**DEZECHILIBRUL METABOLIC**

Metabolismul este procesul organizat prin care substanțele nutritive precum carbohidrații, grăsimile și proteinele sunt descompuse, transformate și convertite în energie în interiorul celulelor. Procesul de metabolism este unic prin faptul că permite eliberarea continuă de energie și îmbină această energie cu funcționarea fiziologică. De exemplu, energia utilizată pentru contracția musculară este derivată în mare parte din surse de energie stocate în celulele musculare și apoi eliberate pe măsură ce mușchiul se contractă. Deoarece majoritatea surselor noastre de energie provin din substanțele nutritive ale alimentelor consumate, este importantă capacitatea de a stoca energia și de a controla eliberarea adecvată a acesteia.

**Nutriția.** Ești ceea ce mănânci- este o maximă bine cunoscută. Într-o mare măsură, nutriția determină modul în care arată, simte și acționează o persoană. Nevoia unei alimentații adecvate începe din momentul concepției și continuă pe tot parcursul vieții. Nutriția furnizată de alimente sau suplimente în proporțiile adecvate permite organismului să mențină viața, să crească fizic și intelectual, să se vindece, să își repare țesuturile și să mențină rezistența necesară bunăstării.

*Starea nutrițională* descrie starea corpului raportată la disponibilitatea și utilizarea nutrienților. Nutrienții sunt derivați din tractul digestiv prin ingestia de alimente sau, în unele cazuri, prin adninistrarea acestora în formă de lichide care sunt administrate direct în tractul gastro-intestinal printr-un tub sintetic (adică alimentarea cu sonda). Excepția apare la persoanele ce suferă de boli ale tractului digestive, fiind imposibil pasajul și digestia alimentelor, astfel TGI este ocolit și substanțele nutritive sunt infuzate direct în sistemul circulator. Odată ajunse în corp, substanțele nutritive sunt folosite pentru a genera energie sau ca elemente de bază pentru creșterea și repararea țesuturilor. Atunci când există exces de nutrienți, aceștia sunt frecvent depozitați și vor ufi tilizați ulterioar la necessitate, când substanțele nutritive necesare nu vor fi disponibile.

O dietă adecvată trebuie să îndeplinească cerințele energetice ale organismului și să ofere cantitatea necesară de carbohidrați, proteine ​​(incl. Toți aminoacizii esențiali) și grăsimi (incl. Acizii grași esențiali). Mineralele (inclusiv oligoelementele), vitaminele și cantitățile suficiente de apă sunt, de asemenea, esențiale. Pentru a asigura un pasaj normal, în special la nivelul colonului, dieta trebuie să furnizeze și o cantitate suficientă de fibre (fibre vegetale nedigerabile - celuloză, lignină etc.).

**Cheltuielile totale de energie (TEE-total energy expediture)** sau **rata metabolică totală** constă din *(1) rata metabolică bazală (BMR), (2) costurile energetice ale activității și (3) termogeneza indusă de dietă (DIT).* TEE este egal cu BMR atunci când se măsoară (a) dimineața (b) la 20 de ore după ultima masă, (3) în repaos culcat, (4) la temperatura corpului normală și (5) la o temperatură ambientală confortabilă. BMR variază în funcție de sex, vârstă, dimensiunea corpului și greutate. BMR pentru un adult tânăr este de cca. 7300 kJ / zi (1740 kcal / zi) la bărbați și cca. Cu 20% mai mică la femei.

În timpul activității fizice, TEE depinde de intensitatea lucrului: crește de 1,2 ori pentru poziția șezândă liniștit, de 3,2 ori pentru mersul normal și de 8 ori pentru munca forestieră. Sportivii de top pot performa până la 1600W (= J / s) timp de două ore (de exemplu, într-un maraton), dar TEE-ul lor zilnic este mult mai mic. TEE crește, de asemenea, la diferite tipuri de afecțiuni (de 1,6 ori pentru sepsis, de 2,1 ori pentru arsuri). 1⁰C de febră crește TEE de 1,13 ori.

**Proteinele, grăsimile și carbohidrații sunt cele trei substanțe energetice de bază**

Este necesar un aport adecvat de proteine ​​pentru a menține un echilibru adecvat al azotului, adică echilibrul aportului alimentar și al excreției de azot. Cerința minimă pentru proteine ​​este de 0,5 g / kg masă corporală/ zi (funcțional minim). Aproximativ jumătate din proteinele dietetice ar trebui să fie proteine ​​animale (carne, pește, lapte și ouă) pentru a asigura o cantitate adecvată de aminoacizi esențiali precum *histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, treonină, triptofan și valină* (copiii au nevoie arginină). Conținutul majorității proteinelor vegetale este doar de aproximativ 50% din proteinele animale. Carbohidrații (amidon, zahăr, glicogen) și grăsimile (grăsimi și uleiuri animale și vegetale) asigură cea mai mare parte din necesarul de energie. Ele sunt practic surse de energie care pot fi convertite reciproc. Contribuția energetică a carbohidraților poate scădea la aproximativ 10% (în mod normal 60%) în apariția tulburărilor metabolice. Grăsimile nu sunt esențiale, cu condiția să fie suficient aportul de vitamine liposolubile (vitaminele E, D, K și A) și acizi grași esențiali (acid *linoleic*, linoleic și arahidonic). Aproximativ 25-30% din energia alimentară este furnizată de grăsimi (din care o treime este furnizată ca acizi grași esențiali), deși proporția crește în funcție de necesarul de energie (de exemplu, aproximativ 40% în timpul muncii fizice grele). Dietele occidentale conțin în general prea multă energie (mai multe grăsimi decât carbohidrați) având în vedere nivelul general scăzut de activitate fizică a stilului de viață occidental. Alcoolul conține, de asemenea, energie (aprox. 30 kJ / g = 7,2 kcal / g). Aportul excesiv de energie alimentară duce la creșterea în greutate și obezitate.

Un aport adecvat de minerale (compuși anorganici), în special calciu (800 mg / zi), fier (10-20 mg / zi) și iod (0,15 mg / zi;), este esențial pentru buna funcționare a corpului. Multe oligoelemente (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) sunt, de asemenea, esențiale. Dieta normală oferă cantități suficiente din acestea, dar aportul excesiv are efecte toxice. Vitaminele (A, B1, B2, B6, B12, C, D2, D3, E, H (biotină), K1, K2, acid folic, niacinamidă, acid pantotenic) sunt compuși care joacă un rol vital în metabolism (funcționează de obicei ca coenzime). Cu toate acestea, organismul nu le poate produce (sau cantități suficiente). Un deficit de vitamine (hipovitaminoză) poate duce la afecțiuni specifice, cum ar fi orbul găinii (cecitatea nocturnă) (vit. A), scorbut (vit. C), rahitism (vit. D = calciferol), anemie (vit. B12 = cobalamină; acid folic), și tulburări de coagulare (vit. K). Un aport excesiv de anumite vitamine, cum ar fi vitamina A și D, pe de altă parte, poate fi toxic (hipervitaminoză).

