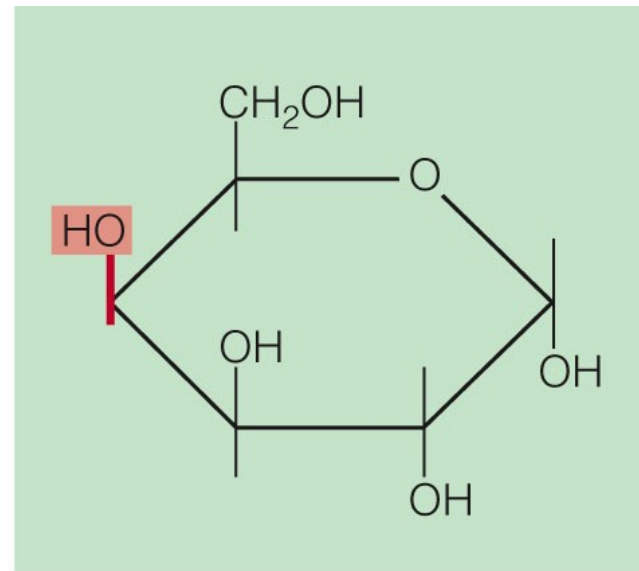


Fructose



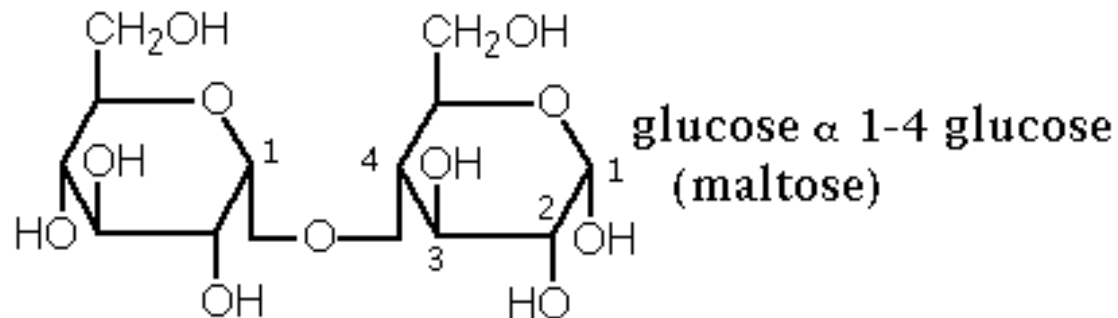
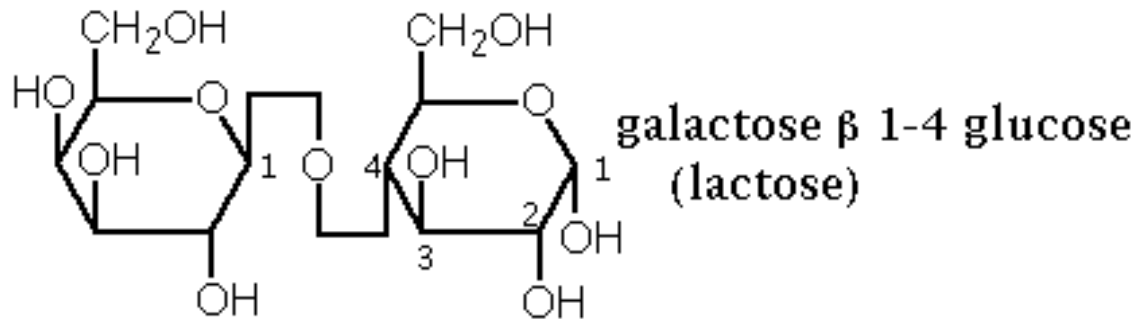
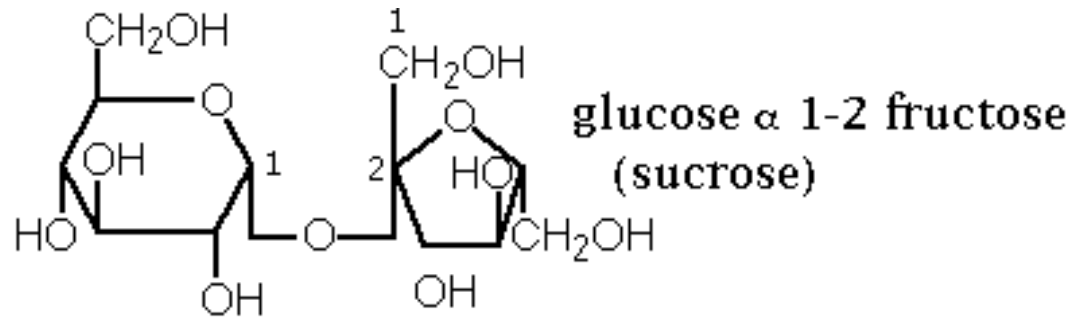
Glucose

© 2007 Thomson Higher Education

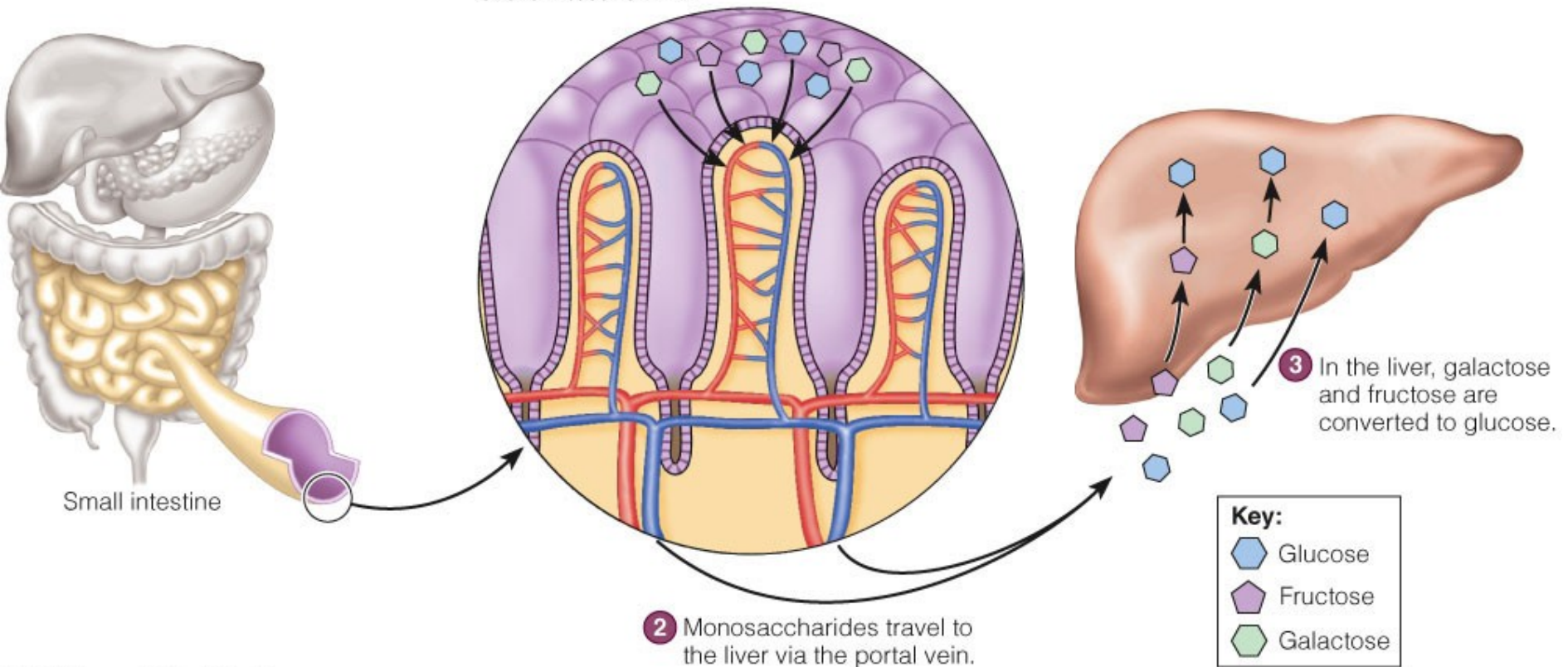


Galactose

# Dizaharide



1 Monosaccharides, the end products of carbohydrate digestion, enter the capillaries of the intestinal villi.



# Indicele Glicemic



<b>Glucoza</b>	100
Cartoful prăjit	85
Jeleuri	78
<b>Mierea</b>	73
Patiserii	72
Zaharoza	65
Cartoful fiert	62
Orez	55
<b>Ciocolata</b>	49
Cereale	47
Orange	44
Spaghetti	42
Mere	38
Lapte degreșat	32
Linte	29
Fructoza	23



# Ce ne oferă natura?

- **Amidon, fibre:** cereale, cartoful
- **Glicogen:** ficat, mușchi
- **Dizaharide:** zaharoza – zahărul din sfeclă;  
lactoza – zahărul din lapte;  
maltoza – berea
- **Monozaharide:** glucoza, fructoza–  
strugurii, fructele;

# **DISMETABOLISME GLUCIDICE**

## **ETAPELE CARE POT FI PERICLITATE**

- 1. MOTIVAȚIA CONSUMULUI (apetitul)  
OSCILAȚIILE NIVELURILOR CIRCULANTE ALE  
LEPTINEI ȘI GRELINEI**
- 2. DIGESTIA**
- 3. ABSORBȚIA ÎN MEDIUL INTERN**
- 4. TRANSPORTUL**
- 5. METABOLISMUL CELULAR:  
ANABOLISM ȘI CATABOLISM**
- 6. EXCREȚIA CATABOLIȚILOR**

# 1. MOTIVAȚIA CONSUMULUI

## DEREGLĂRILE MOTIVAȚIEI ALIMENTARE:

**ANOREXIA:** lipsa poftei de mâncare  
consumul insuficient de glucide (inaniția parțială)

### Consecințele finale:

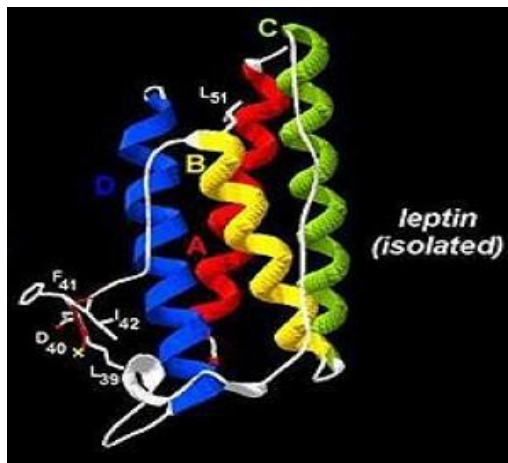
- HIPOGLICEMIA PERSISTENTĂ
- HIPERSECREȚIA GLUCOCORTICOSTEROIZILOR:
  - gluconeogeneza,
  - proteoliza,
  - atrofia.
- LIPOLIZA:  
hiperlipidemia, infiltrația grasă

# 1. MOTIVAȚIA CONSUMULUI

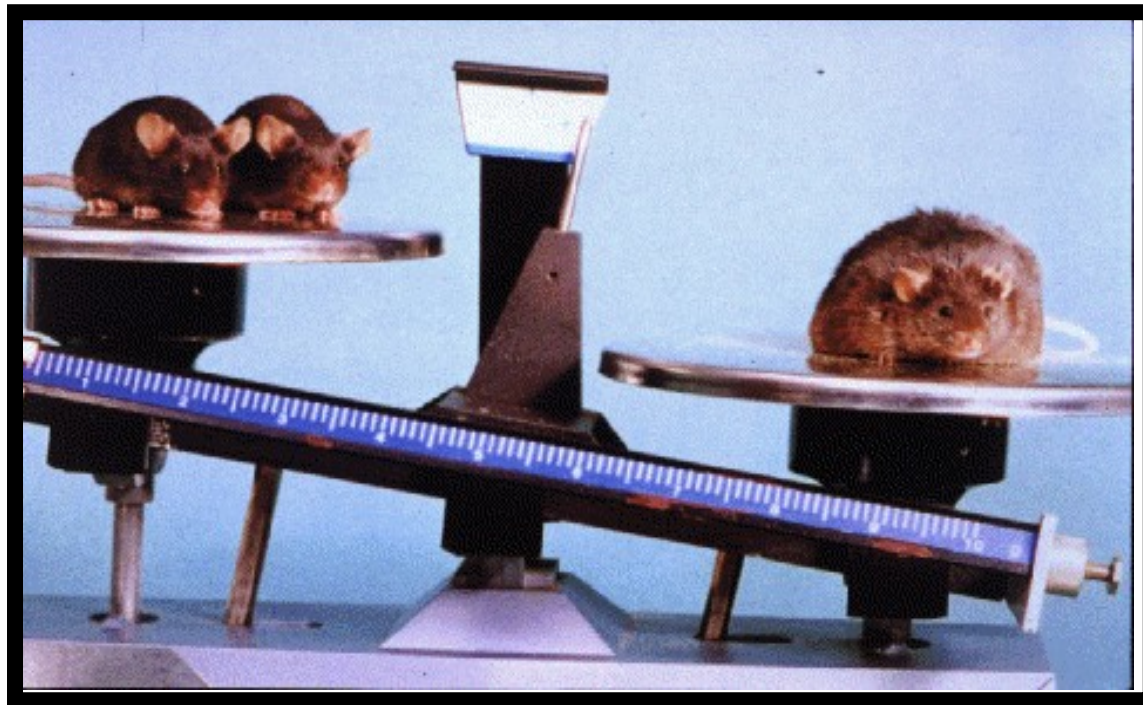
**POLIFAGIA** (bulimia) –  
consumul exagerat de glucide

**Consecințele finale** ale consumului  
exagerat de glucide:

hiperglicemie persistentă  
hipersecreția insulinei  
lipogeneza  
obezitate



**Descoperită în 1994,  
constă din 167 de  
amino-acizi  
*leptos*, or “thin” in Greek**



**Leptina - adipokină secretată de adipocite**

# Funcțiile leptinei

- Inhibă centrul de foame
  - Reduce ingestia substratelor organice
  - Stimulează expresia citokinelor proinflamatoare
  - Reduce afinitatea receptorilor față de insulină

Leptina crește în sânge în condițiile micșorării afinității receptorilor din hipotalamus.

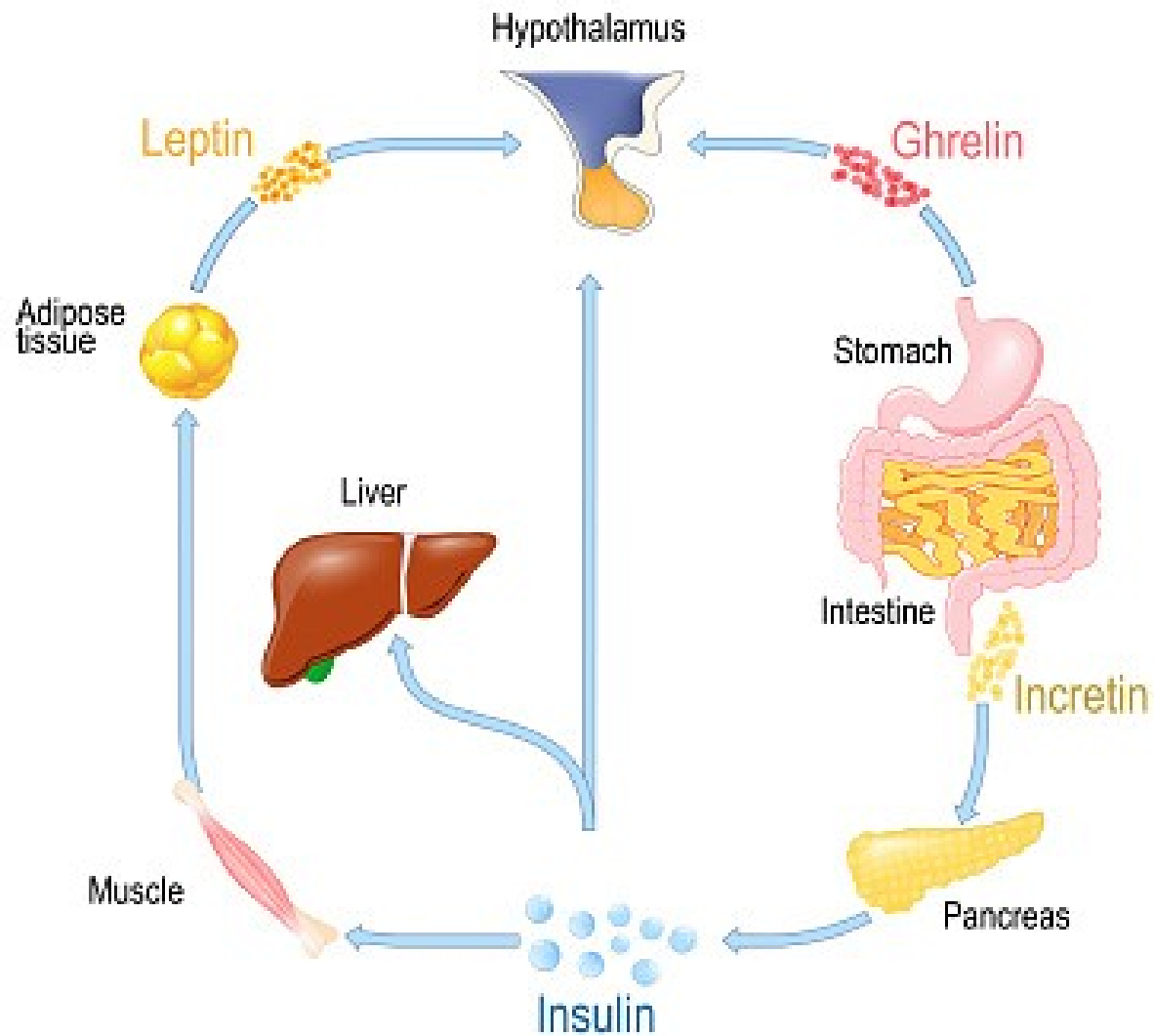
Hiperleptinemia devine un factor de risc prin efectele pleiotorpe ale adipokinei.

**Grelina – peptidă din 28 de aminoacizi, secretată din celulele stomacului (stomacul gol) și celulele epsilon din pancreas. Stimulează apetitul. Este secretată în urma ingestiei alimentelor.**

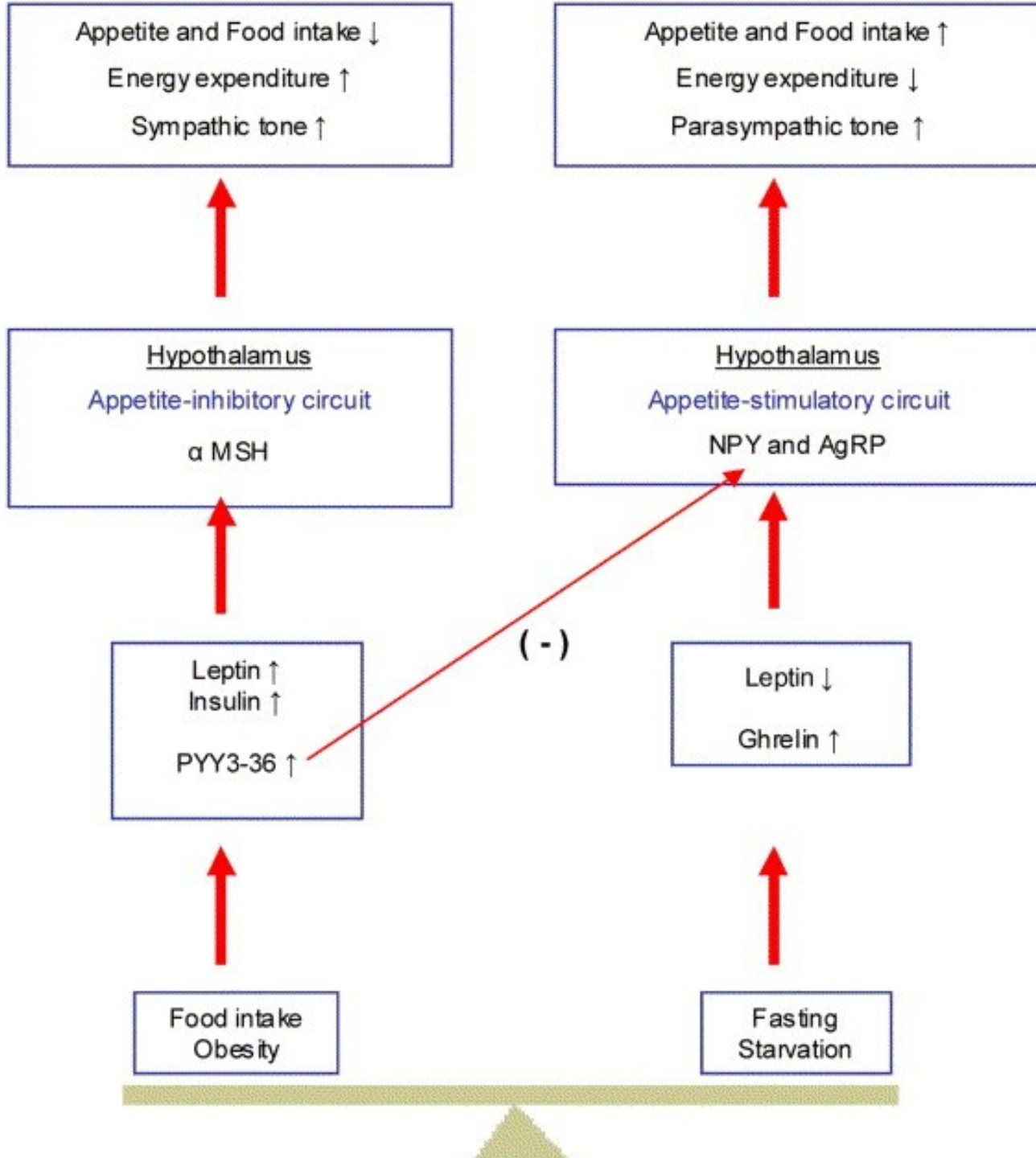
**Trece bariera hemato-encefală și activează receptorii centrului de foamete.**

**N.B.** Reducerea grelinei reglează în jos receptorii hipotalamici: precondiția anorexiei

# Hunger hormones







# ALIMENTAȚIA DISPROPORȚIONALĂ

Consumul exagerat de glucide:

Predominarea glucidelor în rata alimentară:

Normal:

glucide – 50%; grăsimi – 20%; proteine-30%.