**Anabolism și catabolism. Există două faze ale metabolismului: anabolism și catabolism.**

Anabolismul este faza de stocare metabolică și sinteză a constituenților celulari. Anabolismul nu furnizează energie organismului; necesită energie. Catabolismul implică descompunerea moleculelor complexe în substanțe care pot fi utilizate în producția de energie. Intermediarii chimici pentru anabolism și catabolism sunt numiți metaboliți (de exemplu, acidul lactic este un metabolit format atunci când glucoza este descompusă în absența oxigenului). Atât anabolismul cât și catabolismul sunt catalizate de sistemele enzimatice situate în celulele corpului. Un substrat este o substanță asupra căreia acționează o enzimă. Sistemele enzimatice transformă selectiv substraturile de combustibil în energie celulară și facilitează utilizarea energiei în procesul de asamblare a moleculelor pentru a forma substraturi de energie și forme de stocare a energiei. Deoarece energia corpului nu poate fi stocată ca căldură, procesele oxidative celulare care eliberează energie sunt reacții la temperatură scăzută care transformă componentele alimentelor în energie chimică care poate fi stocată. Organismul transformă carbohidrații, grăsimile și proteinele în compus intermediar, adenozin trifosfat (ATP). ATP se numește moneda energetică a celulei, deoarece aproape toate celulele corpului stochează și folosesc ATP ca sursă de energie. Evenimentele metabolice implicate în formarea ATP permit energiei celulare să fie stocată, utilizată și completată.

**Țesut adipos**. Mai mult de 90% din energia corpului este stocată în țesuturile adipoase ale corpului. Adipocitele sau celulele adipoase apar individual sau în grupuri mici în țesutul conjunctiv slab. În multe părți ale corpului, acestea amortizează organele corpului, cum ar fi rinichii. În plus față de grupurile izolate de celule adipoase, regiuni întregi de țesut adipos sunt dedicate depozitării grăsimilor. În mod colectiv, celulele adipoase constituie un organ corporal mare, care este metabolizat activ în absorbția, sinteza, depozitarea și mobilizarea lipidelor, care sunt principala sursă de stocare a combustibilului pentru organism. Unele țesuturi, cum ar fi celulele hepatice, sunt capabile să stocheze cantități mici de lipide, dar atunci când aceste lipide se acumulează, acestea încep să interfereze cu funcția celulară. Țesutul adipos servește nu numai ca loc de depozitare a combustibililor corporali, ci oferă și izolare pentru corp, umple crăpăturile corpului și protejează organele corpului. Studiile adipocitelor din laborator au arătat că celulele complet diferențiate nu se împart. Cu toate acestea, astfel de celule au o durată lungă de viață și oricine se naște cu un număr mare de adipocite riscă să devină obez. Unele adipocite imature capabile de diviziune sunt prezente în viața postnatală; aceste celule răspund la stimularea estrogenului și sunt sursa potențială de celule adipoase suplimentare în timpul vieții postnatale. Depunerea grăsimilor rezultă din proliferarea acestor adipocite imature existente și poate apărea ca o consecință a aportului caloric excesiv atunci când o femeie alăptează sau în timpul stimulării estrogenilor în perioada pubertății. O creștere a celulelor adipoase poate apărea, de asemenea, în timpul adolescenței târzii și la persoanele de vârstă mijlocie care sunt deja supraponderale.

*Există două tipuri de țesut adipos: grăsime albă și grăsime brună.* Grăsimea albă, care, în ciuda numelui său, este de culoare crem sau galben, este forma predominantă a țesutului adipos în viața postnatală. Constituie 10% până la 20% din greutatea corporală la bărbații adulți și 15% la 25% la femeile adulte. La temperatura corpului, conținutul de lipide al celulelor adipoase există sub formă de ulei. Se compune din trigliceride, care sunt alcătuite din trei molecule de acizi grași esterificați în molecula de glicerol. Trigliceridele, care nu conțin apă, au cel mai mare conținut caloric din toți nutrienții și reprezintă o formă eficientă de stocare a energiei. Celulele grase sintetizează trigliceridele din grăsimi și carbohidrați din dietă. Insulina este necesară pentru transportul glucozei în celulele adipoase. Când aportul de calorii este restricționat din orice motiv, trigliceridele celulelor grase sunt defalcate, iar acizii grași și glicerolul rezultați sunt eliberați ca surse de energie. *Grăsimea brună diferă de grăsimea albă în ceea ce privește capacitatea sa termogenă sau capacitatea de a produce căldură*. Grăsimea brună, locul termogenezei induse de dietă și a termogenezei fără frisoane, se găsește în primul rând în viața neonatală timpurie la om și la animalele care hibernează. La om, grăsimea brună scade odată cu vârsta, dar este încă detectabilă în deceniul șase. Această cantitate mică de grăsime brună are un efect minim asupra cheltuielilor de energie.

*Dishomeostazia metabolică sau dezechilibrul metabolic general reprezintă procese patologice tipice, care se dezvoltă în urma acțiunii factorilor patogeni endogeni (dismetabolismele congenitale) sau a factorilor patogeni exogeni (dismetabolismele dobândite) și se caracterizează prin tulburări metabolice la nivel celular, tisular, organic și integral.*

Tulburările metabolice se pot dezvolta în orice proces din lanțul metabolic și pot modifica atât reacțiile metabolice succesive, cât și cele precursoare. *Consecințele dismetabolismelor sunt procesele patologice celulare și tisulare (leziuni celulare, distrofie celulară, necroză, inflamație, atrofie, scleroză).*

Tulburările metabolice au un caracter integral și complex. Numai în aspectele științifice și didactice este posibil să se discute despre metabolismul oricăror substanțe separate, precum și despre dismetabolisme separate - carbohidrați, grăsimi și tulburări metabolice ale proteinelor.