**Consecințele finale:**

**hiperglicemie persistentă**

**hipersecreția insulinei**

**lipogeneza**

**obezitate**

## 2. DIGESTIA GLUCIDELOR

- **Amilaza salivară:** amidonul, glicogenul →  
oligozaharide, maltoza →
- **Amilaza pancreatică:** amidonul, glicogenul  
oligozaharide, maltoza →
- **Zaharaza intestinală:** zaharoza  
glucoza + fructoza →
- **Lactaza intestinală:** lactoza  
glucoza + galactoza
- **Maltaza intestinală:** maltoza →  
glucoza + glucoza

# Maldigestie glucidică: relativă și absolută

**Consum excesiv de glucide –**  
**insuficiența relativă de enzime =**  
**= maldigestie glucidică relativă**

- **Insuficiența amilazei pancreatice -**  
**maldigestie glucidică absolută**
- **Lipsa dizaharidazelor intestinale –**  
**maldigestia lactozei, maltozei, zaharozei**

# Consecințele maldigestiei glucidelor:

## Consecințele metabolice:

### 1. HIPOGLICEMIA

(Activarea hormonilor anti-insulari)



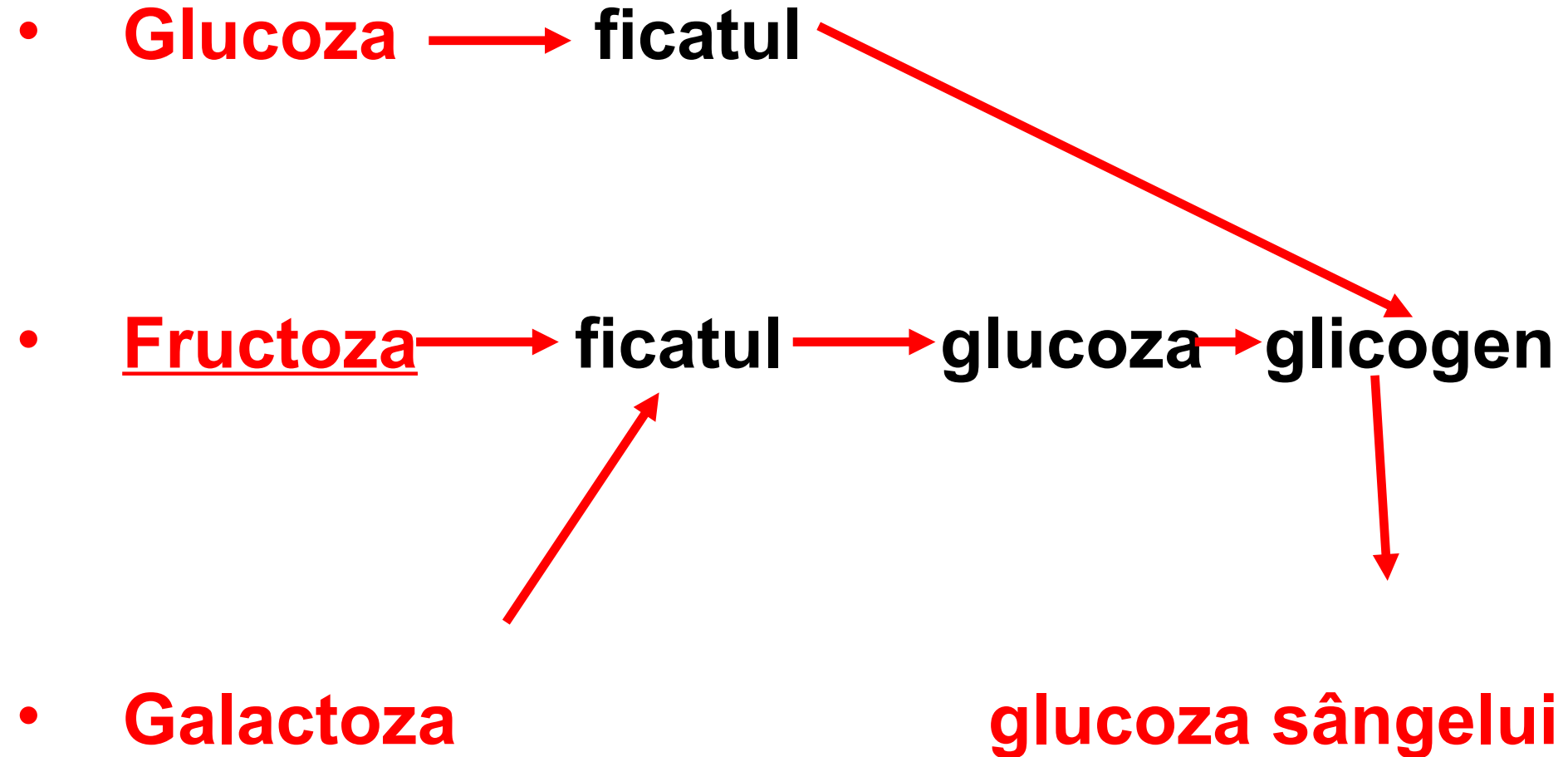
- ▶ 2. Gluconeogeneza
- ▶ 3. Intensificarea proteolizei
- ▶ 4. Intensificarea lipolizei
  - hiperlipidemia de transport
  - infiltrația grasă a ficatului

# Consecințele maldigestiei glucidelor:

## CONSECINȚE DIGESTIVE:

- ▶ Prezența glucidelor în intestinul gros:
  - hiperosmolaritate
  - filtrația lichidelor din sânge:
    - ▶ hipovolemie policitemică
  - fermentarea glucidelor:
    - ▶ acumularea gazelor
    - ▶ diaree osmolară

### 3. ABSORBȚIA INTESTINALĂ



## 4. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

- **Homeostazia calitativă:**
  - glucidele în sângele portal:**
    - glucoza, fructoza, galactoza**
  - glucidele în sângele sistemic: glucoza**
- **Dishomeostazia calitativă :**
  - Galactozemia și Fructozemia**



## 4. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

- **Galactozemia** - incapacitatea ficatului de a transforma galactoză în glucoză –  
produșii toxici ai metabolismului galactozei –  
degenerescenta organelor:  
/creierul, cristalinul ochiului/
- **Fructozemia** - incapacitatea ficatului de a transforma galactoză în glucoză.

## 4. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

- **Galactozemia**

→ tipul I, clasică, genetic determinată, mutația în gena **GALT** – deficiența de

**galactose-1-phosphate uridyl transferase**

Se manifestă deja la infanți (nou-născutul 1-4 săptămâni) → alterarea cristalinului (opacitate-cataractă), afectarea imunității, retardul mental.

Afectarea fertilității la fetele care vor supraviețui.

## 4. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

- **Galactozemia**

→ tipul II, (deficiența **galactozokinazei**) → alterarea cristalinului (opacitate-cataractă), afectarea imunității, retardul mental.

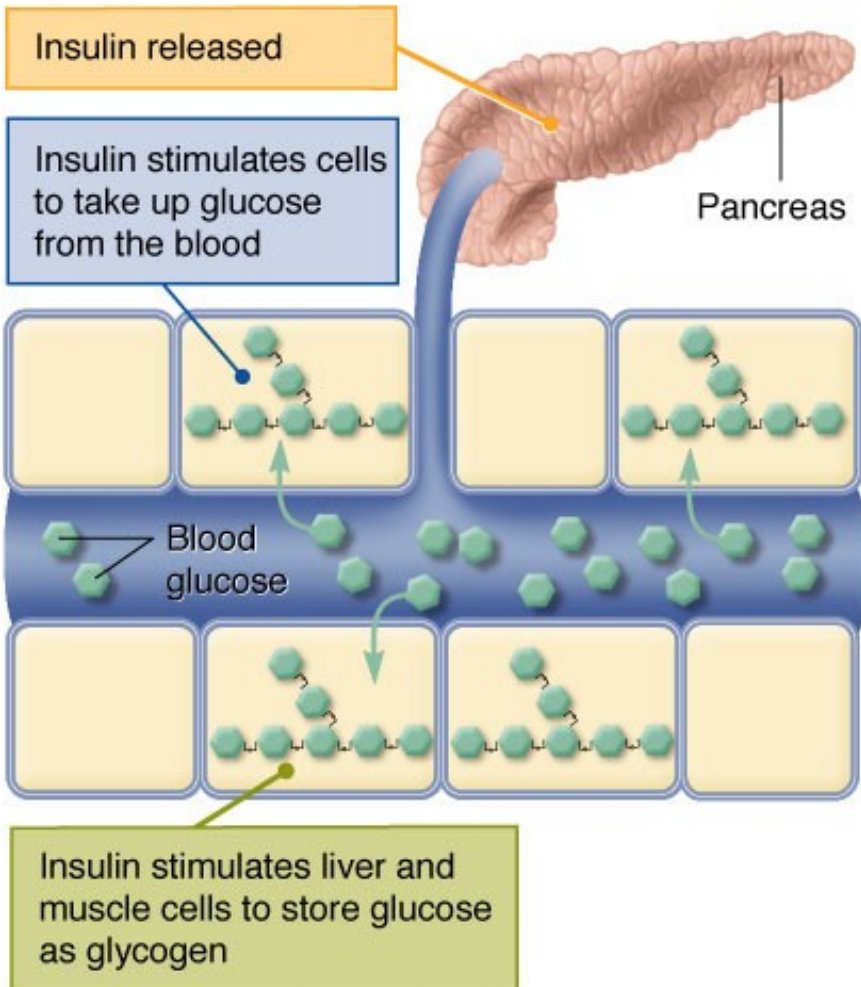
→ tipul III, (deficiența **galactozoepimerazei**) → manifestări mai atenuate față de tipul I și II.

## Homeostazia cantitativă:

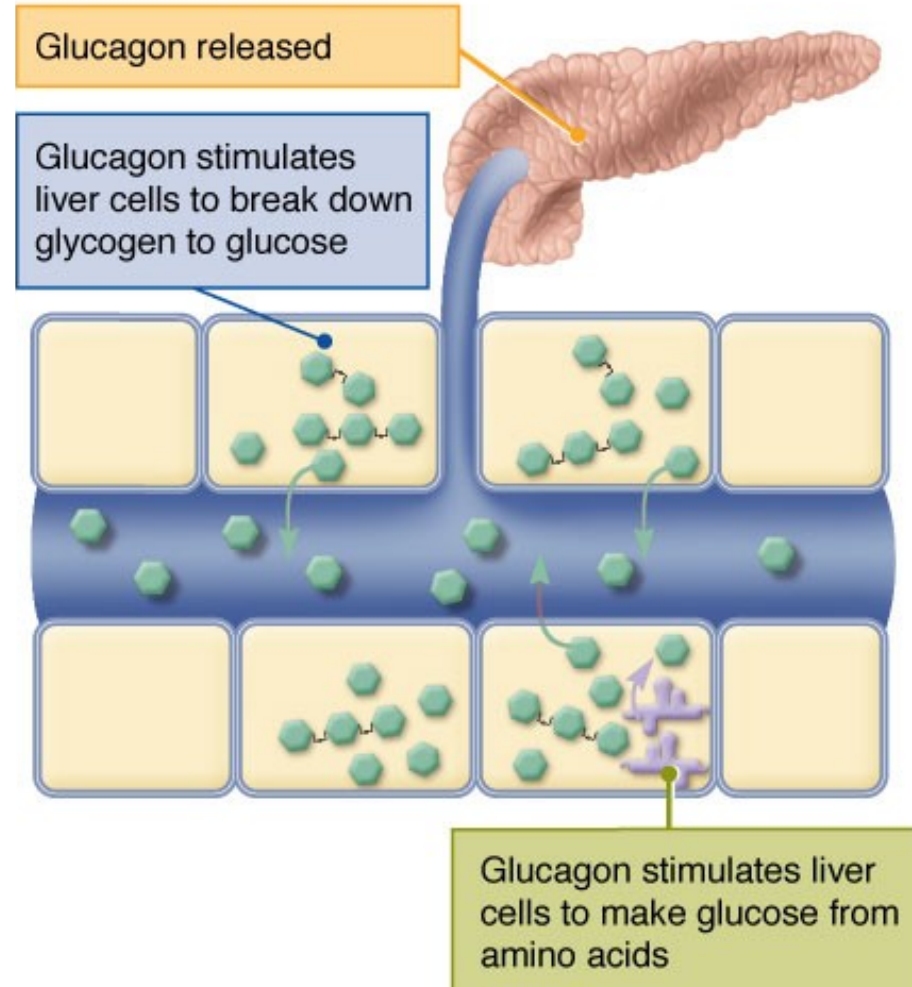
- **Normoglicemia** – 3,9 – 5,5 mMol/L  
(x180=g/L sau g/dL)  
1 Mol glucoză = 180 g
- **Nivelele critice ale glicemiei:** <2,7mMol/L;  
>27 mMol/L

# Reglarea glicemiei

## High blood glucose



## Low blood glucose



## **FACTORII HIPOGLICEMIANȚI:**

**INSULINA:** stimularea glicogenogenezei  
stimularea lipogenezei din glucoză

## **Factorii hiperglicemianți:**

**GLUCAGONUL,  
CATECOLAMINELE,  
HORMONI TIROIDIENI,  
SOMATOTROPINA:**

stimularea glicogenolizei

**GLUCOCORTICOIZII:**

stimularea gluconeogenezei

**Tipurile  
principale  
de  
periclitare  
a glucidelor**

**Hipoglicemia**

**Hiperglicemia**

**Galactozemia**

**Glicogenozele**

**Aglicogenozele**

# **DISHOMEOSTAZIILE GLUCIDICE CANTITATIVE (HIPOGLICEMIA)**

**Glicemia < 4,5 mMol/L**

**hipoglicemia compensată: 2,7 - 4,5 mMol/L**

**hipoglicemia critică: < 2,7 mMol/L**

## **Cauzele hipoglicemiei:**

- **Aportul insuficient de glucide**
- **Utilizarea accelerată nerecuperată a rezervelor de glucoză**
- **Hiperinsulinism, hiperdozarea insulinei**
- **Afecțiuni hepatice – dereglarea glicogenogenezei**
- **Afecțiuni renale – glucozuria**
- **Hipoadrenalism**
- **Hipopituitarism**
- **Insuficiența glucagonului – insuficiența celulelor alfa**
- **Hipocorticism – insuficiența gluconeogenezei**



# HIPOGLICEMIA COMPENSATĂ

HIPOGLICEMIE (2,7 - 4,5 mMol/L)

REAȚIILE COMPENSATORII:

**1. Hiposecreția insulinei -**

**Inhibiția glicogenogenezei,  
inhibiția lipogenezei din glucoză**

**2. Hipersecreția glucagonului**

**stimularea glicogenolizei,  
stimularea lipolizei.**

**gluconeogeneză din glicerol.**

# HIPOGLICEMIA COMPENSATĂ

**3. Activarea sistemului simpatoadrenal –  
hipercatecolaminemia -  
stimularea glicogenolizei  
(stimularea lipolizei)**

**4. Hipersecreția glucocorticoizilor -  
stimularea proteolizei,**

**stimularea gluconeogenezei din aminoacizi**



**NORMOGLICEMIE**

**▶ HIPERLIPIDEMIE**

# HIPOGLICEMIA CRITICĂ

Hipoglicemie (2,7 mMol/L)

**Glucokinaza neuronală nu captează glucoza din sânge -**

**Hiponutriția neuronului -**

**Hipoenergogeneza -**

**Penuria energetică a neuronului -**

**Sistarea funcționării pompelor ionice -**

**Anihilarea potențialului de repaus -**

**Inhibiția depolarizantă –**

**Coma hipoglicemică**

**Sistarea funcției centrilor vitali**

**MOARTEA**

# **HIPERGLICEMIA**

**Glicemia mai mare de  
5,5 mMol/L**

**Hiperglicemia compensată  
6,6 – 10 mMol/L**

**Hiperglicemia critică  
peste 27 mMol/L**

# HIPERGLICEMIA

## CAUZELE HIPERGLICEMIEI:

**Aportul excesiv de glucide**

**Activarea glicogenolizei:**

**Reducerea glicogenogenezei:**

**Hipoinsulinism**

**Activarea sistemului simpatoadrenal**

**Hipercatecolaminemie**

**Insulinorezistența**

**Hipertiroidism**

**Hiperpituitarism**

**Stimularea gluconeogenezei:**

**Hipercorticism**

# HIPERGLICEMIA COMPENSATĂ

**HIPERGLICEMIA (6,6 – 10 mMol/L)**

## REAȚIILE COMPENSATORII:

- 1. Hipersecreția insulinei** - stimularea glicogenogenezei,  
stimularea lipogenezei din glucoză
- 2. Hiposecreția glucagonului** – inhibiția glicogenolizei,  
inhibiția lipolizei



**NORMOGLICEMIE**

# CONSECINȚELE HIPERGLICEMIEI COMPENSATE

**Hipersecreția insulinei -**

**Intensificarea lipogenezei -  
OBEZITATE ALIMENTARĂ**

**Hipersecreția insulinei –**

**suprasolicitarea  $\beta$ -celulelor –  
insuficiența insulinică**

# **HIPERGLICEMIA CRITICĂ –**

**(peste 500 mg%; 27 mMol/L)**

**Hiperosmolaritatea sângelui,  
lichidului interstițial -**

**Exicoza celulară (neuronilor) -**

**Coma hiperosmolară (non-cetodiabetică)**

**MOARTEA**



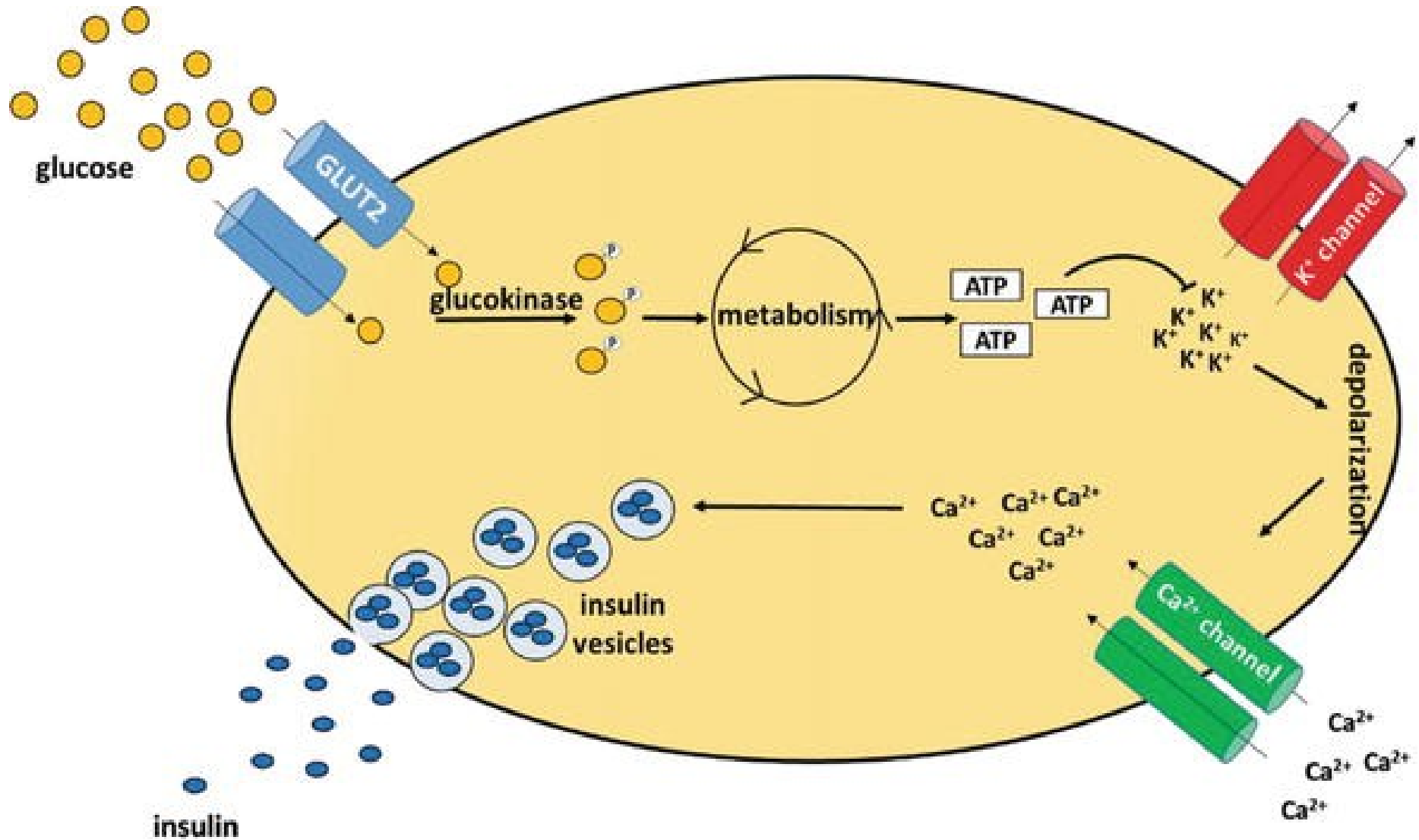
## 5. UTILIZAREA GLUCOZEI

**Pătrunderea în celule –  
transportul transmembranar.**

**Transportorii membranari pentru glucoză (GLUT)  
GLUT- 1,2,3 și 5 ► insulin-independenți:**

**endoteliocitele barierei hemato-encefalice  
neuroni  
enterocite  
nefrocite  
hepatocite  
intestine**

**Transportul glucozei în celula beta-Langerhans a pancreasului endocrin**  
**Transport insulin independent prin intermediul GLUT-2**  
**Transport reglat de gradientul glucozei (>30 mM)**



## 5. UTILIZAREA GLUCOZEI

**Pătrunderea în celule –  
transportul transmembranar:**

**Transportorii membranari pentru glucoză**

**GLUT-4 ► insulindependenți:**

**mușchii striați,  
cardiomiocite,  
mușchii netezi,  
adipocite,  
leucocite.**

## **Etapă inițială**

**fosforilarea intracelulară a glucozei**

## **Glucokinaza**

**ficat – inductibilă sub acțiunea insulinei**

## **Hexokinaza**

**majoritatea organelor,**

**SNC - insulinindependentă**

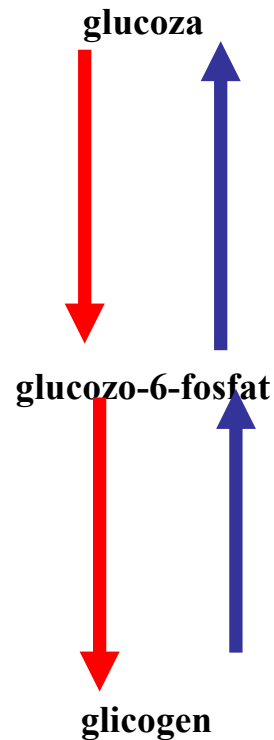
# METABOLISMUL GLUCOZEI

## HEPATOCIT

### Transportul intracelular - Glut-2 (insulinindependent)

#### Glicogenogeneza:

glucokinaza (+Insulina)



Tiroidienii,

Catecolaminele,

Glucagonul,

glucozo-6-fosfataza

#### Glicogenoliza:

# METABOLISMUL GLUCOZEI

## MUSCHI

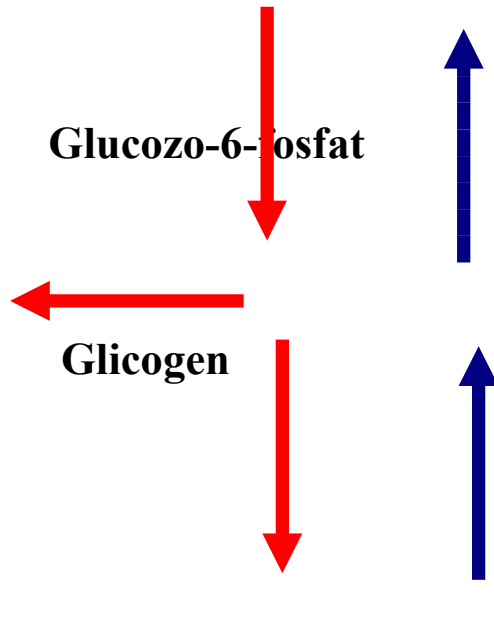
Transportul intracelular - Glut-4 (insulindependenți)

**Hexokinaza**

**Glucoza**    **Glucozo-6-fosfataza – abs.**

**Glicoliza aerobă**  
(anaerobă)

**ATP; H<sub>2</sub>O; O<sub>2</sub>;**  
(Acid lactic)



# METABOLISMUL GLUCOZEI

## ADIPOCIT

Transportul intracelular

Glut-4 (insulindependent)

**Lipogeneza :**

- + insulina
- glucagonul
- CA
- T3,4

**Glucoza** → **Acizi grași** → **Trigliceride**

**Lipoliza:**

- insulina
- + glucagonul
- + CA
- + T3,4

**Trigliceride** → **Acizi grași + Glicerol**

# METABOLISMUL GLUCOZEI

## CREIER

**Transportul intracelular - GluT-3 insulin-independent**

**Hexokinaza neuronală – insulin - independentă**

**Glucosa este utilizată pentru glicoliza aerobă:**





# **METABOLISMUL GLUCOZEI LEUCOCIT**

**Transportul intracelular - receptorul GluT-4  
(insulin-dependent)**

**Predominarea ciclului pentozofosforic  
(insulin – dependent)**

**Glucoza                      NADPH2                      **

**Radicali liberi de oxigen, halogeni și azot**

**anihilarea xenobionților**

# **METABOLISMUL GLUCIDELOR ÎN DIABETUL ZAHARAT tip I**

**Patogenia:**

- 1. INSUFICIENȚA INSULINEI**
- 2. EXCESUL GLUCAGONULUI**
- 3. EXCESUL CATECOLAMINELOR**
- 4. EXCESUL GLUCOCORTICOIZILOR**

# DIABETUL ZAHARAT

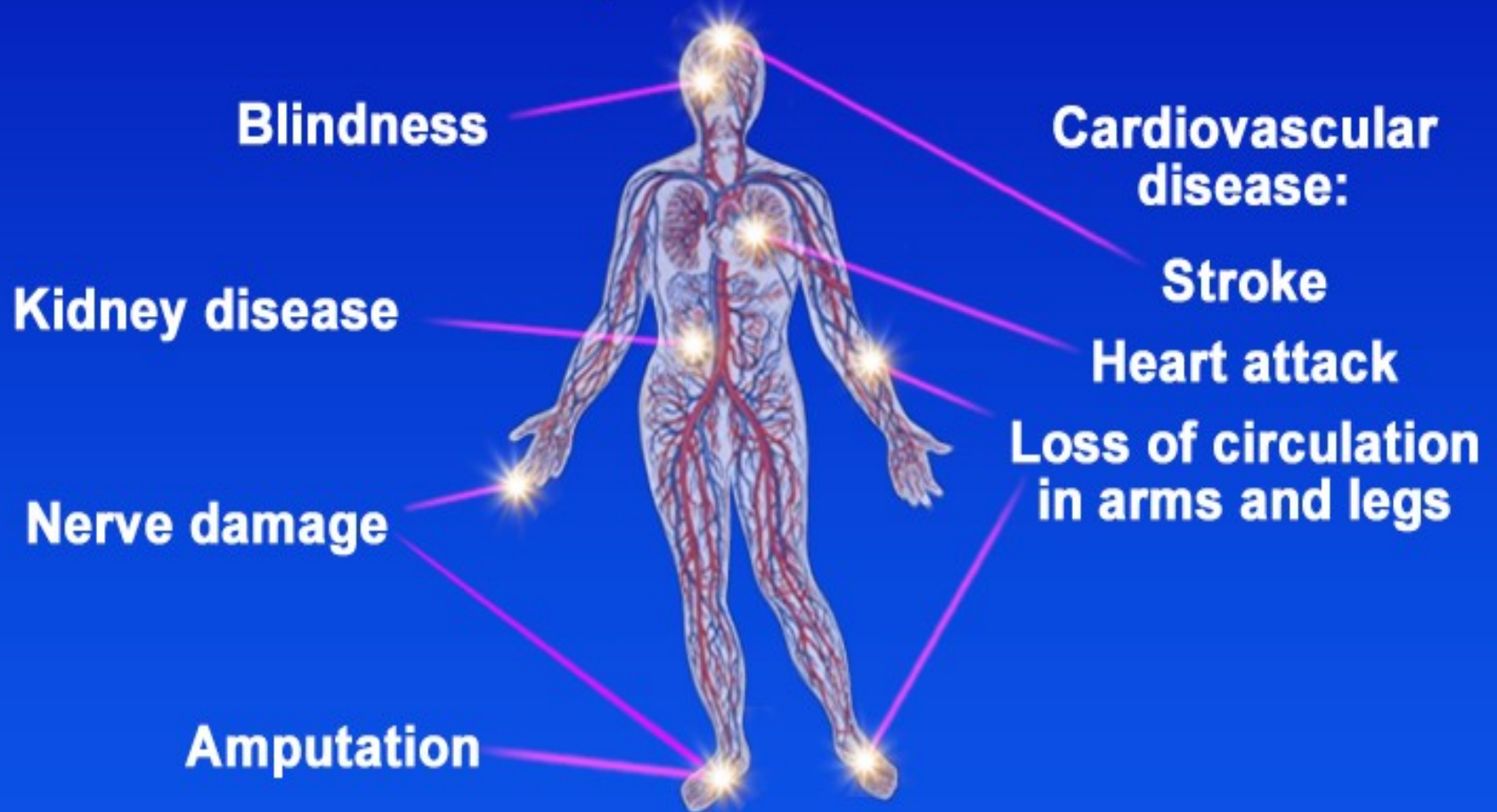


**Patologia endocrină cu cea mai  
multe și serioase complicații**

# Hyperglycemia Can Cause Serious Long-Term Problems

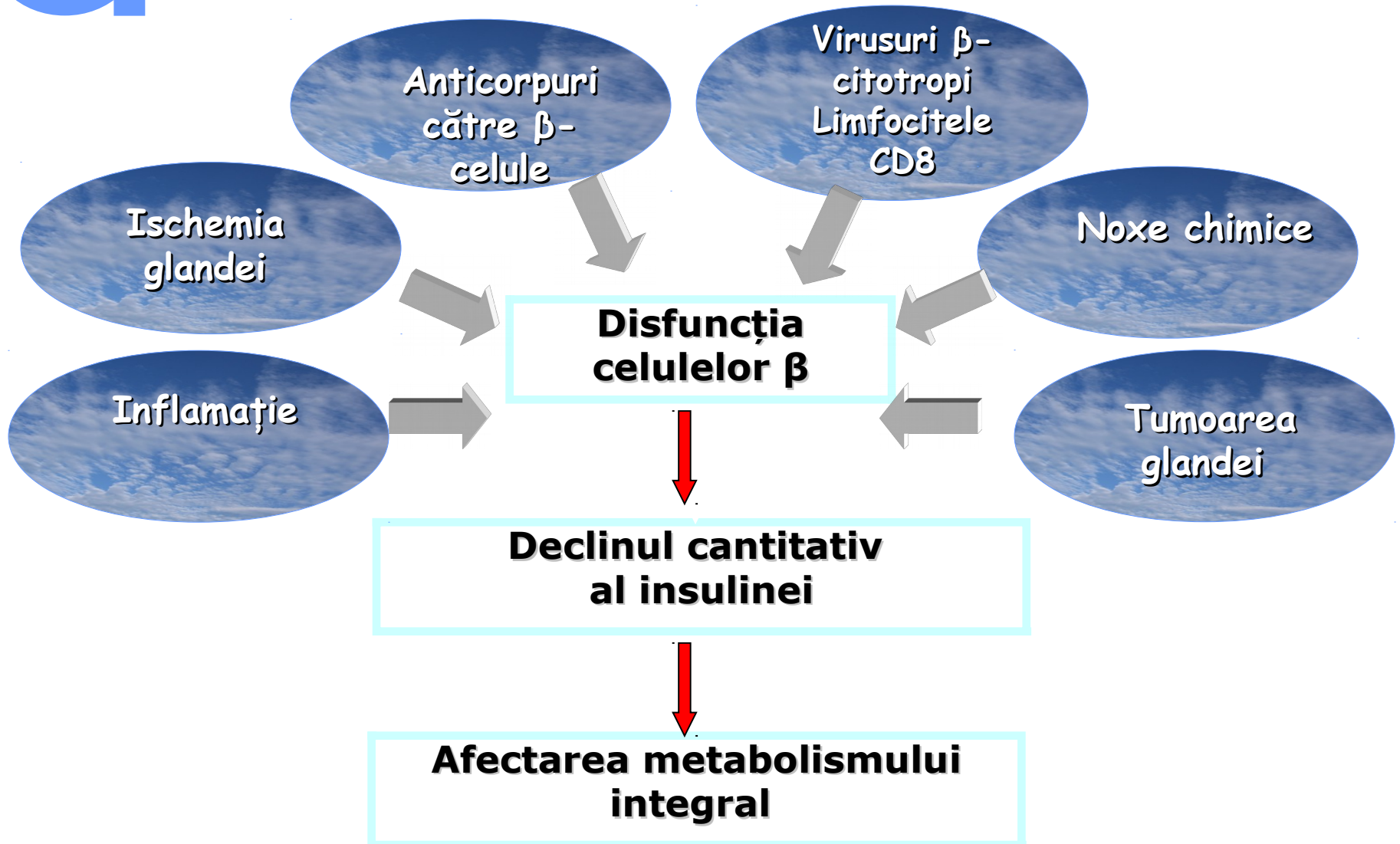
---

## Chronic complications of diabetes





# Etiopatogenie





## Afinitate la insulină

<b>Țesut insulino-dependent</b>	<b>Țesut insulino-dependent intermediar</b>	<b>Țesut insulino-independent</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mușchii scheletici</b></li><li>• <b>Țesut adipos</b></li><li>• <b>Țesut conjunctiv</b></li><li>• <b>Sistemul imun</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Ficatul</b></li><li>• <b>Rinichii</b></li><li>• <b>Cordul</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Sistemul nervos central</b></li><li>• <b>Suprarenalele</b></li><li>• <b>Gonadele</b></li><li>• <b>Retina ochiului</b></li></ul>

# INSUFICIENȚA INSULINEI:

- 1. Miocitele ▶ nu utilizează glucoza ▶ hiperglicemie**
- 2. Adipocite ▶ nu utilizează glucoza pentru lipogeneză ▶ hiperglicemie**
- 3. Ficatul ▶ glucokinaza inactivă – diminuarea glicogenogenezei ▶ hiperglicemie**

# INSUFICIENȚA INSULINEI:

- 4. Fibroblaste** ▶ **diminuarea proceselor mezenchimale** ▶ **inflamație hipoergică**
- 5. Leucocite** ▶ **deficiența de radicali liberi** ▶ **fagocitoza incompletă**
- 6. Inhibiția lipogenezei din Acetil CoA** ▶ **cetogeneza și hiporegenerare**



# INSUFICIENȚA INSULINEI:

**7. Lipoproteinlipaza** insulindependentă ►  
**inhibiția** ► **hiperlipidemia și aterogenitatea**  
**creșcută**

**8. Proteosinteza** ► **diminuată** ► **atrofierea**  
**organelor** ► **hiporegenerare**

# EXCESUL DE GLUCAGON, CATECOLAMINE

**Glicogenoliza intensificată** - epuizarea glicogenului din ficat;

**hiperglicemia**

**Lipoliza intensificată** - hiperlipidemia de transport (acizi grași liberi) -  
**infiltrația grasă a ficatului –**  
**sinteza lipoproteinelor colesterolului (LDL)**

**Intensificarea oxidării acizilor grași** - surplusul de Acetil-CoA -  
**cetogeneza - cetoacidoza**

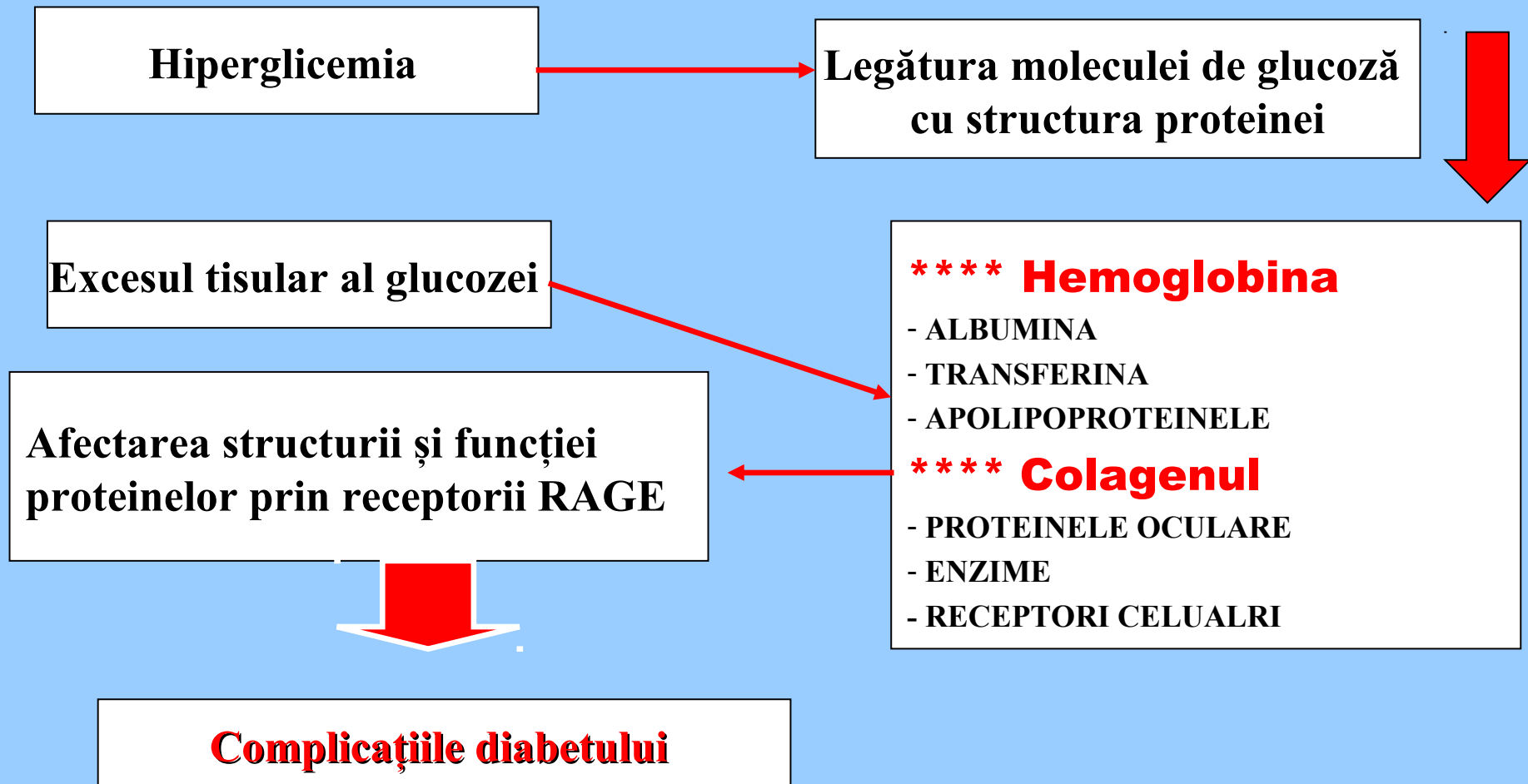
**Hiperglicemia –**

**intensificarea GLICĂRII**

**apoproteinelor**

**receptorilor pentru lipoproteine**

# Glicolizarea și glicarea proteinelor



# Diabet

## ***HbA<sub>1c</sub>*** (*hemoglobina glicată*)

- ◆ **HbA<sub>1c</sub> reprezintă conexiunea glucozei la terminalul-N al lanțului β al Hb.**
- ◆ **Nivelul sanguin al HbA<sub>1c</sub> este în corelare cu nivelul glicemiei pe care o reflectă la o distanță retrospectivă de circa 100-120 de zile.**
- ◆ **HbA<sub>1c</sub> este un predictor fiabil al hiperglicemiei.**
- ◆ **Norma: <7,5%**