**Dezechilibru metabolic al carbohidraților**

Digestia și absorbția carbohidraților

Carbohidrații dietetici sunt compuși din zaharuri simple, carbohidrați complecși și carbohidrați nedigerați (adică fibre). Datorită conținutului lor de vitamine, minerale și fibre, se recomandă ca cea mai mare parte a conținutului de carbohidrați din dietă să fie sub formă complexă, mai degrabă decât ca zaharuri simple, care conțin puțini nutrienți. Nu există nicio cerință dietetică specifică pentru carbohidrați. Toate cerințele energetice ale organismului pot fi satisfăcute de grăsimile și proteinele dietetice. Deși unele țesuturi, cum ar fi sistemul nervos, necesită glucoză ca sursă de energie, această nevoie poate fi satisfăcută prin conversia aminoacizilor și glicerolului din componența moleculelor de trigliceride în glucoză. Acizii grași din trigliceride sunt transformați în cetone și utilizați pentru energie de către alte țesuturi ale corpului. O dietă cu deficit de carbohidrați duce, de obicei, la pierderea proteinelor tisulare și la dezvoltarea cetozei. Deoarece metabolismul proteinelor și al grăsimilor crește producția de deșeuri metabolice active din punct de vedere osmotic care trebuie eliminate prin rinichi, există pericolul de deshidratare și dezechilibre electrolitice. Cantitatea de carbohidrați necesară pentru a preveni risipa de țesut și cetoza este de 50 până la 100 g / zi. În practică, cea mai mare parte a necesității zilnice de energie ar trebui să provină din carbohidrați. Acest lucru se datorează faptului că proteinele sunt o sursă costisitoare de calorii și se recomandă ca nu mai mult de 30% din caloriile din dietă să fie derivate din grăsimi. AMDR indică faptul că aportul de carbohidrați ar trebui să fie limitat la nu mai puțin de 45% din caloriile din dietă pentru a preveni consumul ridicat de grăsimi.

Carbohidrații asigură jumătate până la două treimi din necesarul de energie. Cel puțin 50% din carbohidrații alimentari constau în amidon (amiloză și amilopectină), o polizaharidă; alți carbohidrați importanți din dietă sunt zahărul din trestie (zaharoză = zaharoză) și zahărul din lapte (lactoza). Digestia cu carbohidrați începe în gură. *Ptialina, o α-amilază* găsită în salivă, convertește amidonurile în oligozaharide (maltoză, maltotrioză, limită dextrine) într-un mediu cu pH neutru. Acest proces digestiv continuă în stomacul proximal, dar este întrerupt în stomacul distal, deoarece alimentele sunt amestecate cu sucul gastric acid.

O *α-amilază pancreatică*, active la un pH optim de 8 este sectretată în chimul din duoden. Astfel, digestia polizaharidelor poate continua până la stadiul final de oligozaharide menționat mai sus. Glucidele pot fi absorbite numai sub formă de monozaharide. Astfel, enzimele *maltază și izomaltază* integrate în membrana de limită a periei luminale a enterocitelor descompun maltoza, maltotrioza și limitează dextrinele în glucoză ca produs final. Ca și în tubulii renali, *glucoza este preluată în mod activ de către purtătorul Na + symport SGLT1* în celulele mucoasei, înainte de difuzarea pasivă în circulația portală prin *GLUT2, purtătorul uniport al glucozei (difuzie facilitată).* Hidroliza zaharozei, lactozei și maltosei este catalizată de alte enzime de margine perie: lactază, zaharază (zaharază) și maltaza. Pe lângă glucoză, aceste reacții eliberează galactoză (din lactoză), care este absorbită de aceiași purtători ca glucoza, și fructoză, care traversează enterocitele prin uniportori pasivi, *GLUT5 la polul luminal și GLUT2 în membrana basolaterală.*

Glucoza este o moleculă cu șase atomi de carbon; este un combustibil eficient care, atunci când este metabolizat în prezența oxigenului, se descompune pentru a forma dioxid de carbon și apă. Deși multe țesuturi și sisteme de organe pot folosi alte forme de combustibil, cum ar fi acizii grași și cetonele, *creierul și sistemul nervos se bazează aproape exclusiv pe glucoză ca sursă de combustibil*. *Sistemul nervos nu poate stoca și nici sintetiza glucoza*; în schimb, se bazează pe extracția minut cu minut a glucozei din sânge pentru a-și satisface nevoile de energie. În starea de hrănire și de post precoce, sistemul nervos necesită aproximativ 100 până la 115 g de glucoză pe zi pentru a-și satisface nevoile metabolice.

Ficatul reglează preluarea glucozei în sânge. Glucoza ingerată în dietă este transportată din tractul gastro-intestinal, prin vena portă și în ficat înainte ca acesta să aibă acces la sistemul circulator. Ficatul stochează și sintetizează glucoza. Când glicemia crește, ficatul mobilizeaza glucoza din sânge și o stochează pentru o utilizare ulterioară. În schimb, ficatul își eliberează depozitele de glucoză atunci când glicemia scade. În acest fel, ficatul acționează ca un sistem tampon pentru a regla nivelul zahărului din sânge. Nivelurile de zahăr din sânge reflectă de obicei diferența dintre cantitatea de glucoză eliberată în circulație de către ficat și cantitatea de glucoză eliminată din sânge de către celulele corpului. Excesul de glucoză este stocat în două forme. Poate fi transformat în acizi grași și depozitat în celulele adipoase sub formă de trigliceride sau poate fi depozitat în ficat și mușchiul scheletic ca glicogen. Cantități mici de glicogen sunt, de asemenea, stocate în piele și în unele țesuturi glandulare. Următorii termeni sunt importanți pentru înțelegerea corectă a metabolismului carbohidraților:

1. Glicoliza se referă în general la conversia anaerobă a glucozei în lactat. Acest lucru se întâmplă în *celulele roșii din sânge, medulla renală și mușchii scheletici*. Oxidarea aerobă a glucozei are loc în SNC, inimă, mușchi scheletic și în majoritatea celorlalte organe.

2. Glicogeneza - sinteza glicogenului din glucoză (în ficat și mușchi), facilitează stocarea glucozei și ajută la menținerea unei concentrații constante de glucoză plasmatică. Glicogenul stocat într-un mușchi poate fi utilizat doar de acel mușchi și nu va fi eliberat în circulație.