# Fructozamina

- Legătura albuminei plasmei cu glucoza este consemnată drept fructozamină.
- Reflectă nivelul glicemiei la distanța retrospectivă de 1-3 săptămâni (perioada medie a albuminei în sânge).
- Nivelul normal al fructozaminei în sânge: 2-2,8 mmol/L.
- În diabet compensat: 2,8-3,2 mmol/L.
- În diabet decompensat: > 3,7 mmol/L.
- **Fructozamina – memoria scurtă a glicemiei.**
- **HbA1c - memoria de durată a glicemiei.**

## **EXCESUL DE GLUCOCORTICOIZI**

**Proteoliza intensificată** – atrofierea organelor  
procese hiporegenerative  
atrofia mezenchimului  
hiperaminoacidemia ►  
aminoacidurie ►  
echilibru negativ de azot

**Gluconeogeneza intensificată** ► hiperglicemie

**Apoptoza limfocitelor T** – imunodeficiență

**Rezistența receptorului la insulină** – hiperglicemie

**Efect permisiv față de glicoliza în mușchi activată de catecolamine** - hiperglicemie

# SINDROAMELE CHEIE ÎN DIABETUL TIP I

**Toleranța scăzută la glucoză – hiperglicemia - glucozuria.**

**Deshidratare – hipovolemie hiperosmolară -  
coma  
hiperosmolară.**

**Glicarea proteinelor – microangiopatii, macroangiopatii.**

**Hiperlipidemia – infiltrația grasă a organelor (ficatului).**

**Cetogeneză - hipercetonemie – coma cetoacidotică.**

**Proteoliza – atrofia organelor - echilibru negativ de azot-  
imunodeficiență.**

# Insulinorezistența = Diabet zaharat de tip II:



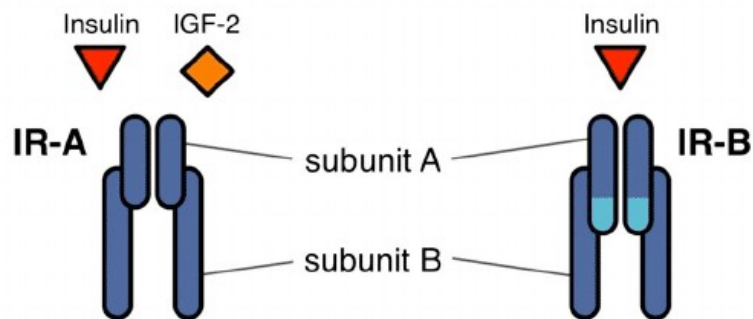
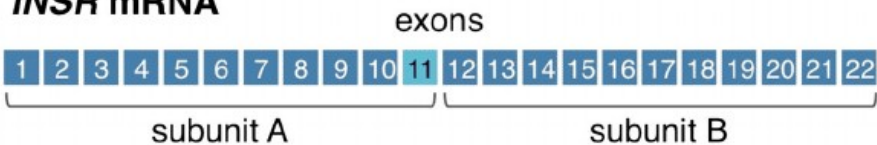
- ▶ preredeptorie
- ▶ redeptorie
- ▶ postredeptorie

## CONSECINȚE GENERALE:

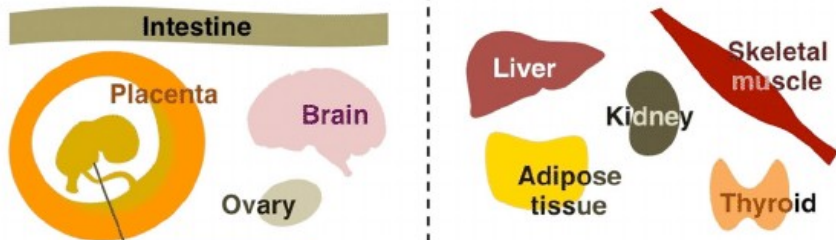
**insulinorezistența –  
hiperinsulinism - epuizarea celulelor  $\beta$**



## INSR mRNA



## IR-A IR-B



### Foetal tissues

### Cancer:

Colon, Lung, Liver, Thyroid,  
Endometrium, Prostate, Breast,  
Testis, Ovary, Osteosarcoma,  
Myeloid Leukaemia

Receptorul la insulină.

Receptor transmembrantar.

Codificat de 22 de exoni ai cromozomului 19.

Creierul nu conține receptori, dar utilizează 50-75% din glucoza circulantă.

Dacă glucoza nu este utilizată la periferie din cauza Ins.Rez., atunci creierul are acces facilitat la glucoză.

Ipoteză: creierul poate fi implicat în stres la dezvoltarea IR prin eliberarea de ACTH.



# Insulinorezistența

## Diabet zaharat de tip II:



### **PATERNUL PRERECEPTOR**

- **anomaliile moleculei insulinei**
- **pro-insulina nu se transformă în insulină**
- **anticorpi anti-insulinici**



◆ **anomalii de receptori**

■ **antagoniștii nehormonali**

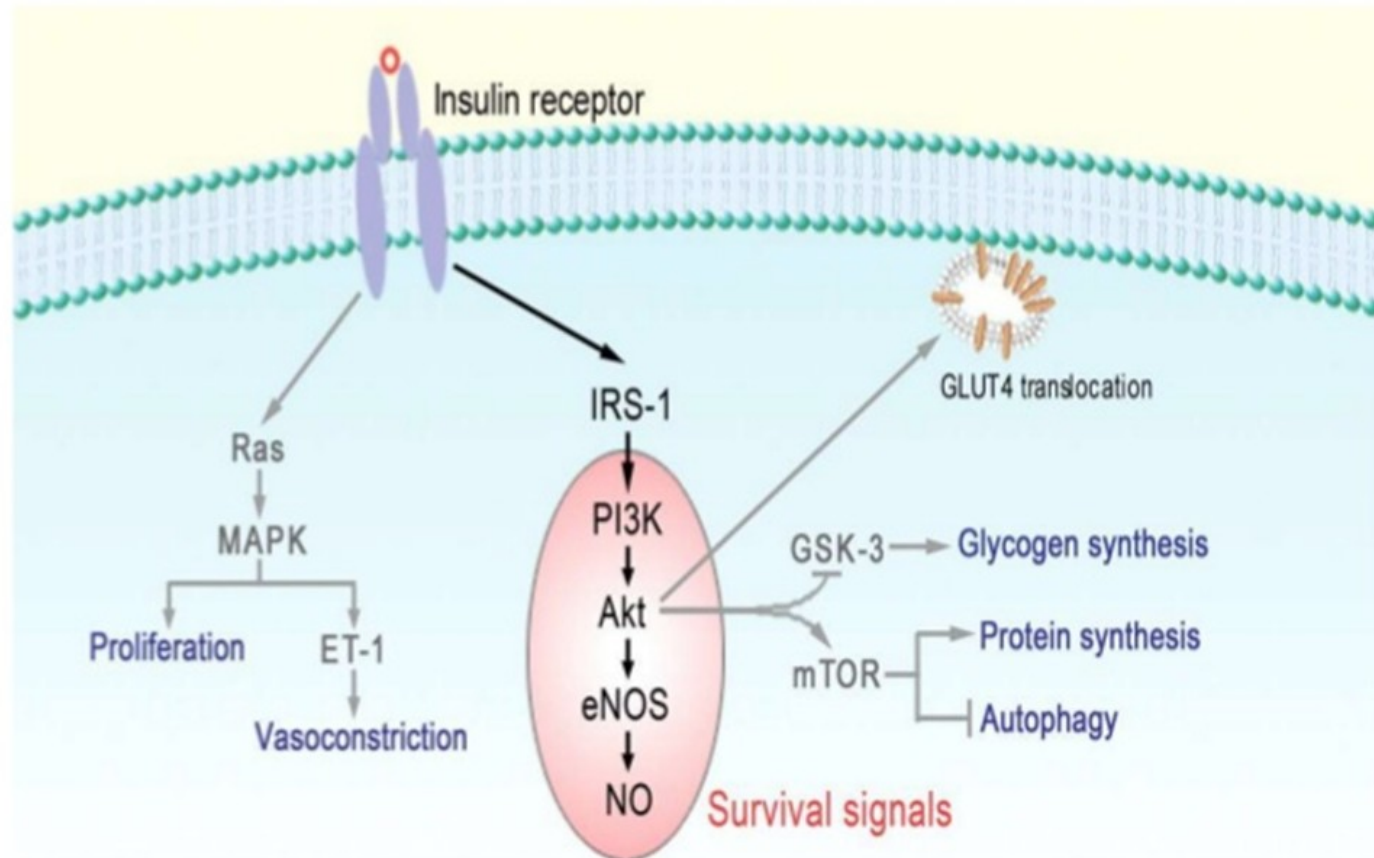
**(acizii grași, TNF- $\alpha$ , leptina, rezistina)**

■ **antagoniștii hormonal (glucagonul)**

▶ **anticorpi anti-receptori (IgG1-3, IgM) →**

**→ blocada receptorilor insulinici**

defectele cascadei de mesageri intracelulari (fosforilarea canalelor membranare, activarea kinazelor, MAPK, etc.).



**GSK-3**  
**Glucose**  
**synthesis**  
**Kinase 3**

**MAPK**  
**Mitogen**  
**Activated Protein**  
**Kinase**

**IRS**  
**Insulin**  
**Receptor**  
**Substrate**



# Insulinorezistența

## Diabet zaharat de tip II:

.....  
**Eliberarea excesivă de insulină este asociată de eliberarea amilinei.**

**Amilina este implicată în patogenia mai multor manifestări patologice inerente DZ II grație:**

- creșterii producției radicalilor liberi de O<sub>2</sub>**
- expresiei citokinelor proinflamatoare**
- reducerii sintezei de NO în urma inhibiției NOS3**

# **Dismetabolismul lipidelor**

# DISPONIBILITATEA SUBSTANȚELOR LIPIDICE

1. **Trigliceridele cu acizi grași saturați (grăsimi neutre):**  
grăsimile de origine animală:  
acizii palmitinic, stearinic
2. **Trigliceridele cu acizi grași nesaturați (uleiurile vegetale):**  
  
acizii oleinic,  
linoleic,  
linolenic,  
arahidonic
3. **Fosfolipide (lecitină)**
4. **Colesterol: grăsimile animale, ouă, icrele de pește**
5. **Vitamine liposolubile – A, D, E, K**

# DEREGLĂRILE CONSUMULUI LIPIDELOR

## I. Consumul insuficient de lipide:

1. carența de acizi grași saturați –  
substanțe neesențiale; recuperabilă
2. carența de acizi grași polinesaturați -  
substanțe esențiale, irecuperabilă
3. carența de vitamine liposolubile →  
substanțe esențiale, irecuperabilă  
hipovitaminoza A, D, E, K



# **DEREGLĂRILE CONSUMULUI LIPIDELOR**

## **II. Consumul exagerat de lipide:**

**1. Hiperlipidemia alimentară  
persistentă ---**

**Infiltrația și distrofia grasă a organelor**

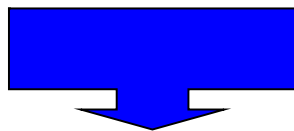
**2. Obezitate alimentară**

## **III. Consumul excesiv de colesterol:**

**hipercolesterolemia, aterogenitate**

# DIGESTIA LIPIDELOR

1. **Acizii biliari** – emulsionarea grăsimilor;  
formarea micелеlor;
2. **Lipaza gastrică (la copii)**
3. **Lipaza pancreatică**
4. **Lipazele intestinale**
5. **Fosfolipaza pancreatică**  
-- scindarea lipidelor:



**acizi grași, mono- și digliceride, izolecitina**

## **MALDIGESTIA LIPIDELOR**

- 1. Insuficiența relativă a lipazei (Consum excesiv)**
- 2. Insuficiența absolută a lipazei pancreatice**
- 3. Acolia – lipsa bilei (a acizilor biliari) în intestine**
  - neemulsionarea grăsimilor – maldigestia;**
  - nu se formează micelle - malabsorbția**

### **5. Afecțiuni intestinale – enterite, atrofia mucoasei – malabsorbția**

**Consecințele metabolice:  
carența de acizi grași nesaturați  
și vitamine (A,D,E,K)**

## **Carența de vitamină D în patologii**

**NORMA D3(OH) în SÂNGE: 50-80 nm/ml**

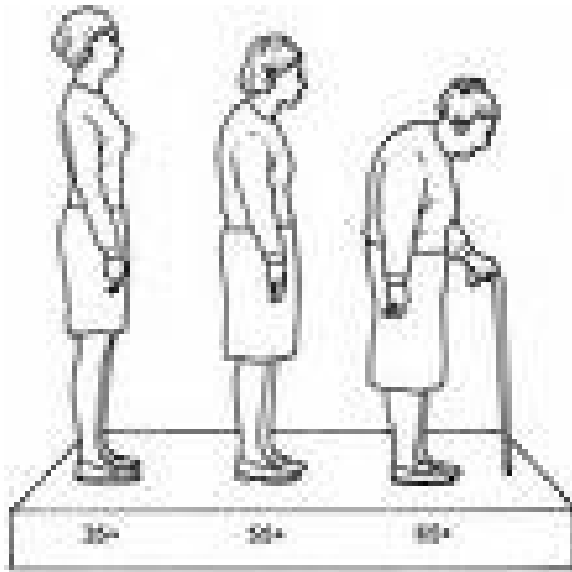
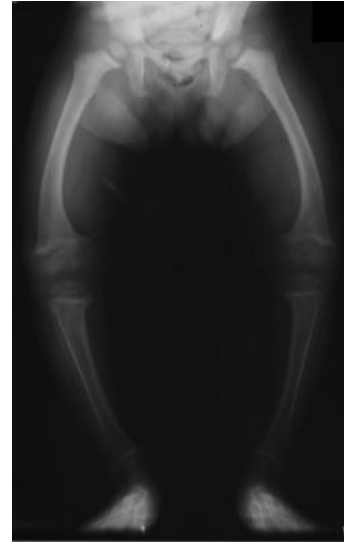
- 1. Diabetul zaharat de tip I și II.**
- 2. Cancer la colon, sân și prostată.**
- 3. Acumularea beta-amiloidului și Alzheimer.**
- 4. Schizophrenia și depresie.**
- 5. Sarcopenie.**
- 6. Hipertensiune arterială.**
- 7. Cataractă.**
- 8. Infertilitate.**
- 9. Afectarea imunității**

# Tratamentul tuberculozei prin expunere la soare



# Vitamina D: consecințe osoase

- Rahitismul
- Osteomalația
- Osteoporoza



# Distribuirea receptorului nuclear al vitaminei D

**Sistemul**

**Ținta**

---

<b>Imun</b>	<b>Timus, măduva oaselor, macrofage, T și B limfocite</b>
<b>Gastrointestinal</b>	<b>Esofag, stomac, intestin subțire, colon</b>
<b>Cardiovascular</b>	<b>Endoteliocit, miocit neted vascular</b>
<b>Respirator</b>	<b>Alveocite</b>
<b>Hepatic</b>	<b>Celulele parenchimului</b>
<b>Renal</b>	<b>Tubii proximali și distali, colectorul</b>



# Distribuirea receptorului nuclear al vitaminei D

<b>Sistemul</b>	<b>Ținta</b>
<b>Endocrin</b>	<b>Paratiroidele, tiroida, pancreasul-beta celula</b>
<b>Exocrin</b>	<b>Parotida, sebaceele</b>
<b>CNS</b>	<b>Neuron, astrocit, microglia</b>
<b>Epidermis</b>	<b>Pielea, sânul, părul</b>
<b>Musculoskeletal</b>	<b>Osteoblast, osteocit, chondrocit, miocitul striat</b>
<b>Conjunctiv</b>	<b>Fibroblast</b>
<b>Reproductiv</b>	<b>Testicul, ovar, placentă, uter, endometrium</b>

# Gena Klotho – Proteina Klotho – Vitamina D3

## **Klotho – Zeița Tinereții**

**Gena de supresie a bătrâneții (M.Koro, 1997)**

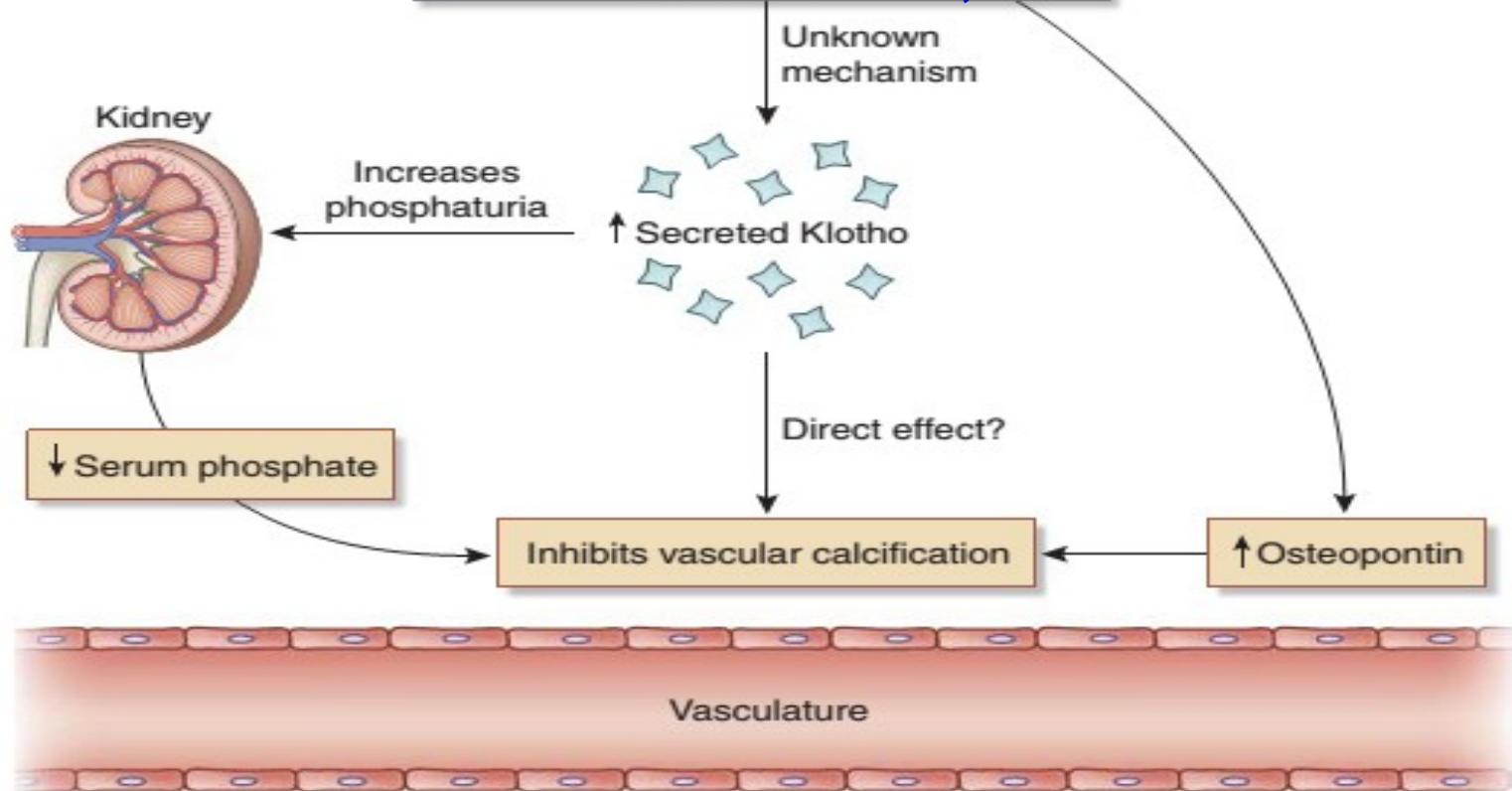
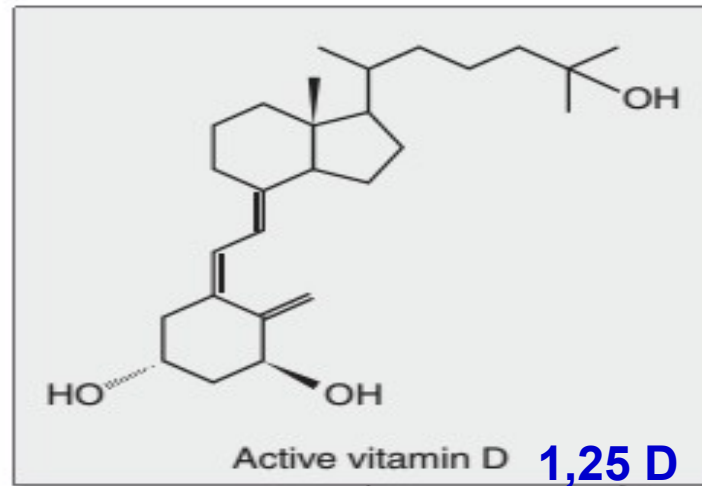
**Șoriceii cu defectul genei Klotho trăiesc cu 1/4 - 1/3 mai puțin**

---

**Este expresată predilect în rinichi și glanda paratiroidă**

- 1. Crește excreția fosfaților cu urina**
- 2. Inhibă sinteza secreția parathormonului**
- 3. În sânge și lichidul cerebrospinal circulă proteina Klotho**
- 4. Stimulează absorbția calciului în tubul renal distal**
- 5. Inhibă calcificarea peretelui vascular**

**25(OH)D – forma  
circulantă a vitaminei D**



# ABSORBȚIA LIPIDELOR

- 1. Acizii grași cu lanțul scurt (10 C) – (acidul butiric din lapte) – absorbția directă în sângele portal – metabolismul în hepatocit**
- 2. Formarea micелеlor – (acizi grași, mono-, digliceride, fosfolipide, colesterol, vitamine, acizi biliari)**
- 3. Incorporarea micелеlor în enterocite prin difuzie și pinocitoză**

## 4. Metabolismul substanțelor lipidice în enterocite:

formarea chilomicronilor (trigliceride + fosfolipide + colesterol + apoproteina ApoB48 )

exocitoza chilomicronilor în limfă  
trecerea chilomicronilor din limfă în sânge.

**Vitamina D circulă spre ficat în componența Chilomicronilor!**

## **ABSORBȚIA LIPIDELOR**

### **5. Recirculația enterohepatică a acizilor biliari din componența micellelor:**

**absorbția în sângele portal –  
captarea de către hepatocit –  
resecreția în bilă –  
reîntoarcerea în duoden (8  
cicluri în 24 ore)**

# **MALABSORBȚIA LIPIDELOR**

## **Cauze:**

**1. Afecțiunile intestinale (enterite, atrofie)**

**Consecințe:**

**metabolice →**

**carența energetică (recuperabilă)**

**carența acizilor grași nesaturați (irecuperabilă)**

**carența vitaminelor liposolubile (irecuperabilă)**

**digestive →**

**steatorea**

**formarea săpunurilor – dereglarea absorbției Ca**

# TRANSPORTUL LIPIDELOR

Substanțele lipidice (hidrofobe) sunt transportate prin sânge în asociație cu proteine-carieri: **LIPOPROTEINE** densitate joasă / $\rho=0,92-1,21$  mg/ml/.

Compoziția lipoproteinelor:

- trigliceride** – lipidele exogene absorbite în intestin;  
lipidele endogene sintetizate în ficat
- fosfolipide** – sintetizate în enterocit și hepatocit
- colesterol** – exogen absorbit în intestine;  
endogen sintetizat în ficat



# TRANSPORTUL LIPIDELOR

## LIPOPROTEINELE PRINCIPALE:

**VLDL** – cu densitatea foarte joasă

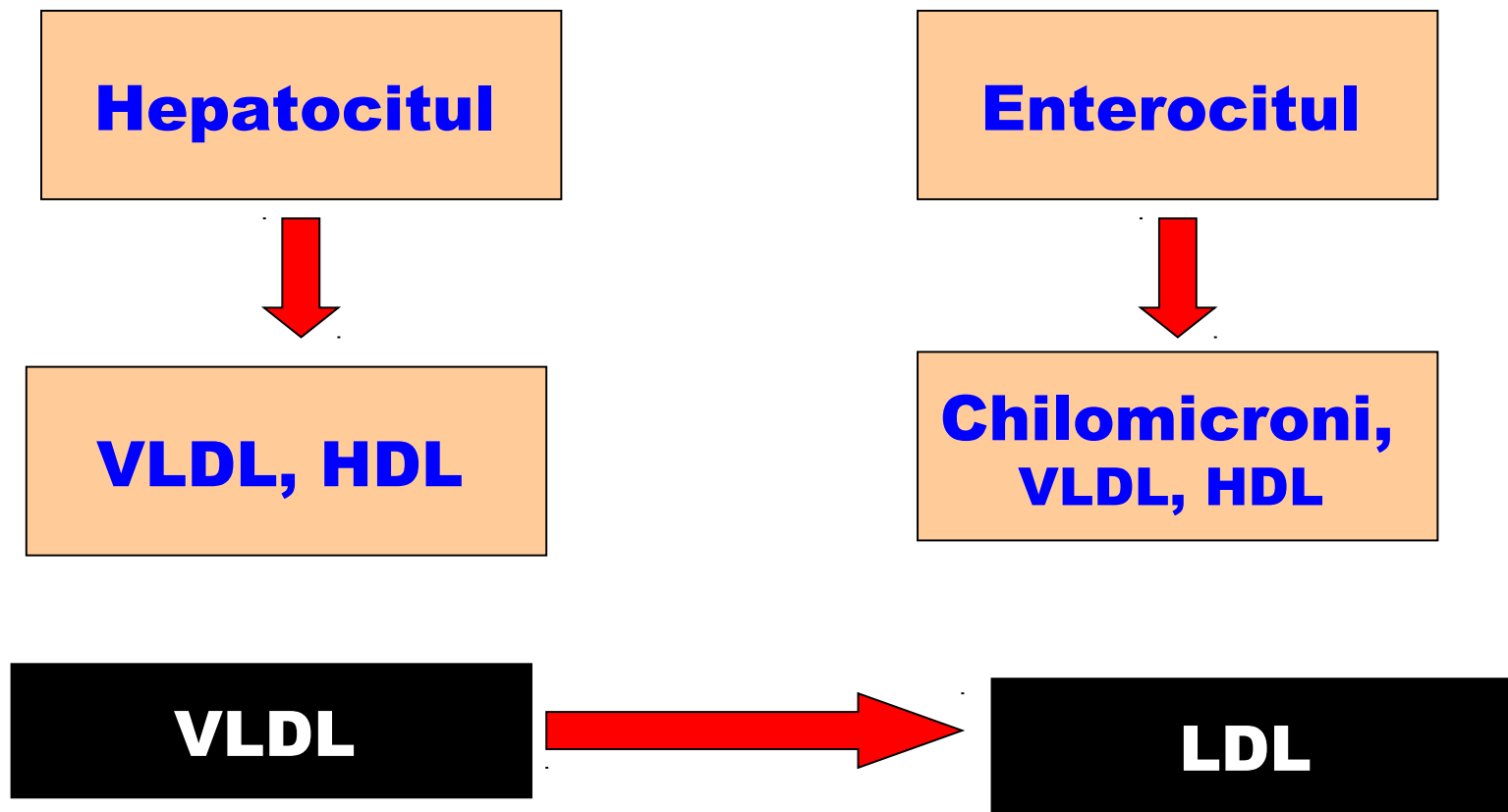
**IDL** – cu densitate intermediară

**LDL** – cu densitate joasă

**HDL** - cu densitate înaltă

**VHDL** – densitate foarte înaltă

**Chilomicronii**



**Hidroliza VLDL se realizează sub acțiunea lipoproteinlipazei și lipazei hepatice.**

**Drept urmare: trigliceridele se reduc, iar colesterolul crește.**

## APOPROTEINE

Cofactori și liganzi pentru receptorii celulelor periferice și hepatice

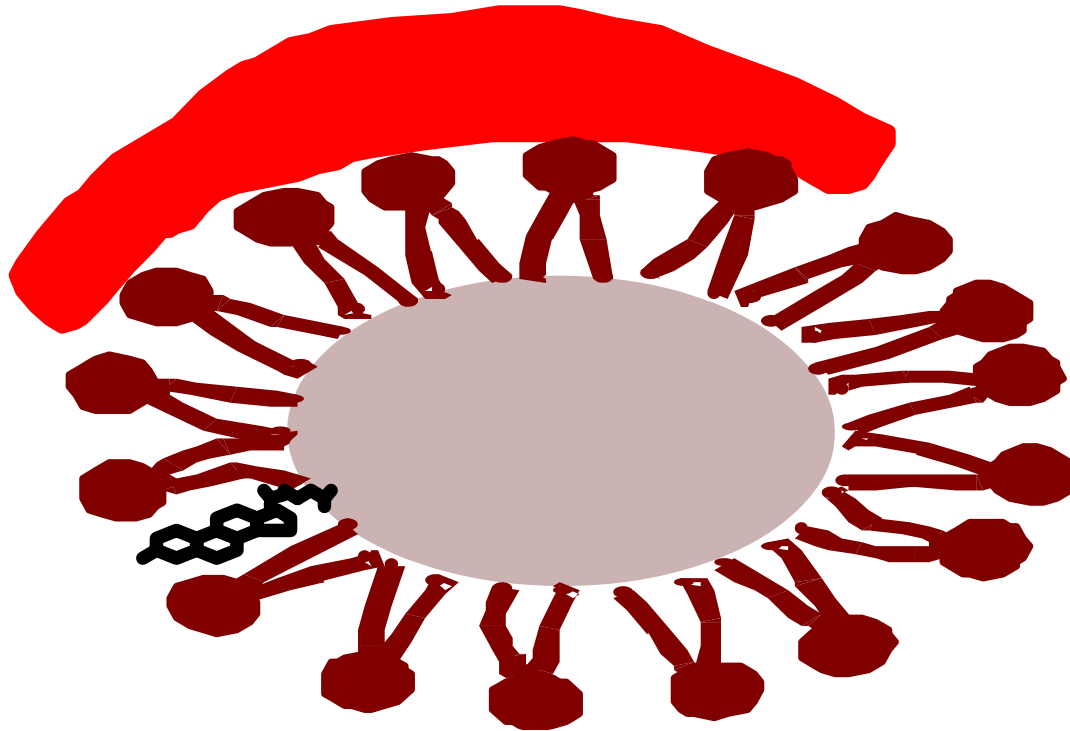
Chilomicronii: Apo-B48, APO-E

LDL: Apo- B100

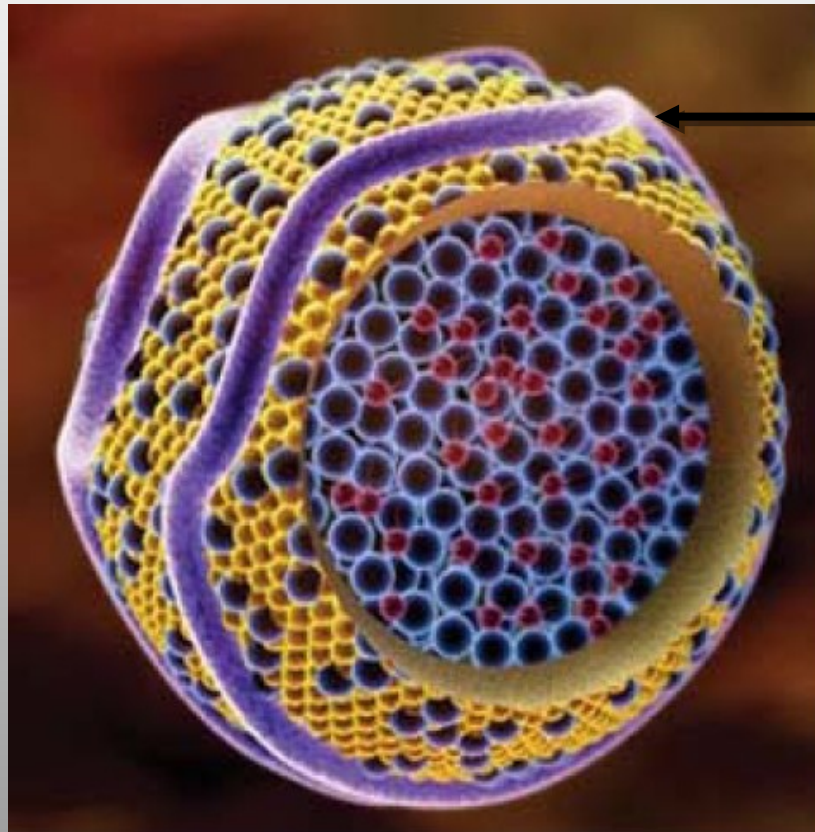
VLDL: Apo- B100, CI, CII, CIII, E

HDL: Apo- A, E

IDL: Apo- E



**LDL**



**ApoB**

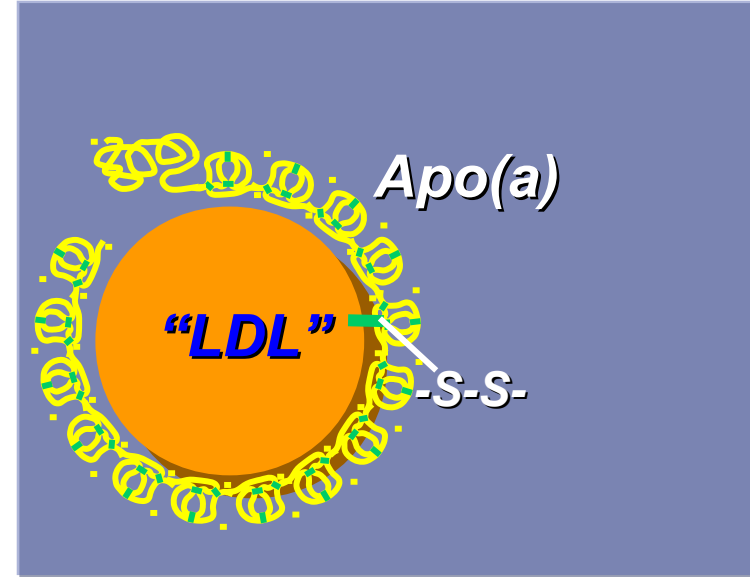
**Riscul majorat al aterogenității**

**Actualmente este cunoscută apoproteina (a), care intră în componența LDL.**

**Posedă aterogenitate marcată.**

**Riscul cardiovascular crește cu 20-30%.**

- 1. Ușor este oxidată și capturată de macrofage.**
- 2. Numărul receptorilor ficatului către LDL-Apo(a) este redus.**
- 3. LDL-Apo(a) posedă efect protrombotic manifest.**



**Apo- A - activatorul **lecitin-colesterol-aciltransferazei** (LCAT, 1962), care esterifică colesterolul (grupa carboxilă) cu acizii grași (grupa hidroxilă) – **cromozomul 16**.**

**Este sintetizată în ficat. Nivelul circulant - 6 μg/ml.**

**Colesterolul ester pierde solubilitatea → incorporarea în miezul carierului.**

**În plasmă enzima este legată de membrana HDL.**

**LCAT este recunoscut drept un factor anti-aterogen.**

**Reducerea ei în plasmă indică asupra riscului formării plăcii aterogene și evenimentelor cardiovasculare fatale (IMA, AVC).**

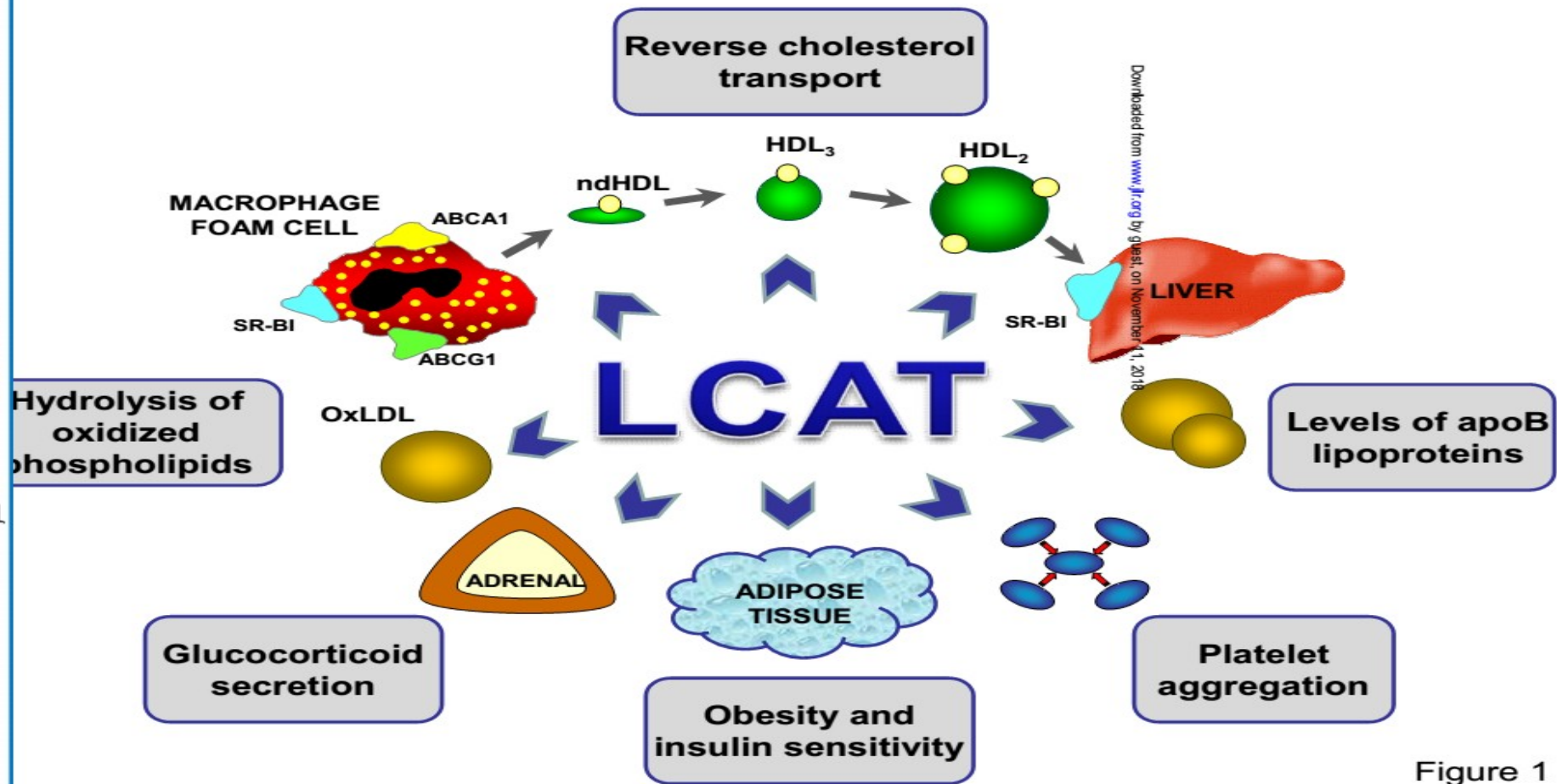


Figure 1

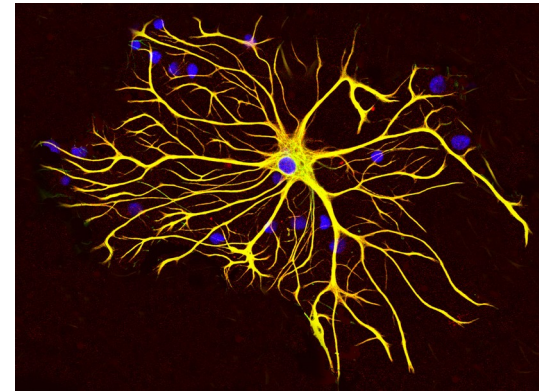
**Apo E-4 este un factor de risc pentru boala Alzheimer.**

(În creier **Apo-E4** este sintetizată de astrocite).

Expresia este controlată de cromozomul 19 în contiguitate cu Apo C1 și Apo CII.

Creșterea expresiei Apo-E4 se asociază cu activarea apoptozei neuronilor și astrocitelor.