3. Glicogenoliza.- sau descompunerea glicogenului în glucoză, este controlată de acțiunea a doi hormoni: glucagon și epinefrină. Epinefrina este mai eficientă în stimularea descompunerii glicogenului muscular, în timp ce ficatul este mai receptiv la glucagon. Sinteza și degradarea glicogenului sunt importante deoarece ajută la menținerea nivelului de zahăr din sânge în perioadele de post și exerciții fizice intense. Numai ficatul este capabil să-și elibereze depozitele de glucoză în sânge pentru a fi utilizate de alte țesuturi, cum ar fi creierul și sistemul nervos. Glicogenul se descompune pentru a forma o moleculă de glucoză fosforilată și, în această formă, este prea mare pentru a trece prin membrana celulară. Ficatul, dar nu mușchiul scheletic, are enzima glucoză-6-fosfatază, care este necesară pentru a elimina grupa fosfat și pentru a permite moleculei de glucoză să pătrundă în sânge.

4. Gluconeogeneza - este producerea de glucoză (*în ficat și în cortexul renal*) din molecule care nu conțin zahăr, cum ar fi aminoacizii (de exemplu, glutamina), lactatul (produs prin glicoliză anaerobă în mușchi și celule roșii) și glicerol (din lipoliză) . Deși multe celule folosesc acizi grași ca sursă de combustibil, nu pot fi transformați în glucoză. Glucoza produsă prin procesul de gluconeogeneză este fie stocată în ficat ca glicogen, fie eliberată în circulația generală. În perioadele de lipsă de alimente sau când dieta este săracă în carbohidrați, gluconeogeneza oferă glucoza necesară pentru a satisface nevoile metabolice ale creierului și ale altor țesuturi dependente de glucoză. Mai mulți hormoni *stimulează gluconeogeneza, inclusiv glucagonul, hormonii glucocorticoizi din cortexul suprarenal și hormonul tiroidian.*

5. Lipoliza este descompunerea triacilglicerolilor în glicerol și acizi grași liberi.

6. Lipogeneza este sinteza triacilglicerolilor (pentru depozitarea în depozitele de grăsimi).

Mediul intern al corpului reprezintă mediul pentru celule. Din aceste motive, menținerea unui nivel optim optim de carbohidrați (homeostazia glicemică) reprezintă o condiție indispensabilă pentru activitatea vitală a celulelor. *Rolul homeostaziei mai bune a concentrației de glucoză în sânge este reprezentat de faptul că, dacă pentru majoritatea organelor (inimă, mușchi) glucoza reprezintă doar o sursă alternativă de energie, pentru țesutul nervos reprezintă aproape singura sursă de energie (prin inaniție) creierul poate folosi, în cantități mici, alte resurse energetice, cum ar fi corpurile cetonice).* Aceasta impune o menținere strictă a homeostaziei glicemice. Schimbările glicemiei către hipoglicemie sau hiperglicemie conduc la procese patologice celulare (în primul rând în creier) cu consecințe grave pentru organism.

***Etiologia generală a tulburărilor metabolice ale glucidelor***

• *Tulburări ale aportului de carbohidrați*

Aportul de carbohidrați poate fi modificat ca urmare a modificărilor motivației alimentare sau a disponibilității carbohidraților necesari. Motivația alimentară are atât o caracteristică generală, nespecifică pentru consumul de alimente (senzație de foame), cât și o caracteristică selectivă ca o nevoie specifică de a lua doar câteva substanțe nutritive. Această capacitate la bărbat se manifestă prin unele „preferințe gustative culinare” sau prin perversiuni gustative (aportul de cretă de la femeile însărcinate).

Mai frecvent există tulburări generale ale motivației alimentare care se exprimă prin înfometare nesățioasă (hiperrexie, bulimie) cu supraalimentare (polifagie), prin diminuare (hiporexie) până la lipsa totală a senzației de foame (anorexie). *Din factorii etiologici ai acestor tulburări pot fi numerotați: tulburări ale activității nervoase în bolile neurologice și psihiatrice (ex: schizofrenie); tulburări ale tractului digestiv (ex: anaciditate gastrică); tradiții alimentare și culinare (etnice, familiare); motivația care se impune rațional cu obiective de a pierde în greutate, etc.*

Disponibilitatea substanțelor nutritive este un factor important în tulburările metabolice ale carbohidraților. Dieta umană include următorii carbohidrați: monozaharide (glucoză, fructoză și galactoză); dizaharide (zaharoză, lactoză și maltoză); polizaharide (amidon, glicogen și celuloză) (de menționat că celuloza alimentară este nedigestibilă pentru om, formând doar structuri mecanice cu suport și rol absorbant pentru enzimele digestive și substanțele nutritive, excitant natural pentru motilitatea intestinală). Glucidele ingerate sunt utilizate de organism în mod preferențial ca surse energetice (aproximativ 40% din toată energia necesară din organism este satisfăcută de carbohidrați), dar și cu rol plastic în sinteza unor substanțe structurale (acizi nucleari, glicozaminaminoglicani). Toți carbohidrații se schimbă reciproc, deoarece glucidul principal este glucoza. Pe lângă carbohidrații exogeni, în organism pot fi sintetizați de novo dintr-o serie de substanțe (aminoacizi, piruvat, glutamat etc.).

*Consumul de carbohidrați*. Datorită răspândirii mari în natură, disponibilității și costului relativ scăzut al carbohidraților, deficitul spontan în dieta carbohidraților se întâmplă rar. Mai frecvent, se poate întâlni situația opusă, când nevoile energetice ale corpului sunt satisfăcute exclusiv prin consumul exagerat de carbohidrați cu reducerea parțială a altor ingrediente alimentare, în special a proteinelor.

*Consumul excesiv de carbohidrați se manifestă prin hiperglicemie, dar deficit alimentar prin hipoglicemie.*

Consumul calitativ neechilibrat de carbohidrați, substituirea reciprocă a carbohidraților în dieta alimentară, nu are consecințe patologice, deoarece glucidele nu reprezintă substanțe indispensabile (substanțe esențiale). Consumul predominant de monozaharide ușor asimilabile nu produce simptome digestive patologice, ci în principal efecte metabolice asociate cu hiperglicemia. Consumul predominant de polizaharide produce atât efecte metabolice, cât și digestive.

• ***Tulburări ale digestiei carbohidraților – maldigestia carbohidraților***

Digestia glucidelor reprezintă transformarea glucidelor complexe cu proprietăți heterogene (di-oligo-polizaharide) în carbohidrați elementari care sunt indiferenți genetic - monozaharide (glucoză, fructoză și galactoză). *Acest proces are loc în timpul trecerii bolusului alimentar prin tractul digestiv și a expunerii sale la acțiunea enzimelor digestive: amilaza salivară, amilaza pancreatică, dizaharidazele intestinale (zaharaza, lactazele și maltaza).* Respectiv, tulburările carbohidraților se pot dezvolta la orice nivel al acestui transportor enzimatic. Maldigestia carbohidraților are ca factori etiologici *tulburări în secreția amilazei salivare, a amilazei pancreatice și a dizaharidazei intestinale.*

Consecințele metabolice ale carbohidraților sunt o deficiență cu hipoglicemie.