**Plasticitatea sinaptică este afectată.**





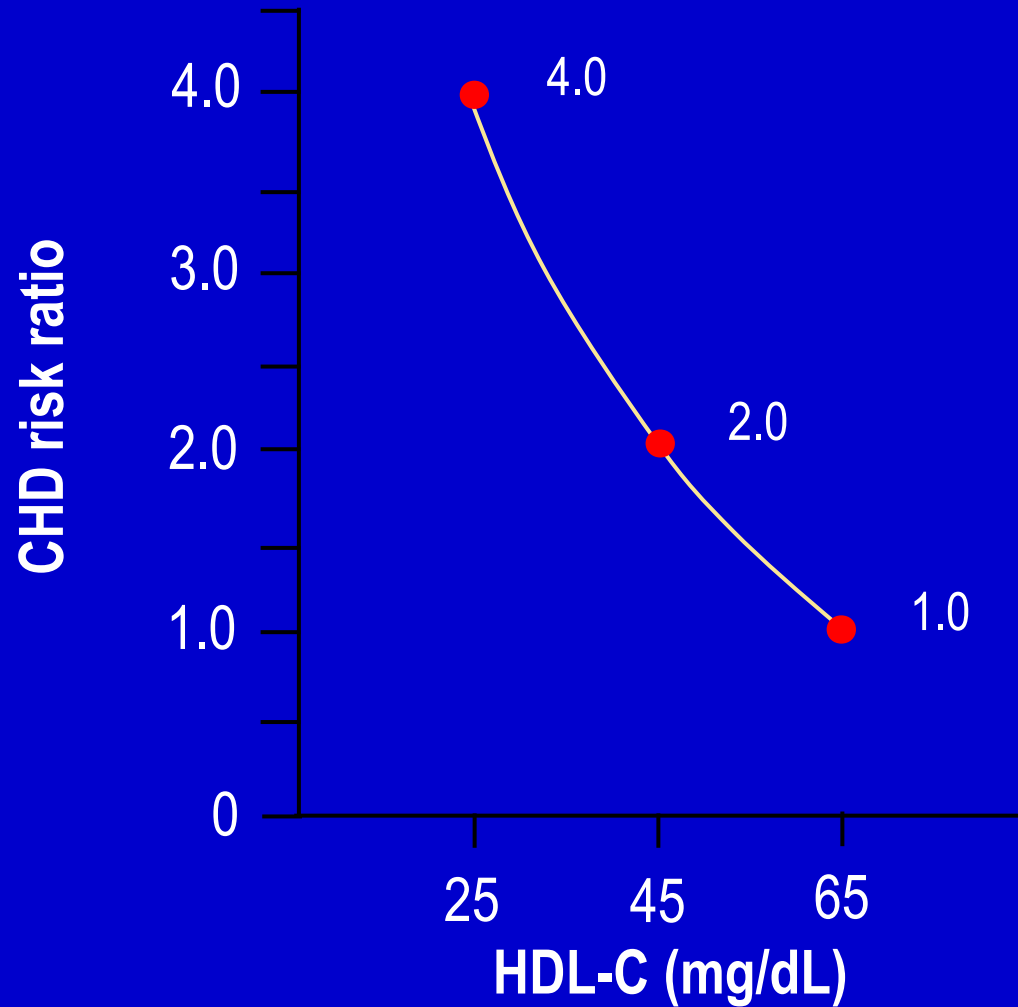
**Apo- C - activatorul lipoproteinlipazei**

**Apo- C - stimulează expresia MCP-1  
(proteina chemoattractantă a monocitelor).**

**Astfel, carierul principal al trigliceridelor (VLDL) care  
expresează abundant Apo-C poate induce activarea  
inflamației sistemice.**

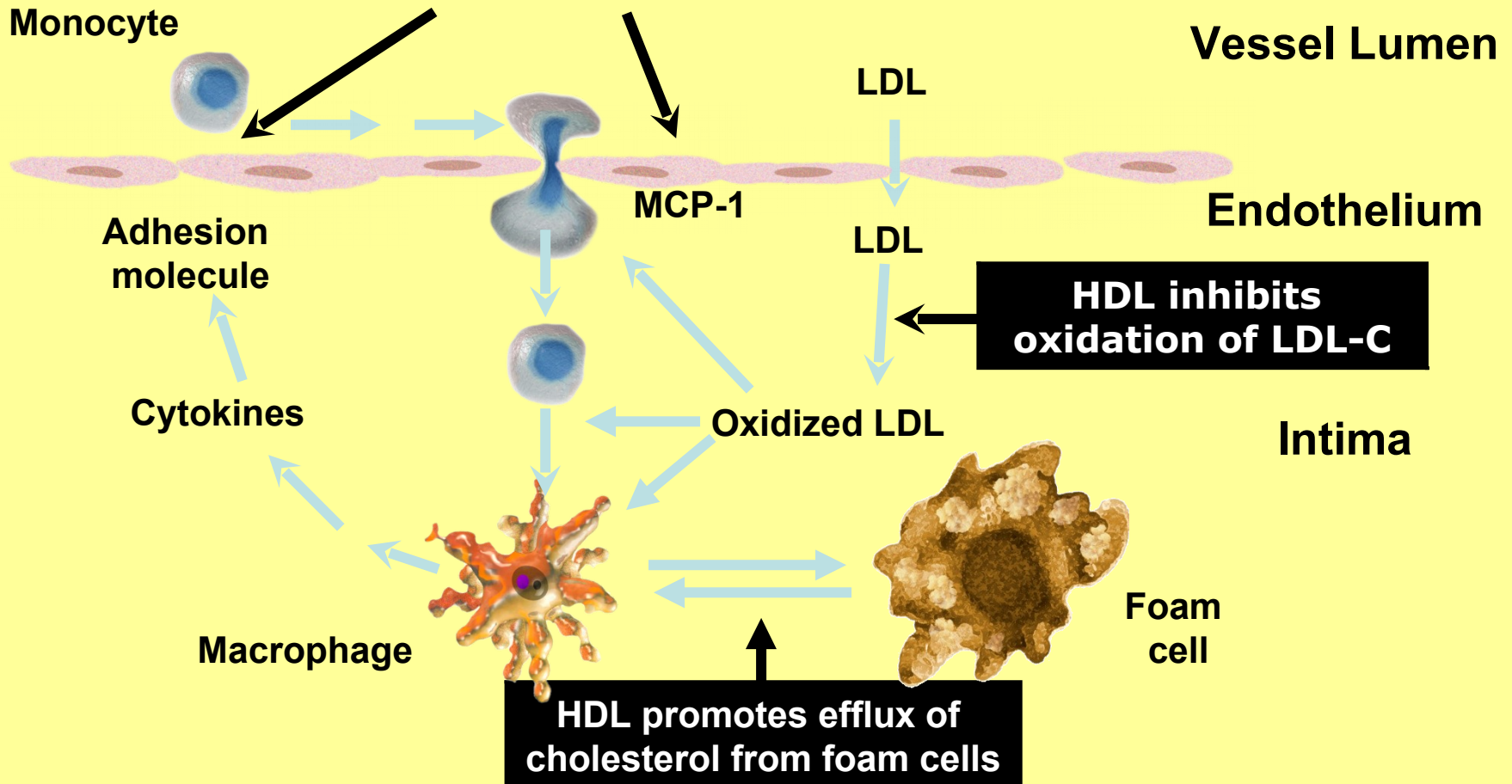
**APO-E1 ESTE RECEPTORUL HDL IMPORTANT ÎN CAPTURAREA  
COLESTEROLULUI DIN CELULELE SPUMOASE.**

# *The Framingham Heart Study*



# Anti-atherogenitatea HDL

**HDL inhibits expression of endothelial cell adhesion molecules and MCP-1**



MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1

Adapted from Barter PJ et al. *Circ Res.* 2004;95:764-772.

# HOMEOSTAZIA CANTITATIVĂ A LIPIDEMIEI

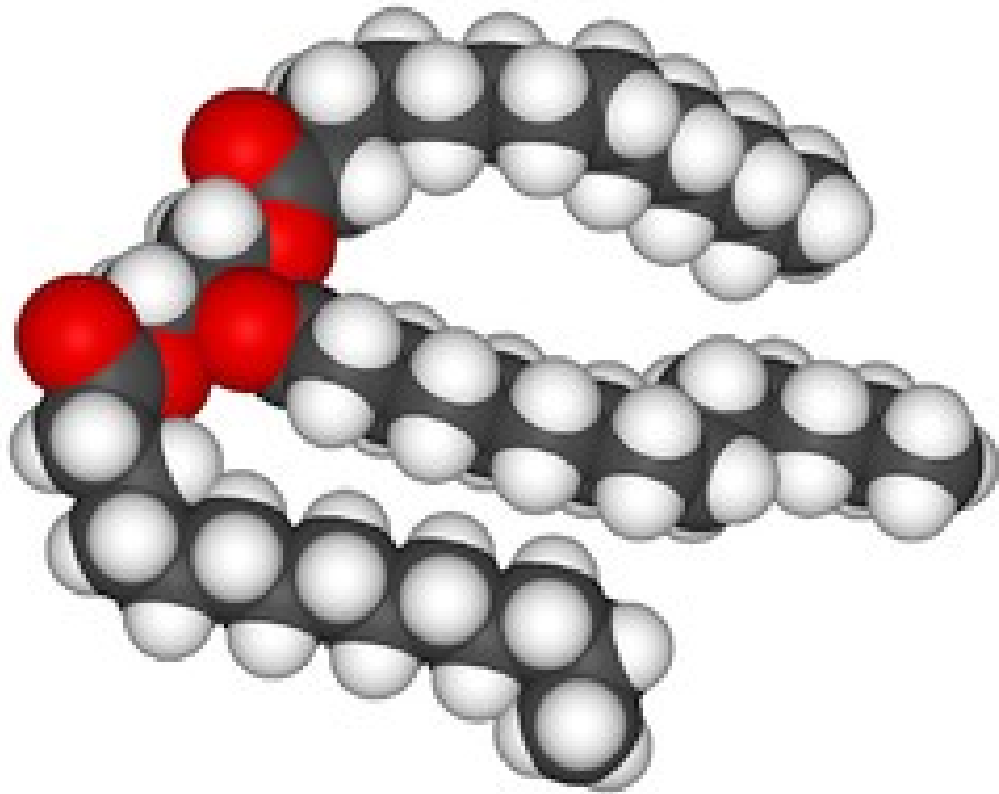
- Conținutul total de substanțe lipidice în sânge – **normolipidemia** – 0,4 – 0,8%
- depășirea normei lipidemiei sau deviațiile spectrului lipidic -  
**hiperlipidemia**

# Particularitatea metabolismului lipidelor: tendința activă de depunere

## **Paterne patologice:**

1. Obezitate. Hipertrofia exagerată a adipocitelor.
2. Inaniție lipidică. Epuizarea rezervelor lipidice, inclusiv din organele viscerale.
3. DISTROFII lipidice și LIPIDOZE, care au caracter dobândit sau ereditar.  
**Important:** țesuturile cu depuneri lipidice sunt alterate.
4. LIPOMATOZE – depuneri asociate de proces neoplastic.

- ▶ **Un exemplu de lipidoză – sfingolipidoza.**
- **Sfingolipide – lipide importante, în special, în creier.**
- **Declinul sfingomielinazei (enzima de scindare) – acumulare excesivă.**
- **Se dezvoltă afecțiuni mentale serioase. Encefalopatie. La copii - retard mental și risc de deces.**
- **La maturi, în boala Nima-Pick sfingomielina se acumulează în splină și ficat.**



**Trigliceridele – esteri ai glicerolului cu acizi grași.**

● - Oxigen

● - Carbon

**Alb- Hidrogen.**

**Trigliceridele** se acumulează în țesutul adipos, unde în cadrul lipolizei scindarea lor rezultă în eliberarea acizilor grași. Traficul acizilor grași liberi este oportun pentru toate celulele în scop energetic și plastic.

- **Hormonii lipolitici**

- ❖ Somatotropina
- ❖ Cateholaminele
- ❖ Tiroxina
- ❖ Glucocorticoizii
- ❖ Glucagonul
- ❖ Steroizii sexuali
- ❖ ACTH



# TRANSPORTUL LIPIDELOR

- 1. Lipidele exogene, fosfolipidele, colesterolul:  
în componența chilomicronilor.**
- 2. Lipidele endogene, fosfolipidele, colesterolul:  
în componența lipoproteinelor VLDL, LDL.**
- 3. Colesterolul:**  
spre organe - în componența VLDL și LDL;  
de la organe spre ficat – lipoproteinele HDL.
- 4. Acizii grași neesterificați din adipocite:  
în asociație cu albuminele plasmei.**

## **1. Chilomicronii** ( $\rho=0,960$ g/ml)

Prezintă în fond picături de grăsime ( $d:100-500$  nm).

Trigliceride – **86%**.

Fosfolipide – 7%.

Colesterol – 1%.

## **2. VLDL** sau pre- $\beta$ -lipoproteine ( $\rho=1,006-1,019$ g/ml).

Trigliceride – **60%**.

Colesterol – 15%.

Fosfolipide – 16%.

Proteine cu  $d=30-80$  nm  $\approx 5\%$ .

**3. LDL sau  $\beta$ -lipoproteine** ( $\rho=0,019-1,063$  g/ml)

Cholesteol – **45%**.

Fosfolipide – 22%.

Trigliceride – 10%.

Proteine (20-25%) cu  $d \approx 20$  nm.

**4. HDL sau  $\alpha$ -lipoproteine** ( $\rho=1,063-1,21$  g/ml).

Cholesteol – **25%**.

Fosfolipide – 25%.

Trigliceride – 4%.

Proteine (15%) cu  $d \approx 15$  nm.

**5. VHDL** ( $\rho=1,21$  g/ml).

Acizi grași în asocieră cu albumine.

## Niveluri circulante normale (mg/dl)

	<b>Trigliceride</b>	<b>Total Chol.</b>	<b>HDL-Ch</b>	<b>TC/HDL-C</b>
<b>Femei</b>	<b>80</b>	<b>190</b>	<b>55</b>	<b>3.5</b>
<b>Bărbați</b>	<b>120</b>	<b>200</b>	<b>43</b>	<b>4.7</b>

# Paterne patologice



Primar  
(congenital)



Secundar  
(dobândit)

- Dislipidemia – modificarea compoziției și cantității diferitor lipide circulante

## **Dislipidemiile primare (congenitale)**

- Hipertrigliceridemia familială (exogenă)**
- Hipercolesterolemia familială**
- Disbetalipoproteinemie familială**
- Hiper-prebetalipoproteinemie familială**
- Hipertrigliceridemia combinată  
(exogenă și endogenă)**

## **Dislipidemiile secundare (achiziționate):**

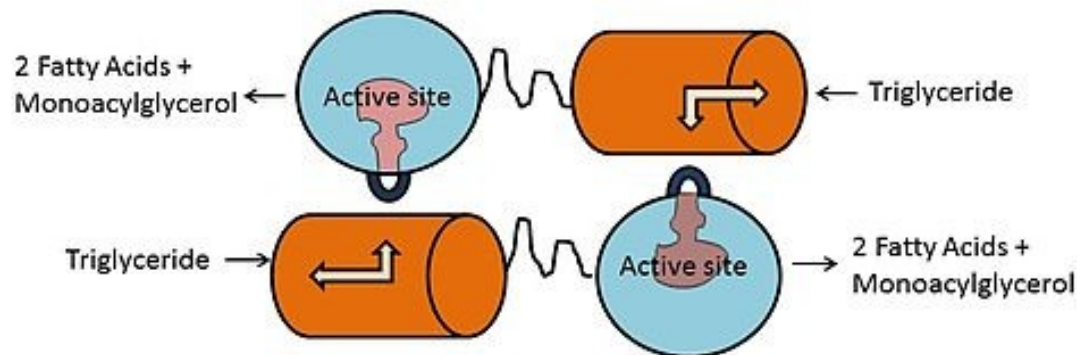
- 1. Tip I (hipertrigliceridemia) – LE sistemic**
- 2. Tip IIa hiperbetalipoproteinemia – afecțiuni hepatice, hipotiroidism**
- 3. Tip IIb – sindromul nefrotic, Boala Cushing**
- 4. Tip III – gamapatia monoclonală**
- 5. Tip IV – diabet zaharat, alcoolism, contraceptivele orale.**

### **Consecințele finale ale hiperlipidemiei:**

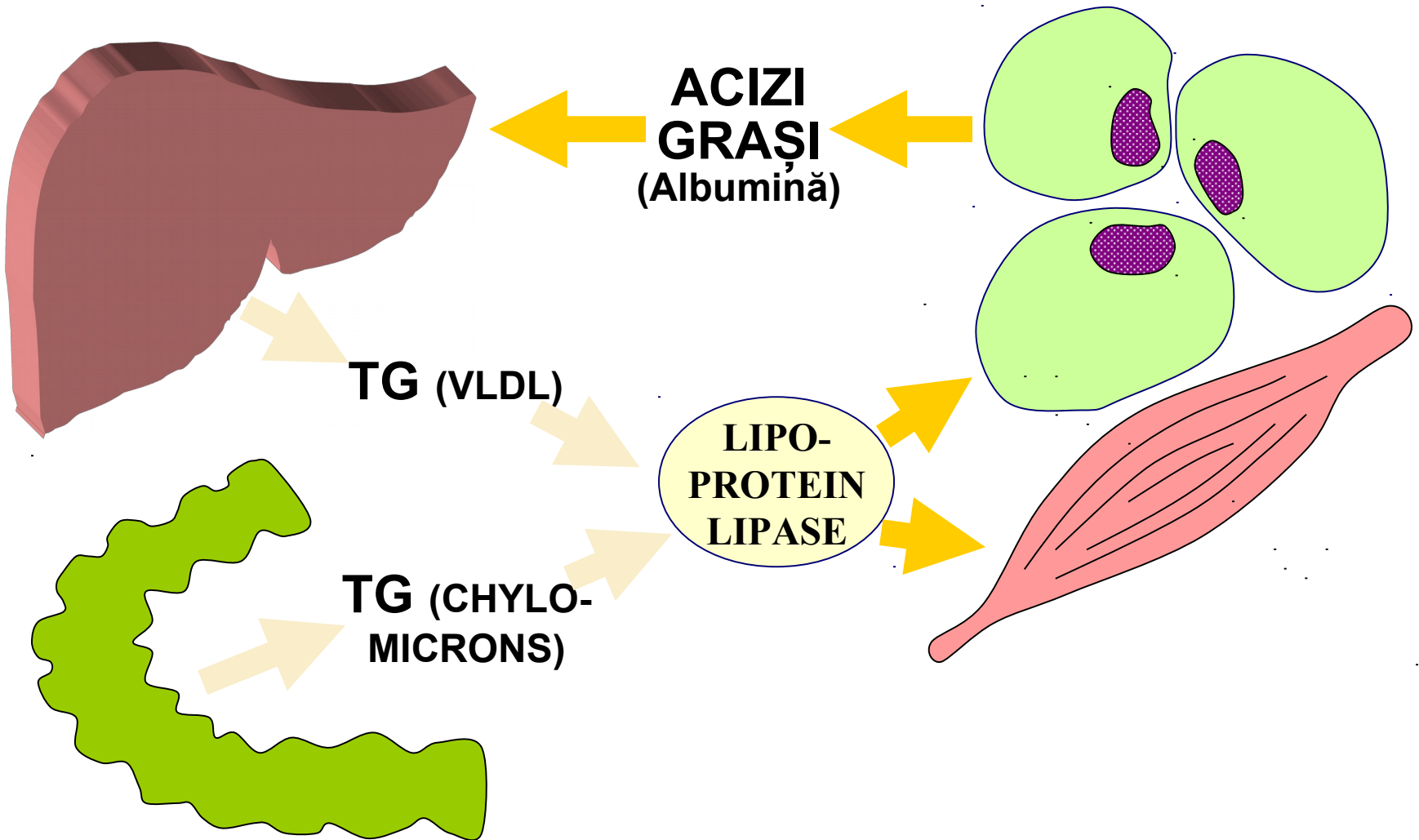
**Obezitate. Infiltrația grasă a organelor.**

**Hipercolesteroemia – ateromatoză.**

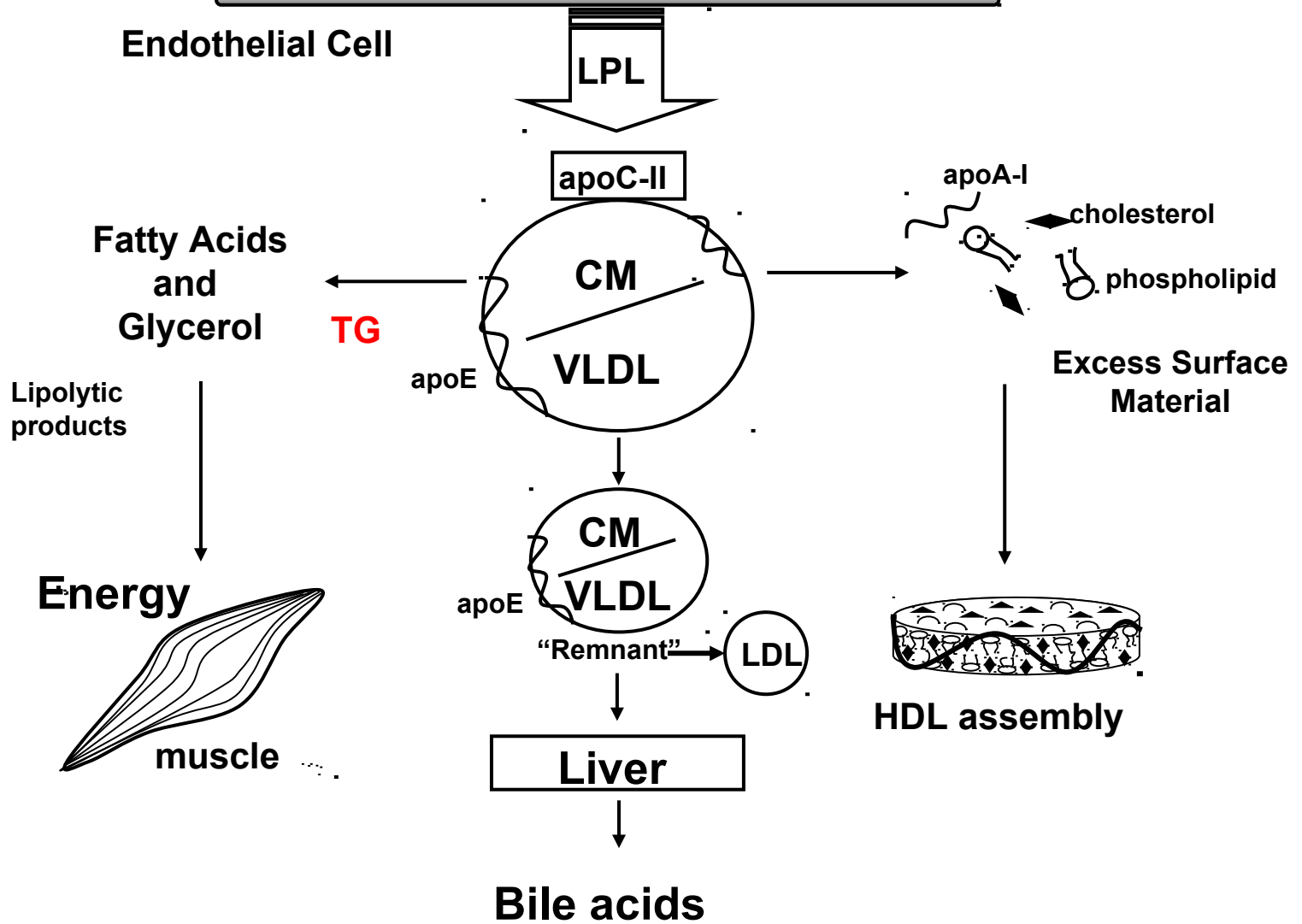
**Hiperlipoproteinemie primară - tipul I**  
**Hiperchilomicronemie (CH)** (hiperlipidemie exogenă) – deficit genetic determinat al lipoproteinlipazei sintetizată extrahepatic (pancreatică, endotelială). **Lipoproteinlipaza** – enzimă ce hidrolizează trigliceridele din componența VLDL și CH în 2 molecule de acizi grași și 1 monoglicerol.







# Lipoprotein Lipase (LPL)



**TG = triglyceride**

# Hiperlipoproteinemie primară - tipul I

## Hiperchilomicronemie (CH)

- În sânge multe trigliceride și chilomicroni.
- Xantamatoză (depunerea lipidelor în piele), hepato-splenomegalie.
- Riscul aterosclerozei este mic.

# Hiperlipoproteinemie primară - tipul IIa

**Creșterea colesterolului LDL.**

**Defect genetic al receptorului către LDL.**

- Hipercolesterolemie și hiper- $\beta$ -lipoproteinemie.
- Trigliceridele nu sunt crescute.
- **Hazard:** ateroscleroză, infarct miocardic acut și accident vascular cerebral la vârsta tânără.
- Constituie 3-11% din toate cazurile de hiperlipoproteinemie.

# Hiperlipoproteinemie primară - tipul IIb

## Hiperlipidemie combinată:

- În sânge crește colesterolul-LDL și trigliceridele-VLDL.
- Xantomatoze și afecțiuni cardiovasculare.
- Poate fi periclitată toleranța la glucoză.
- Constituie circa 40% din toate cazurile de hiperlipoproteinemie.

# Hiperlipoproteinemie primară - tipul III

## Dis- $\beta$ -lipoproteinemia: afectarea conversiei VLDL în LDL și apariția lipoproteinelor anormale.

- Crește concentrația pre- $\beta$ -lipoproteinelor, colesterolului și trigliceridelor.
- Maladia se manifestă în copilărie.
- Ateroscleroză precoce, cardiopatie ischemică, alterarea vaselor membrelor inferioare, obezitate.
- Constituie circa 1—8% din toate cazurile de hiperlipoproteinemie.

# Hiperlipoproteinemie primară - tipul IV

## Hiperlipidemie endogenă

Creșterea VLDL fără modificarea LDL, chilomicronilor și colesterolului.

- Hipertrigliceridemie.
- Hepatomegalie (sinteza hepatică a lipidelor din glucide), reducerea toleranței la glucoză, diabet, obezitate.
- Constituie 17-37% din toate cazurile de hiperlipoproteinemie.

# Hiperlipoproteinemie primară - tipul V

## **Hiperlipidemie combinată:**

- Crește nivelul VLDL, chilomicronilor și trigliceridelor.
- Vârsta > 20 de ani: obezitate, xanatomatoze, hepatosplenomegalie, toleranță scăzută la glucoză.
- Accelerarea aterosclerozei și a leziunilor coronariene.
- Constituie 10% din toate cazurile de hiperlipoproteinemie.



# DEREGLĂRILE METABOLISMULUI COLESTEROLULUI.

- ▶ **Surplus de colesterol alimentar.**
- ▶ **Sinteza excesivă a colesterolului endogen.**
- ▶ **Dereglarea transportului colesterolului –  
modificarea raportului apoproteinelor  
B-E- (raportul LDL/HDL).**

# DEREGLĂRILE METABOLISMULUI COLESTEROLULUI.

## Dereglarea utilizării colesterolului:

1. **Modificarea receptorilor celulari pentru Apo B,E**
  - **Blocarea lor de către anticorpi**
  - **Glicarea lor (asocierea moleculei de glucoză)**
  - **Alterarea structurală (poate fi genetic determinată)**
2. **Inhibiția lipoproteinlipazei.**
3. **Încorporarea nespecifică a colesterolului în macrofagele rezidente sau derivate de monocite, precum și miocite.**
4. **Infiltrația spațiului interstițial cu colesterol.**

# HIPERCOLESTEROLEMIA

## A. Hipercolesteolemia cu lipoproteine nemodificate

1. **Hipercolesterolemia familială (congenitală)**
2. **Hipercolesterolemia alimentară**

# HIPERCOLESTEROLEMIA

## A. Hipercolesterolemia cu lipoproteine nemodificate

### 3. Instalarea cercului vicios:

hiperlipidemia --- saturația hepatocitelor cu colesterol

--- inhibiția sintezei receptorilor pentru LDL

--- retenția LDL în sânge ► **HIPERCOLESTEROLEMIE.**

### 4. Afecțiuni hepatice:

--- diminuarea captării din sânge a LDL

--- diminuarea sintezei acizilor biliari din colesterol

### 5. Afecțiuni renale:

--- sindromul nefrotic (pierderea HDL și retenția LDL)

## **6. Modificarea receptorilor pentru apoB, apoE de pe hepatocite, endoteliocite:**

**mutații în genele receptorilor  
(cromosomul 19);  
peroxidarea receptorilor;  
glicarea receptorilor;  
acetilarea receptorilor**

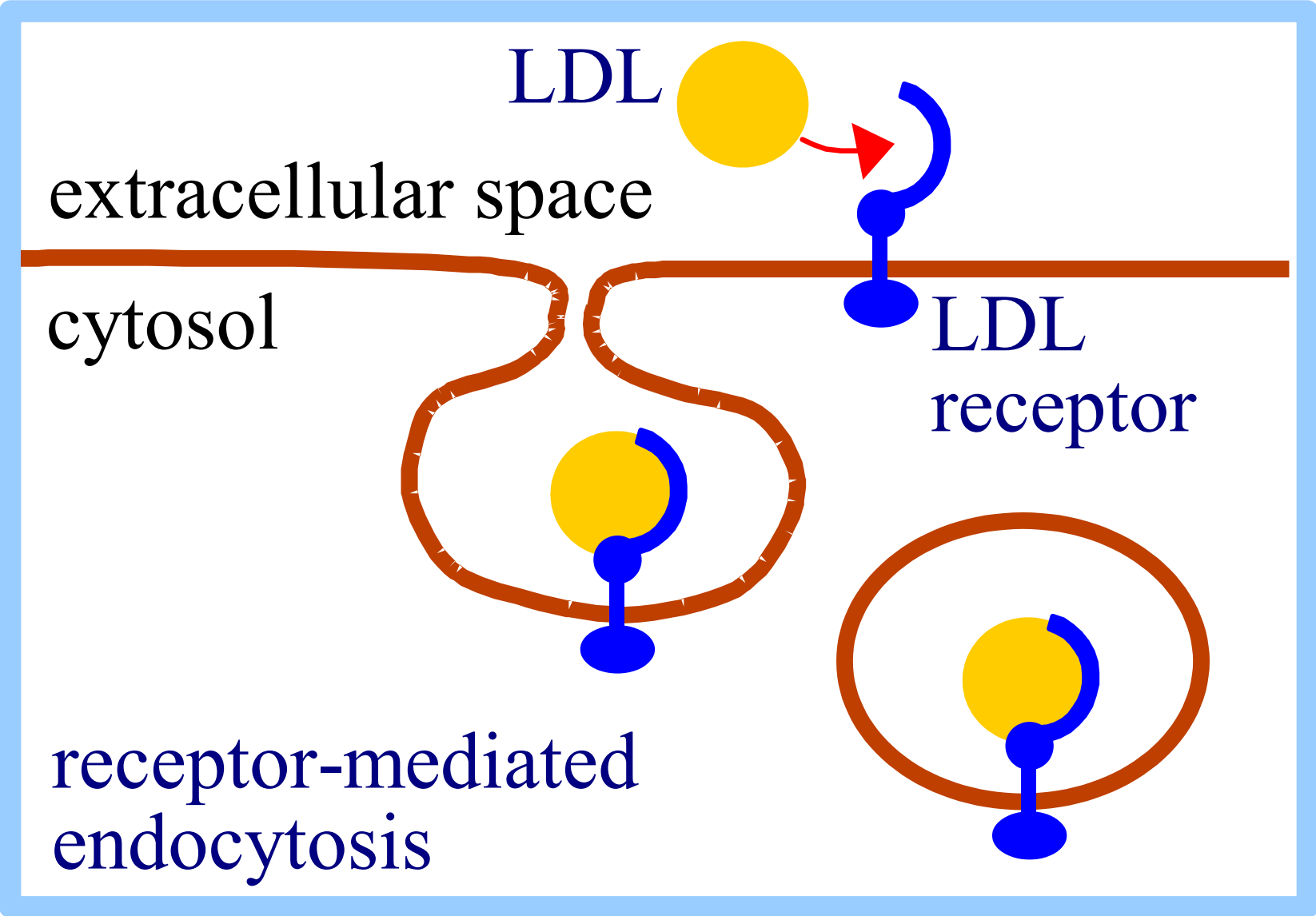
## **7. Procese autoimune:**

**autoanticorpi contra receptorilor  
apoB și apoE.**

Hipercolesterolemia familială ca rezultat al mutației genei cromozomului 19 ce controlează receptorul celulei periferice către LDL.

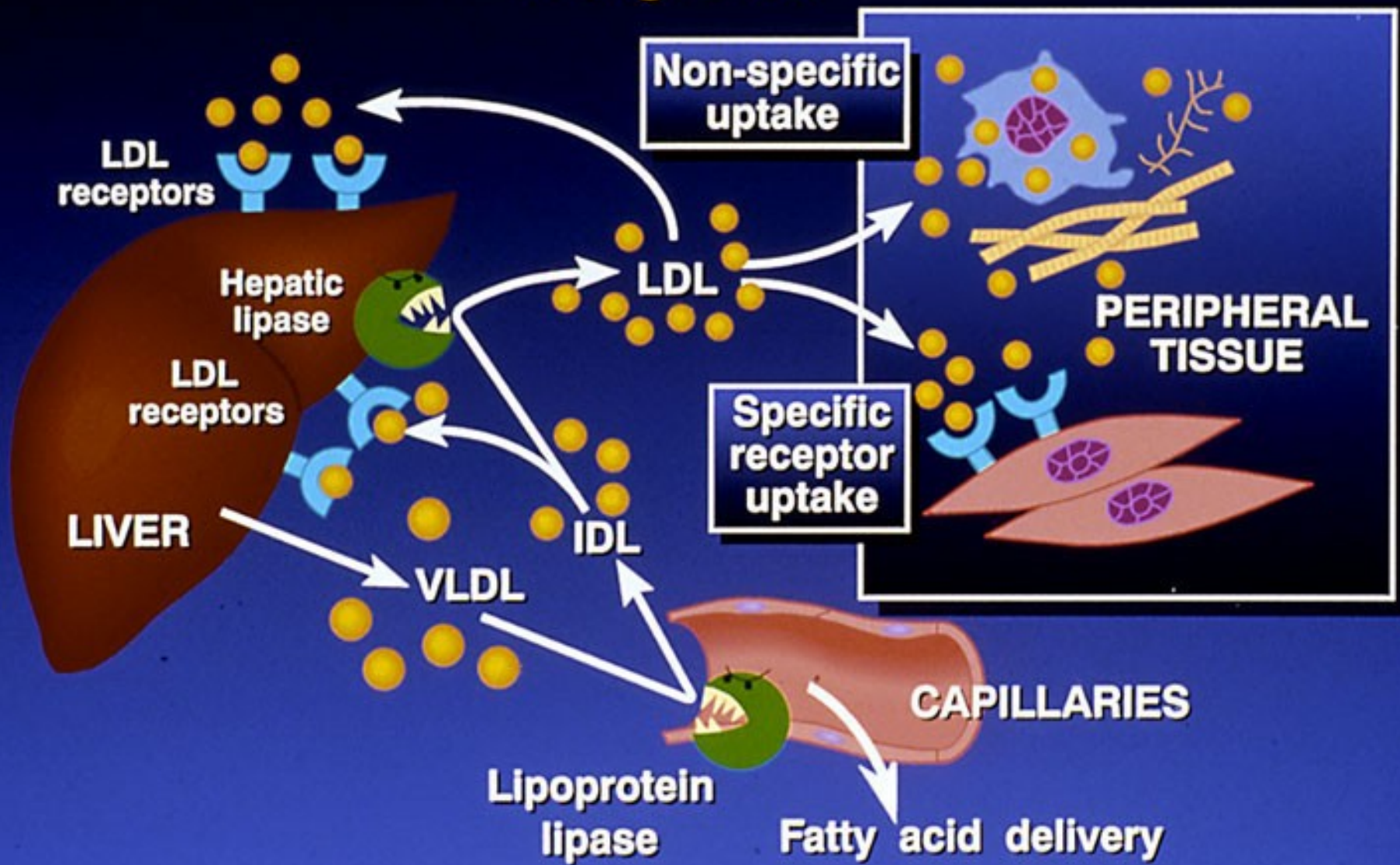
Din cauza afectării utilizării colesterolului de către celule se estimează elevarea lui în sânge și riscul concludent față de ateroscleroză.

Sunt cunoscute circa 1000 de mutații, care sunt grupate în 5 categorii.



# LIPOPROTEIN PATHWAYS

## Endogenous





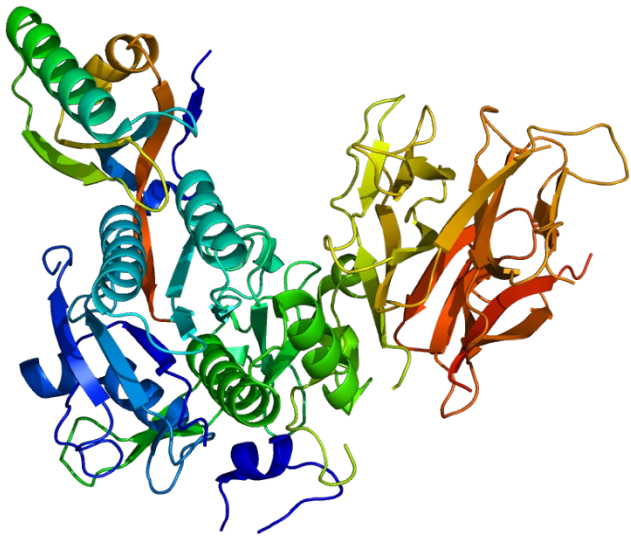
**Mutația zero.** ► Nu se expresează receptorul transmembrantar.

**Reducerea numărului de receptori.** ► Poate fi micșorată expresia doar a segmentului exterior.

**Defectul de cuplare a LDL cu receptorul.** ► Cantitatea receptorilor nu este modificată.

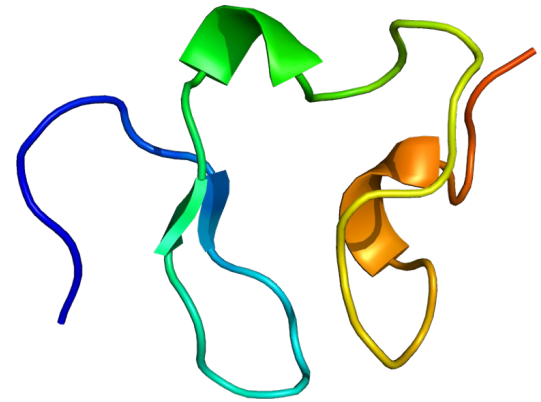
**Defectul de internalizare a receptorului.** ► Nu se realizează segregarea clatrinei.

**Defectul de re-întoarcere a receptorului.** ► Numărul, afinitatea nu sunt periclitate. Este redusă disocierea LDL de receptor și întoarcerea receptorului la suprafața celulei.



**PCSK9** (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) —hidrolază.

→  
Blocaj hepatic

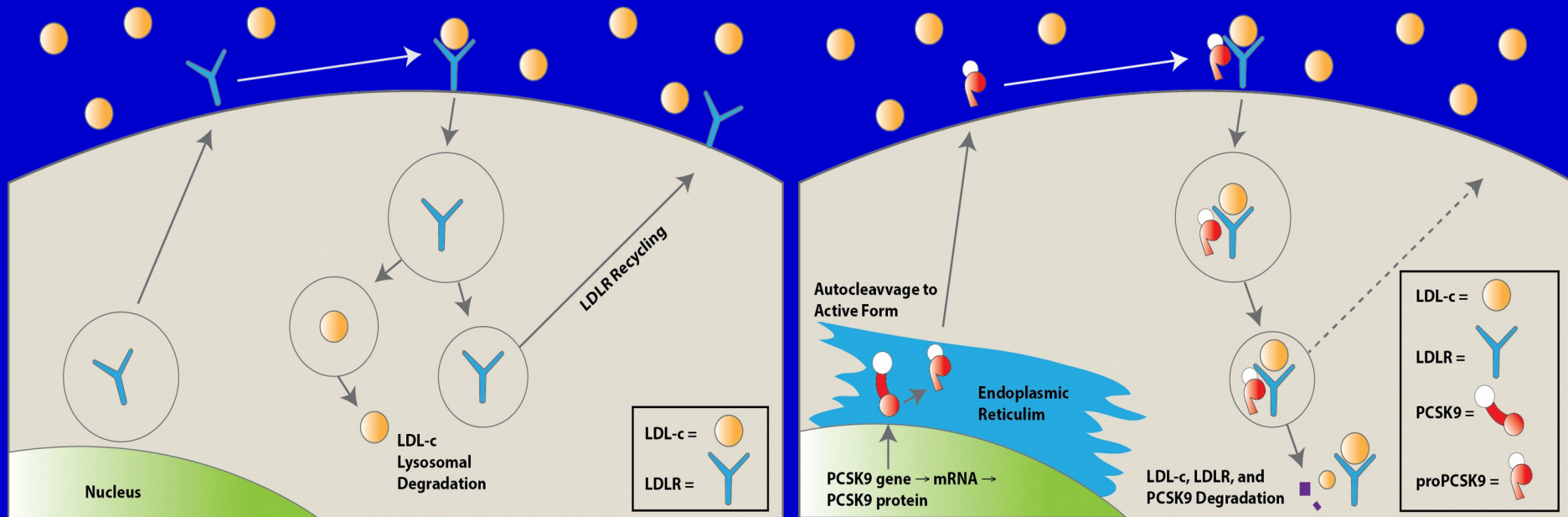


**Receptorul LDL**

Se reduce captarea LDL de către hepatocite și metabolizarea colesterolului, fapt ce induce hipercolesterolemia.

# PCSK9

## LDL Receptor



- Evolocumab (AMG 145),

Un anticorp monoclonal specific contra PCSK9.

Reduce LDL-colesterolul cu până la 65%.