• ***Tulburări de absorbție intestinală a glucidelor - malabsorbție***

Din întregul spectru de carbohidrați doar monozaharidele (glucoză, fructoză, galactoză) sunt absorbite din intestin în mediul intern al corpului. Absorbția monozaharidelor este preformată de-a lungul întregului tub digestiv, începând cu gura, dar cea mai mare cantitate este absorbită din intestinul subțire. Absorbția monozaharidelor reprezintă un proces activ care are nevoie de energie. Deoarece absorbția monozaharidelor se face în principal la nivelul intestinului subțire, *cauzele malabsorbției carbohidraților sunt tulburări intestinale: inflamație (enterită), defecte genetice ale enterocitului (absența congenitală a enzimelor).* *Consecințele malabsorbției carbohidraților sunt efecte digestive patologice (prezența glucidelor în fecale, dispepsie de carbohidrați etc ...) și efecte metabolice (deficit de carbohidrați - hipoglicemie*).

• ***Tulburări ale transformării intermediare a glucidelor în ficat***

Ficatul are un rol important în homeostazia glucidelor - funcția glucostatului.

Principalele procese metabolice din ficat sunt:

1. captarea glucozei, galactozei și fructozei din sângele portal;

2. conversia fructozei și galactozei în glucoză;

3. sinteza glicogenului din glucoză (glicogenogeneză);

4. defalcarea glicogenului stocat (glicogenoliză);

5. descompunerea glucozei până la acid piruvic și acetil-KoA (glicoliză);

6. oxidarea acetil-KoA în mitocondrii până la produsele finale (dioxid de carbon și apă);

7. defalcarea glucozei în ciclul pentozo-fosfat cu sinteza acizilor nucleici și a donatorilor de protoni (NADPH);

8. sinteza carbohidraților din produse care nu conțin zahăr - gluconeogeneză din acid piruvic, lactat, aminoacizi;

9. Sinteza grăsimilor din carbohidrați -lipogeneza din acetat.

Fiecare dintre aceste funcții are un rol important nu numai pentru ficat, ci și pentru întregul corp. Din aceste motive, tulburările metabolice hepatice au consecințe negative generale pentru întregul organism.

*Insuficiența metabolică a ficatului* are consecințe complexe asupra metabolismului glucidelor manifestate prin incapacitatea hepatocitelor de a efectua glicogenogeneza, toleranța scăzută pentru carbohidrați și depozitele reduse de glicogen, mobilizarea intensă a grăsimilor din țesutul adipos. Insuficiența hepatică se manifestă prin episoade de hiperglicemie exagerată după consumul de alimente asociate cu hipoglicemie în perioada inter-digestivă.

După aportul de carbohidrați, carbohidrații care sunt absorbiți în intestin ajung în ficat cu circulație portală. Hepatocitele rănite nu sunt capabile să asimileze carbohidrații din sânge pentru sinteza glicogenului, de aceea acești carbohidrați trec în circulația sistemică odată cu dezvoltarea hiperglicemiei sistemice. *Toleranța scăzută pentru carbohidrați poate fi detectată prin test funcțional cu supraîncărcare de glucoză, care constă în aportul oral de 50 g de glucoză și determinarea glicemiei inițiale după ingestie și în 2,5 ore după ingestie*. *În insuficiența hepatică, există hipoglicemie inițială.* După aportul de glucoză se dezvoltă hiperglicemie exagerată cu revenire târzie la valoarea normală a glicemiei. Hiperglicemia alimentară stimulează secreția de insulină, care, în condițiile incompetenței hepatocitelor, nu asigură sinteza și stocarea glicogenului în ficat și nu reduce hiperglicemia. Hiperglicemia exagerată poate induce glucozurie. Dimpotrivă, în intervalele dintre ingestia de alimente, lipsa glicogenului în ficat și incapacitatea acestuia de a efectua gluconeogeneza, fac ca această hipoglicemie să persiste cu simptome clinice caracteristice - astenie nervoasă și musculară, slăbiciune, tremor. *Hipoglicemia severă induce reacția sistemului nervos și a sistemului endocrin: excitația sistemului nervos simpatic, creșterea secreției de catecolamină din medula glandelor suprarenale, creșterea secreției de glucocorticoizi și glucagon din pancreasul endocrin.* Aceste reacții în asociere cu epuizarea glicogenului în ficat stimulează lipoliza în țesutul adipos, eliberarea de acizi grași liberi în sânge și *dezvoltarea hiperlipidemiei de transport cu lipoproteine ​​cu densitate ridicată (HDL).*

Datorită incapacității ficatului de a sintetiza *proteinele care transportă lipidele (apoproteine), hiperlipidemia de transport este asociată cu hiperlipidemia de retenție*. Hiperlipidemia duce la infiltrarea cu grăsimi și distrofia ficatului, care afectează în cele din urmă mai mult hepatocitele - în acest momentvorbim despre un lanț patogen închis *- tulburări hepatice primare - epuizarea glicogenului în ficat - hiperlipidemie - distrofia grăsimilor ficatului - tulburări ale metabolismului hepatic*. Alături de acestea, secreția abundentă de glucocorticoizi crește proteoliza și gluconeogeneza.

Manifestările hiperglicemiei, în afară de nivelul crescut de glucoză din sânge, *sunt glucozuria și poliuria, deshidratarea, hemoconcentrarea, polidipsia, în cele din urmă pot dezvolta edem interstițial, intumescență și leziuni osmotice ale celulelor, sinteza și depozitarea exagerată a grăsimilor în țesutul adipos.*

• **Tulburări endocrine**

Metabolismul carbohidraților este reglat de mulți hormoni, care au efect hipoglicemiant (insulină) și efect hiperglicemic (*glucagon, catecolamine, glucocorticoizi și somatotropină*).

Tulburările complexe ale metabolismului glucidelor se dezvoltă în deficitul de insulină caracteristic diabetului zaharat.

Normoglicemie - concentrația normală a sângelui în sânge este menținută în limite foarte înguste - 5,5 - 6 mmol / l (80-120 mg / dl; 0,08-0,12%). Normoglicemia este rezultatul a două procese echilibrate: consumul continuu de glucoză de către celulele corpului și recuperarea deficitului de glucoză prin absorbția acestuia din tubul gastro-intestinal, mobilizarea glucidelor din depozitele endogene (glicogenoliză) și prin sinteza de novo a glucidelor din substanțe care nu conțin zahăr (gluconeogeneză). Predominanța absolută sau relativă a unuia dintre aceste două procese - consumul și aportul - influențează nivelul glicemiei și contribuie la devierea acestuia de la valoarea normală.

• **Controlul hormonal al glicemiei**

Corpul folosește glucoza, acizii grași și alte substraturi ca combustibil pentru a-și satisface nevoile de energie. Deși sistemele respiratorii și circulatorii combină eforturile de a furniza organismului oxigenul necesar în scopuri metabolice, ficatul, în concordanță cu pancreasul endocrin, este cel care controlează alimentarea cu combustibil a organismului. Pancreasul este alcătuit din două tipuri majore de țesut: acini și insulele din Langerhans. Acini secretă sucuri digestive în duoden, iar insulele Langerhans secretă hormoni în sânge. *Fiecare insulă este compusă din celule beta care secretă insulină și amilină, celule alfa care secretă glucagon și celule delta care secretă somatostatină.* Insulina scade concentrația de glucoză din sânge facilitând mișcarea glucozei în țesuturile corpului. Glucagonul menține glicemia crescând eliberarea glucozei din ficat în sânge. *Somatostatina inhibă eliberarea de insulină și glucagon*. *Somatostatina scade, de asemenea, activitatea gastro-intestinală după ingestia de alimente. Prin scăderea activității gastro-intestinale, se crede că somatostatina prelungește timpul în care alimentele sunt absorbite în sânge și, prin inhibarea insulinei și glucagonului, se crede că extinde utilizarea nutrienților absorbiți de către țesuturi.*

Țesuturile corpului obțin glucoză din sânge. La indivizii nediabetici, nivelul glicemiei la jeun este reglat strâns între 80 și 90 mg / dL. După masă, nivelul glicemiei crește, iar insulina este secretată ca răspuns la această creștere a glucozei. Aproximativ *două treimi* din glucoza care este ingerată cu o masă este îndepărtată din sânge și stocată în ficat sub formă de glicogen. Între mese, ficatul eliberează glucoza ca mijloc de menținere a glicemiei în intervalul normal. Glucoza este un combustibil opțional pentru țesuturi precum mușchiul, țesutul adipos și ficatul, care utilizează în mare măsură acizi grași și alți substraturi combustibili pentru energie. Glucoza care nu este necesară pentru energie este stocată ca glicogen sau transformată în grăsime. Când țesuturile precum ficatul și mușchii scheletici devin saturați cu glicogen, glucoza suplimentară este transformată în acizi grași și apoi stocată ca trigliceride în celulele adipoase.

Când nivelul de glucoză din sânge scade sub normal, așa cum se întâmplă între mese, glicogenul este descompus printr-un proces numit glicogenoliză și glucoza este eliberată. Glicogenul stocat în ficat poate fi eliberat în sânge. Deși mușchiul scheletic are depozite de glicogen, *îi lipsește enzima glucoză-6-fosfatază care permite descompunerea suficientă a glucozei pentru a trece prin membrana celulară și a intra în fluxul sanguin, limitându-i utilitatea la celula musculară.* Pe lângă mobilizarea rezervelor sale de glicogen, ficatul sintetizează glucoza din *aminoacizi, glicerol și acid lactic într-un proces numit gluconeogeneză.*

Concentrația de glucoză din sânge reprezintă în sine un mecanism auto-controlat al echilibrului glicoliză-gluconeogeneză. De menționat că ficatul, spre deosebire de alte organe, nu are niciun mecanism de creștere a transportului trans-membranar al glucozei. Datorită faptului că glucoza *difuzează liber în hepatocite*, concentrația sa în sânge și în celulele hepatice este echilibrată. Prin acest mijloc, hepatocitele au tot timpul informații referitoare la glicemie, reacționând prompt la fluctuațiile sale prin creșterea glicogenogenezei în caz de hiperglicemie și glicogenoliză în caz de hipoglicemie. O altă particularitate hepatică este *glucokinaza hepatică - enzimă care stimulează fosforilarea glucozei care se difuzează în hepatocite transformându-l în glucoză-6-fosfat și în cele din urmă în glicogen.* Hepatocitele sunt foarte sensibile la concentrația de glucoză din sânge. *Insulina stimulează sinteza glucokinazei și stimulează indirect sinteza glicogenului* care datorită greutății sale moleculare ridicate și structurii polimerice nu se poate difuza prin membrana citoplasmatică a celulelor hepatice și care este reținută intracelular - prin acest mod surplusul de glucoză este îndepărtat din sânge și stocat în hepatocit.

***Insulina.*** Deși se știe că mai mulți hormoni cresc nivelul glucozei din sânge, insulina este singurul hormon despre care se știe că are un efect direct în scăderea nivelului glicemiei. Acțiunile insulinei sunt triple: (1) promovează absorbția glucozei de către celulele țintă și asigură stocarea glucozei ca glicogen, (2) previne descompunerea grăsimilor și glicogenului și (3) inhibă gluconeogeneza și crește sinteza proteinelor. *Insulina acționează pentru a favoriza depozitarea grăsimilor prin creșterea transportului glucozei în celulele adipoase*. *De asemenea, facilitează sinteza trigliceridelor din glucoză în celulele adipoase și inhibă defalcarea intracelulară a trigliceridelor stocate.* Insulina inhibă, de asemenea, descompunerea proteinelor și crește sinteza proteinelor prin creșterea transportului activ al aminoacizilor în celulele corpului; și inhibă gluconeogeneza sau sinteza de glucoză din surse noi, în principal aminoacizi. Când sunt prezente suficiente glucoza și insulina, defalcarea proteinelor este minimă, deoarece organismul este capabil să utilizeze glucoza și acizii grași ca sursă de combustibil. La copii și adolescenți, insulina este necesară pentru creșterea și dezvoltarea normală. Eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice este reglată de nivelul glicemiei, crescând odată cu creșterea nivelului glicemiei și scăderea nivelului glicemiei. Nivelurile serice de insulină încep să crească în câteva minute după masă, ating un vârf în aproximativ 3 până la 5 minute și apoi revin la nivelurile inițiale în decurs de 2 până la 3 ore. *Insulina secretată de celulele beta intră în circulația portală și se deplasează direct în ficat, unde aproximativ 50% este utilizat sau degradată.* Insulina, care se leagă rapid de țesuturile periferice sau este distrusă de ficat sau rinichi, are un timp de înjumătățire de aproximativ 15 minute după ce este eliberat în circulația generală. Pentru a-și iniția efectele asupra țesuturilor țintă, insulina se leagă de un receptor de membrană. Cercetări considerabile au relevat o familie de transportori de glucoză numiți GLUT-1, GLUT-2 și așa mai departe. GLUT-4 este transportorul de glucoză dependent de insulină pentru mușchiul scheletic și țesutul adipos. Este sechestrat în interiorul membranei acestor celule și, prin urmare, nu poate funcționa ca un transportor de glucoză până când un semnal de la insulină face ca aceasta să se deplaseze de la locul său inactiv în membrana celulară, unde facilitează intrarea glucozei. GLUT-2 este principalul transportor de glucoză în celulele beta și celulele hepatice. Are o afinitate scăzută pentru glucoză și acționează ca un transportor numai atunci când nivelurile de glucoză plasmatică sunt relativ ridicate, cum ar fi după masă. GLUT-1 este prezent în toate țesuturile. Nu necesită acțiunile insulinei și este important în transportul glucozei în sistemul nervos.