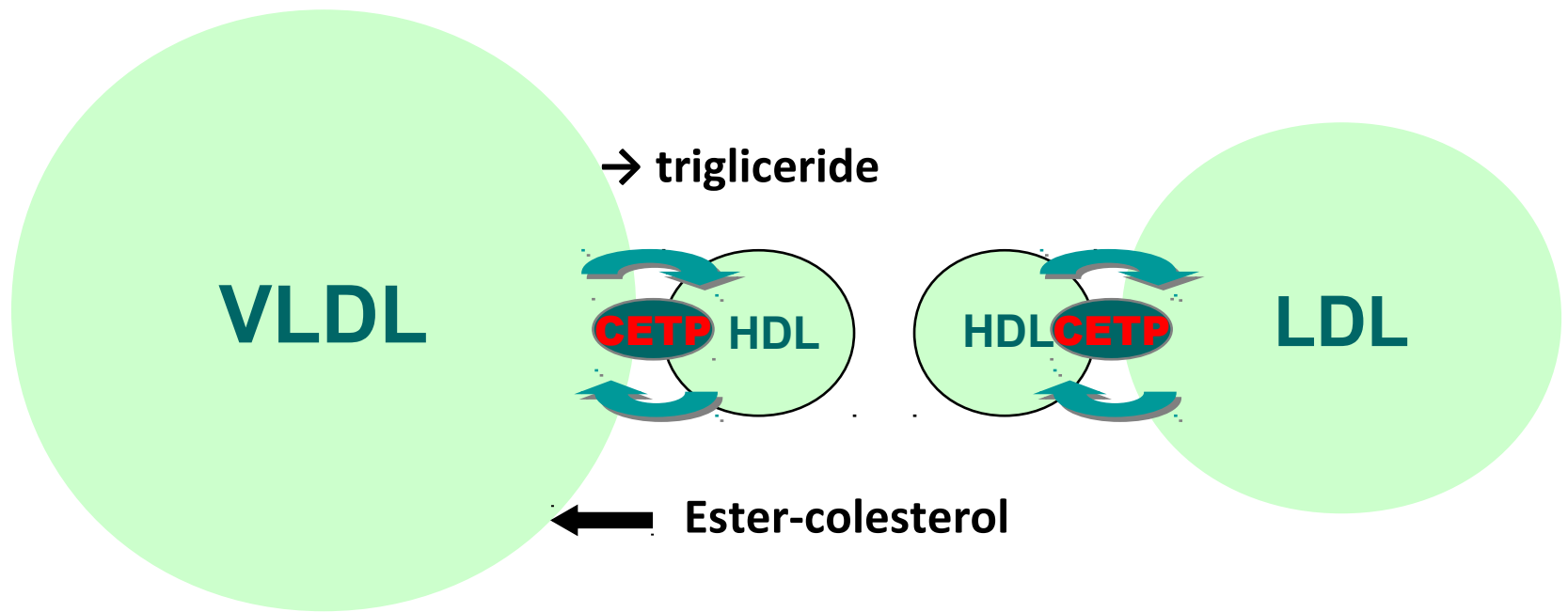
# PATOGENIA ATEROMATOZEI

## Factorii patogenetici principali:

- **↑ Colesterol-LDL și ↓ Colesterol-HDL**
- **INFILTARȚIA INTIMEI CU COLESTEROL**
- **INFILTRAȚIA INTIMEI CU CELULE**
- **INFLAMAȚIA IMUNĂ A INTIMEI**

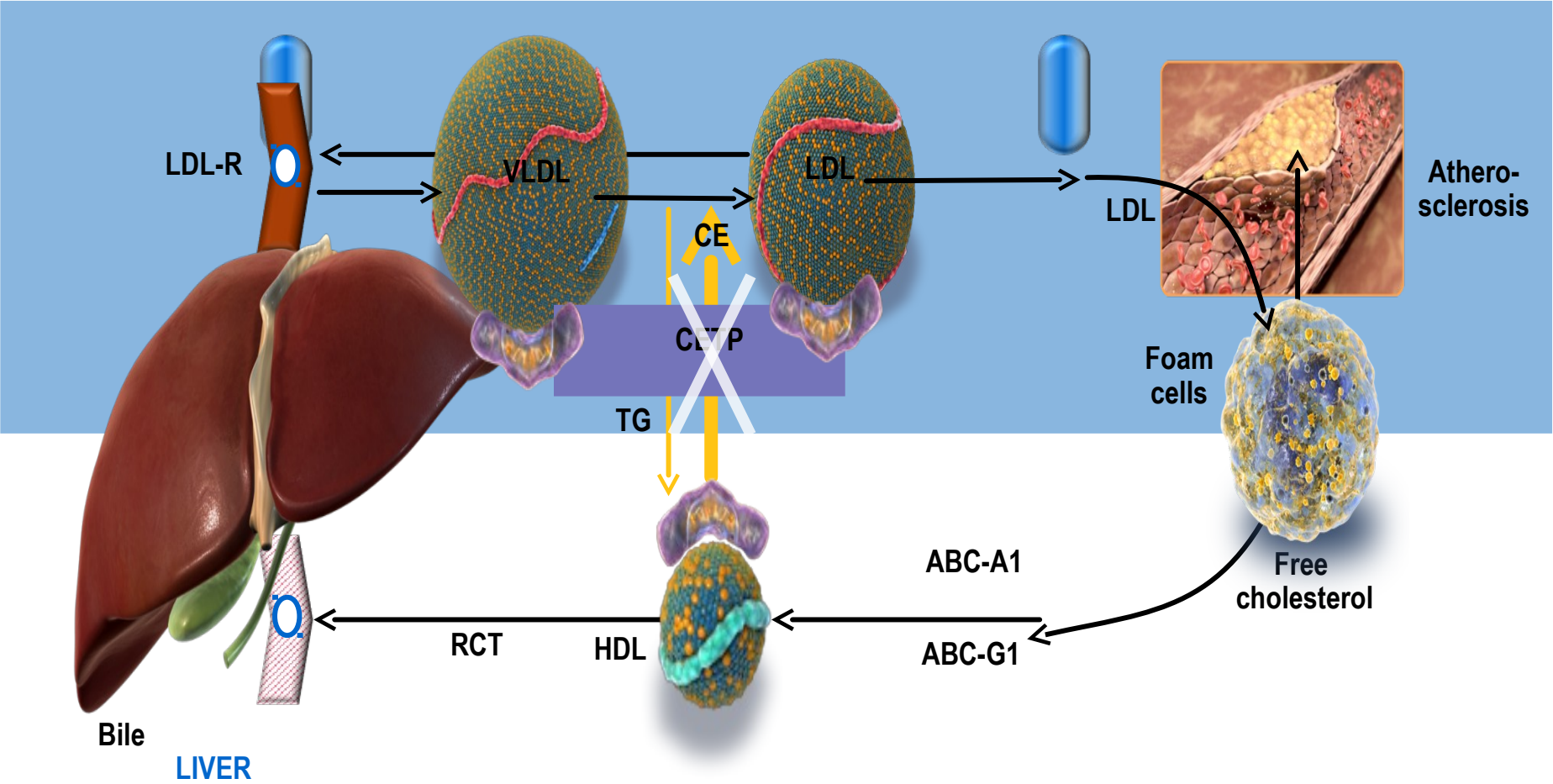
# Coolesterol ester transferaza

Activarea exagerată a CETP poate fi o cauză de creștere a raportului LDL/HDL.



Prin transferul TG către HDL acestea devin mai grele și sunt mai activ metabolizate în ficat. Rezultat: reducerea Col-HDL.

# Rolul CETP în ateroscleroză



## **4 opțiuni de reducere a LDL-colesterolului bazate pe noime patogenetice**

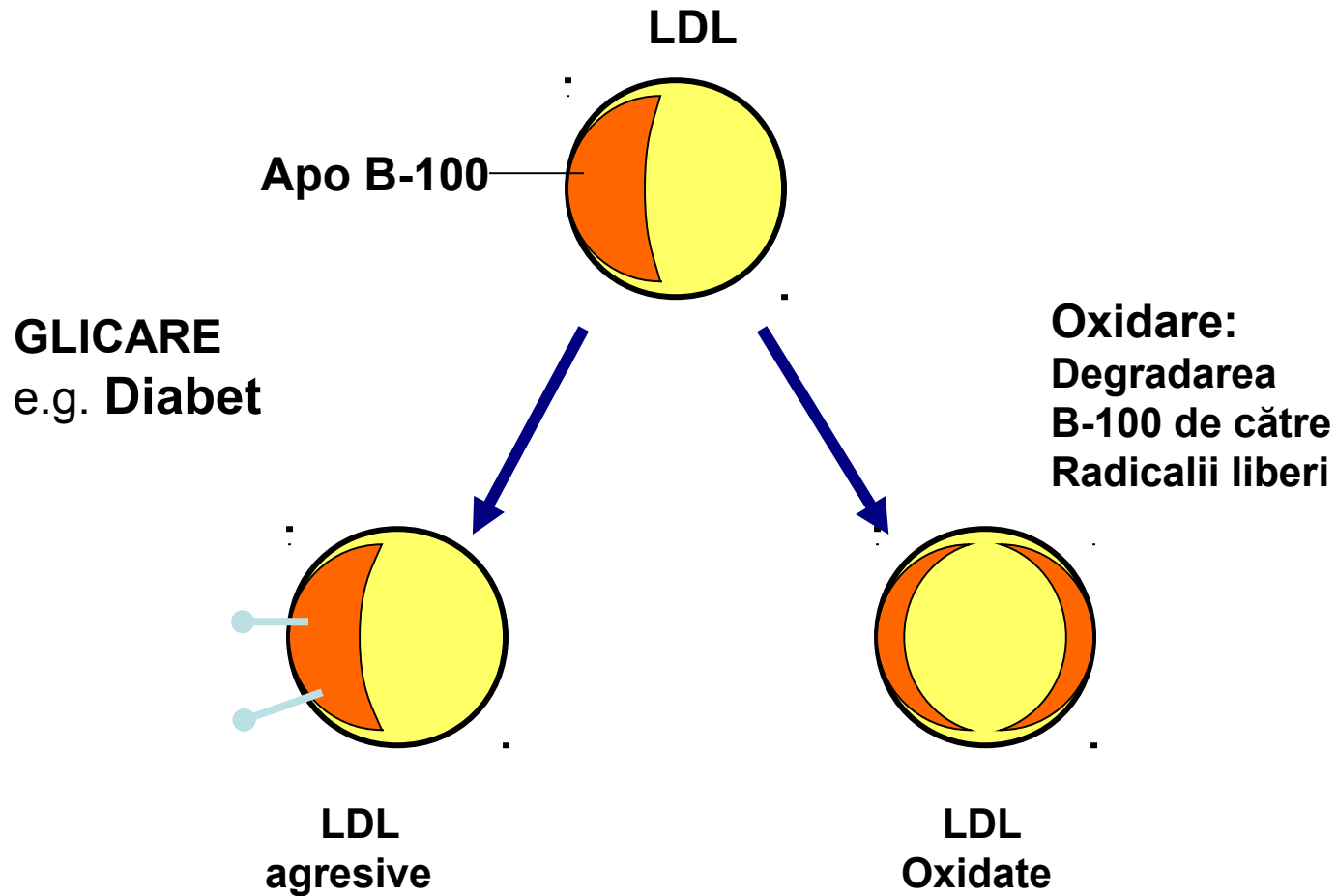
- I. Blocarea sintezei endogene prin statine**
- II. Blocarea CETR**
- III. Blocarea PCSK-9 (evolocumab)**
- IV. Blocarea absorbției grăsimilor exogene**
- V. Blocarea lipoproteinlipazei**
- VI. Activarea LCAT**



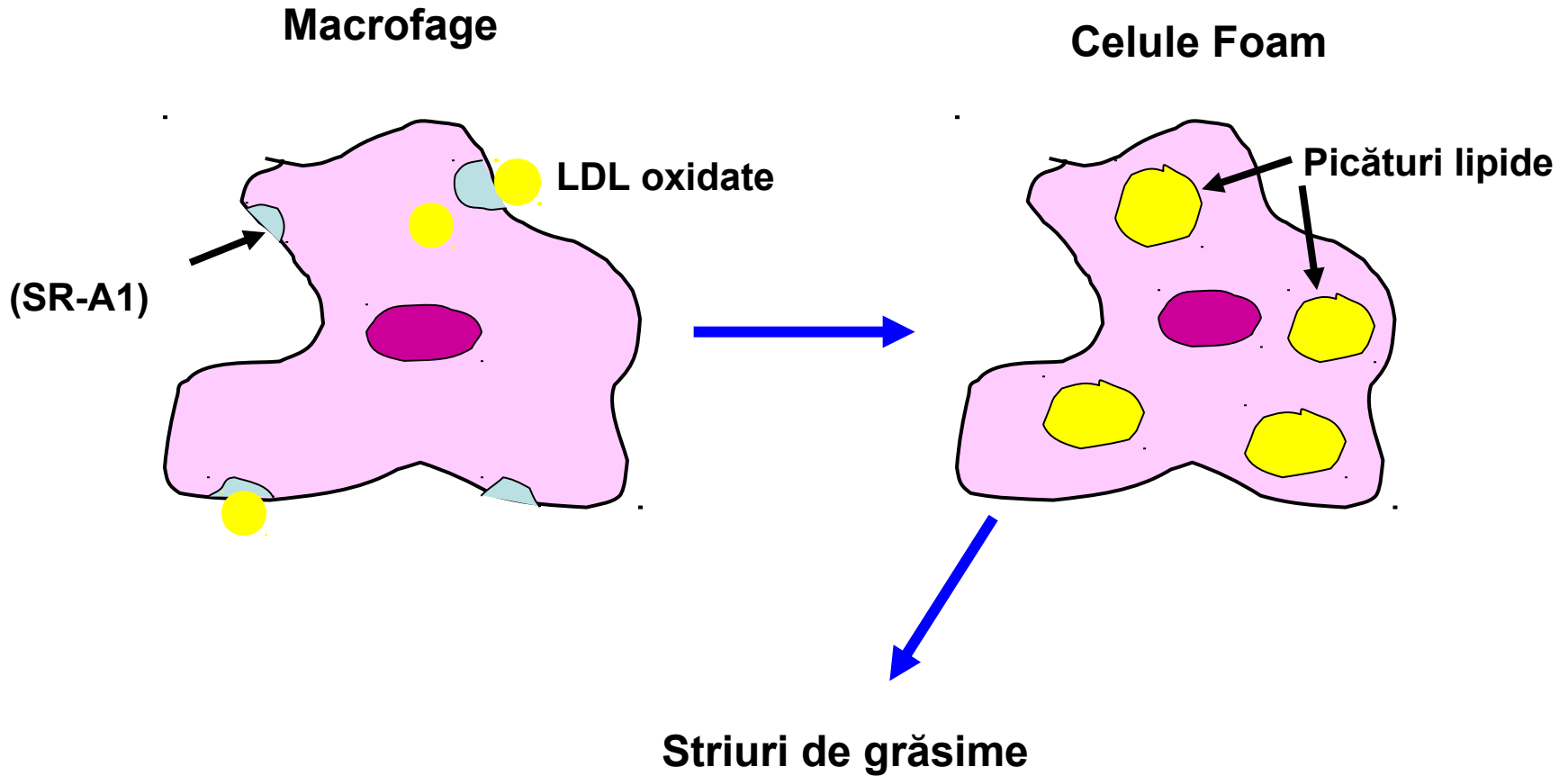
## Metabolismul colesterolului în normocolesterolemie

- **La concentrația normală de LDL în sânge:**
  - ▶ **captarea specifică de liganzii apo- B de pe endoteliocite**
  - **formarea fagozomului (LDL în membrană)**
  - **utilizarea lipidelor și colesterolului în celulă.**
- **La concentrația normală în sânge LDL nu sunt captate de monocite (lipsa liganzilor specifici apo- B).**

# Modificarea LDL



# Receptorii Scavenger (de captare) SR-A1: Clearance-ul LDL de către macrofage



# Cleveland Clinic



# Concentrația excesivă de LDL în sânge:

## ENDOTELIOCIT:

- ☐ **captarea** nespecifică a colesterolului prin adsorbție
- ☐ **oxidarea** LDL și transformarea în LDL moderat modificate (mmLDL)
- ☐ **mmLDL** se deplasează din endoteliocit în intima vasului → **depunerea** mmLDL în intima vasului.

Peroxidarea, glicarea, acetilarea mmLDL și transformarea în LDL esențial modificate (**mLDL**).

## MONOCIT:

- ☐ Captarea nespecifică a LDL prin receptorii scavengeri.
- ☐ Formarea predecesorilor **celulelor spumoase monocitare**.

## B. Hipercolesterolemia cu lipoproteine modificate

1. modificarea **genotipică** a lipoproteinelor cu sinteza de **LP(a) – lipoproteine superaterogene**:
  - LP(a) face complecși** cu fibrina, colagenul, elastina, fibronectina ---
  - imbibiția, edemul, dezorganizarea** matricei interceulare ---
  - ceșterea permeabilității**, imbibitiția cu colesterol;
2. modificarea fenotipică - **mutații** și sinteza de ApoB, ApoE anormale ---
3. **Peroxidarea, acetilarea, glicozilarea** apoproteinelor Apo B și E genetic normale și transformarea acestora în mLDL

## Modificările metabolismului mLDL

- mLDL nu sunt captate de **receptorii specifici** apo- B,E de pe endoteliocite și hepatocite ---
- captarea nespecifică a mLDL de către **endoteliocite** și translocarea (transcitoza) directă în **intima vasului**.
- captarea nespecifică a mLDL de către **monocite** cu formarea predecesorilor **celulelor spumoase monocitare**.
- Imunizarea cu mLDL --- copmplecși imuni mLDL+anticorpi+complement --- fagocitarea de macrofagi --- formarea predecesorilor **celulelor spumoase monocitare**
- Consecința: **formarea nucleului lipidic al ateromului**

# Rolul monocitelor îmbibate cu colesterol

- **Monocitele imbibate cu colesterol ---**
  - adeziunea la endoteliul vascular ---**
  - migrarea în intima vasului (celule spumoase monocitare) ---**
  - activarea macrofagilor ---**
  - sinterza de citokine: IL, TNF, factori de creștere, molecule de adeziune, mitogene, chemokine---**
  - activarea miocitelor ---**
  - imigrarea miocitrlor vasculare din media în intimă ---**
  - proliferarea miocitelor imigrate în intimă (miom vascular)---**
  - adsorbția colesterolului ---**
  - celule spumoase miocitare;**
    - Activarea endoteliocitelor --- expresia moleculelor de adeziune ---**
    - aderarea monocitelor, limfocitelor ---**
    - imigrarea în intima vasului**
    - Inflamația intimei**

Consecințele finale: **formarea nucleului lipidic și capsulei ateromului**



## D. Rolul modificării endoteliului

### Cauzele transportului transendotelial al LDL în intima vasculară:

- Hipertensiune arterială --- leziuni mecanice ale endoteliului, adeziunea și agregarea trombocitelor
- Turbulențe ale torentului sanguine --- leziuni mecanice ale endoteliului, adeziunea și agregarea trombocitelor
- Dereglări reologice --- adeziunea și agregarea trombocitelor --- trombogeneza
- Trombopenza
- Fumatul (leziuni directe ale endoteliului)
- Immunopatologii --- vasculite alergice
- Hipoxie --- leziuni hipoxice ale endoteliului
- Viruși, bacterii endotoxine --- leziuni infecțioase
- Patogenia: leziunea endoteliului --- creșterea permeabilității endoteliului
- --- imbibiția cu LDL (cholesterol)

## IV. INFLAMAȚIA INTIMEI VASCULARE

### Patogenia:

- Activarea endoteliocitelor --- expresia E-selectinelor, ICAM, V(vascular)CAM, PE(plachetară, endotelială) --- adeziunea și imigrarea în intimă a monocitelor, limfocitelor
- Activarea macrofagelor --- secreția citokinelor: IL1, TNF, factorii de creștere, factorul activării trombocitelor, chemokine --- imigrarea celulelor sanguine, proliferarea celulelor locale (macrofagi)
- Activarea trombocitelor --- agregarea trombocitelor --- trombogeneză – acumularea fibrinei

# IV. INFLAMAȚIA INTIMEI VASCULARE

## Patogenia:

Activarea miocitelor: imigrarea în intimă - proliferarea (“miom vascular”) obliterarea vasului – dereglări hemodinamice — sinteza de collagen – fibre elastice – glucozoaminoglicane

- Activarea fibroblaștilor: sinteza de collagen – fibre elastice - glucozoaminoglicane
- Activarea dendrocitelor: reacție imună tip celular
- Activarea B limfocitelor: reacție imună tip umoral

## Consecințele finale:

- inflamație imună locală --- formarea capsulei fibroase a ateromului constituită din celulele mezenchimale și fibre.

## **SCHEMA GENERALĂ A PATOGENIEI ATEROMATOZEI:**

- **Hipercolesterolemia (LDL).**
- **Formarea predecesorilor celulelor spumoase monocitare în sânge și infiltrația intimei vasului cu colesterol și celule spumoase monocitare.**
- **Mobilizarea miocitelor vasculare.**
- **Mobilizarea celulelor inflamatoare: macrofage, limfocite**
- **Inflamația intimei vasculare**
- **Nucleul lipidic al ateromului**
- **Capsula ateromului**

**A T E R O M**

## **PATODINAMICA GENERALĂ A ATEROSCLEROZEI:**

- **Ateroscleroza tip I → În intima vasului sunt prezente celule spumoase solitare.**
- **Ateroscleroza tip II → Striuri lipidice – lipide intracelulare, celule spumoase macrofagale și miocitare**
- **Ateroscleroza tip III → Strii lipidice – lipide intracelulare, celule spumoase macrofagale și miocitare, în plus – lipide extracelulare**

## **PATODINAMICA GENERALĂ A ATEROSCLEROZEI:**

- **Ateroscleroza tip IV. Aterom format (nucleul lipidic al ateromului).**
- **Ateroscleroza tip V. Fibroaterom- nucleul înconjurat de capsula fibroasă.**
- **Ateroscleroza tip VI. Leziunile ateromului: tromboza intramurală, hemoragie intramurală, defecte ale capsulei.**