Amilina este o peptidă de 37 aminoacizi care este secretată cu insulină din celulele beta pancreatice ca răspuns la glucoză și la alți stimulatori ai celulelor beta. Studiile indică faptul că *amilina acționează ca un hormon neuroendocrin, cu mai multe efecte care completează acțiunile insulinei în reglarea nivelului glicemiei postprandiale*. Acestea includ o suprimare a secreției de glucagon și o încetinire a vitezei cu care glucoza este livrată în intestinul subțire pentru absorbție.

***Glucagonul,*** o moleculă polipeptidică produsă de celulele alfa ale insulelor Langerhans, menține glucoza din sânge între mese și în perioadele de post. La fel ca insulina, glucagonul se deplasează prin vena portă către ficat, unde își exercită acțiunea principală. Spre deosebire de insulină, glucagonul produce o creștere a glicemiei. Cel mai dramatic efect al glucagonului este capacitatea sa de a iniția glicogenoliza sau descompunerea glicogenului hepatic ca mijloc de creștere a glicemiei, de obicei în câteva minute. Glucagonul crește, de asemenea, transportul aminoacizilor în ficat și stimulează conversia lor în glucoză, un proces numit *gluconeogeneză.* Deoarece depozitele de glicogen hepatic sunt limitate, gluconeogeneza este importantă în menținerea nivelului de glucoză din sânge în timp. Alte acțiuni ale glucagonului apar doar atunci când hormonul este prezent în concentrații mari, de obicei mult peste cele prezente în mod normal în sânge. La concentrații mari, glucagonul activează lipaza celulelor adipoase, făcând acizii grași disponibili pentru utilizare ca energie. *La concentrații foarte mari, glucagonul poate crește puterea inimii, poate crește fluxul de sânge către unele țesuturi, inclusiv rinichii, poate îmbunătăți secreția biliară și inhiba secreția de acid gastric*. Ca și în cazul insulinei, secreția de glucagon este reglată de glucoza din sânge. O scădere a concentrației de glucoză din sânge la un nivel hipoglicemiant produce o creștere imediată a secreției de glucagon, iar o creștere a glicemiei la niveluri hiperglicemice produce o scădere a secreției de glucagon. *Concentrațiile mari de aminoacizi, care apar după o masă de proteine, pot stimula, de asemenea, secreția de glucagon.* *În acest fel, glucagonul crește conversia aminoacizilor în glucoză ca mijloc de menținere a nivelului de glucoză al organismului*. Nivelurile de glucagon cresc, de asemenea, în timpul exercițiilor fizice intense, ca mijloc de prevenire a scăderii glicemiei.

***Hormoni glucocorticoizi***. Hormonii glucocorticoizi, care sunt sintetizați în cortexul suprarenal împreună cu alți hormoni corticosteroizi, sunt critici pentru supraviețuirea în perioadele de post și de foame. *Stimulează gluconeogeneza de către ficat*, producând uneori o creștere de 6 până la 10 ori a producției hepatice de glucoză. *Acești hormoni scad, de asemenea, moderat consumul de glucoză în țesuturi.* La persoanele predispuse, creșterea prelungită a hormonilor glucocorticoizi poate duce la hiperglicemie și la dezvoltarea diabetului zaharat. La persoanele cu diabet, chiar și creșteri tranzitorii ale cortizolului pot complica controlul. Există mai mulți hormoni steroizi cu activitate glucocorticoidă; cel mai important dintre acestea este cortizolul, care reprezintă aproximativ 95% din activitatea glucocorticoidă. *Nivelurile de cortizol cresc în perioadele de stres, cum ar fi cel produs de infecție, durere, traume, intervenții chirurgicale, exerciții fizice prelungite și extenuante și anxietate acută. Hipoglicemia este un stimul puternic pentru secreția de cortizol.* Glucocorticoizii sunt antagoniști ai insulinei și stimulează gluconeogeneza prin activarea unor *enzime specifice - amino-transferaza, piruvatul-carboxilaza, glucoza-6-fosfataza*. Concomitent, glucocorticoizii stimulează proteoliza în țesuturi, furnizând astfel aminoacizi pentru gluconeogeneză.

***Catecolamine***. Catecolaminele, epinefrina și norepinefrina, ajută la menținerea nivelului de glucoză din sânge în perioadele de stres. *Epinefrina inhibă eliberarea insulinei* și promovează glicogenoliza prin stimularea conversiei glicogenului muscular și hepatic în glucoză. Glicogenul muscular nu poate fi eliberat în sânge; cu toate acestea, mobilizarea acestor depozite pentru utilizarea musculară conservă glicemia pentru a fi utilizată de alte țesuturi, cum ar fi creierul și sistemul nervos. *În perioadele de mișcare și alte tipuri de stres, epinefrina inhibă eliberarea insulinei din celulele beta și astfel scade captarea glucozei în celulele musculare.* Catecolaminele cresc, de asemenea, activitatea lipazei și, prin urmare, cresc mobilizarea acizilor grași; acest proces conservă glucoza. Efectul epinefrinei de glicemie este un mecanism homeostatic important în perioadele de hipoglicemie.

***Hormonul de creștere(Somatotropul)***. Hormonul de creștere are multe efecte metabolice. *Crește sinteza proteinelor în toate celulele corpului, mobilizează acizii grași din țesutul adipos și antagonizează efectele insulinei*. Hormonul de creștere scade absorbția celulară și utilizarea glucozei, crescând astfel nivelul glicemiei. Nivelul crescut de glucoză din sânge stimulează secreția de insulină în continuare de către celulele beta. Secreția hormonului de creștere este în mod normal inhibată de insulină și de creșterea nivelului de glucoză din sânge. În perioadele de post, când scad atât nivelul glicemiei, cât și secreția de insulină, crește nivelul hormonilor de creștere. Exercițiile fizice, cum ar fi alergarea și ciclismul, precum și diverse stresuri, inclusiv anestezie, febră și traume, cresc nivelul hormonilor de creștere. Hipersecreția cronică a hormonului de creștere, așa cum apare în acromegalie, poate duce la intoleranță la glucoză și la dezvoltarea diabetului zaharat. La persoanele care au deja diabet, creșteri moderate ale nivelului hormonilor de creștere care apar în perioadele de stres și perioadele de creștere la copii pot produce întregul spectru de anomalii metabolice asociate cu o reglare slabă, în ciuda tratamentului optimizat cu insulină.

Spre deosebire de alte țesuturi ale corpului, cum ar fi ficatul și mușchiul scheletic, care utilizează acizi grași și alte substraturi pentru combustibil, creierul și sistemul nervos se bazează aproape exclusiv pe glucoză pentru nevoile lor de energie. Deoarece creierul nu poate sintetiza și nu poate stoca mai mult de câteva minute de aport de glucoză, funcția cerebrală normală necesită o alimentare continuă din circulație. *Hipoglicemia severă și prelungită poate provoca moartea creierului și chiar hipoglicemia moderată poate duce la disfuncții cerebrale substanțiale.* Organismul menține un sistem de mecanisme de contrareglare pentru a contracara situațiile care produc hipoglicemie și pentru a asigura funcționarea creierului și supraviețuirea. Mecanismele fiziologice care previn sau corectează hipoglicemia includ acțiunile hormonilor contraregulatori: glucagonul, catecolaminele, hormonul de creștere și glucocorticoizii.

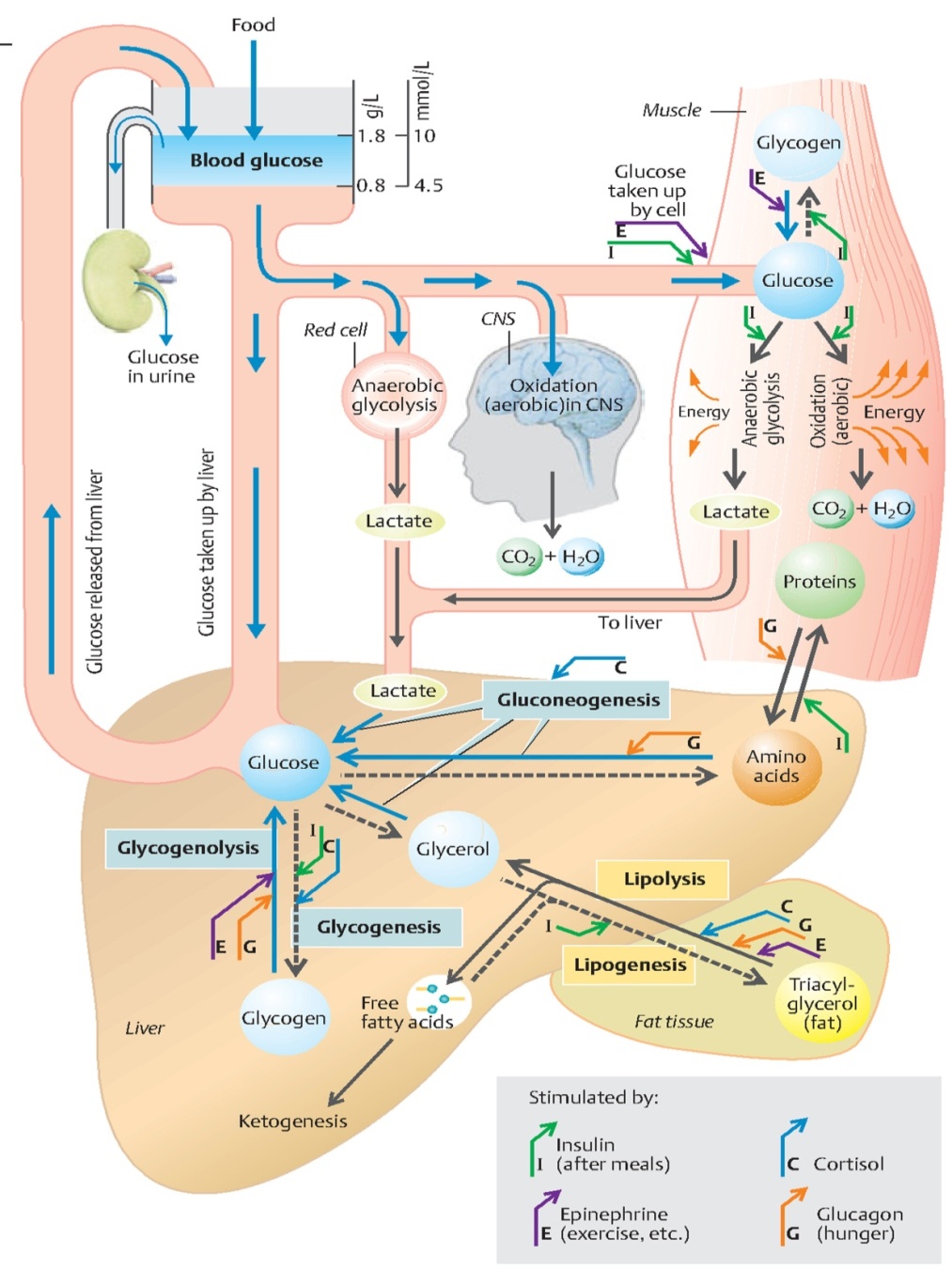


Fig. 1. Metabolismul glucozei

(Din Despopoulos, Atlasul culorilor de fiziologie, 2003)

***Hipoglicemia***

Hipoglicemia reprezintă nivelul redus de glucoză în sânge sub 0,08% (4,4 mMol / l).

*Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului insuficient de carbohidrați sau al catabolismului intensiv al carbohidraților în organism.* Cauzele hipoglicemiei prin aport insuficient pot fi foamea parțială sau totală a zahărului, epuizarea depozitelor endogene de glicogen în tulburările hepatice, tulburări renale, sepsis, hipocorticism, panhipopituitarism, prevalența glicogenogenezei asupra glicogenolizei în administrarea insulinei exogene. Un alt factor etiologic important al hipoglicemiei este supra-secreția de insulină de către celulele beta pancreatice (ex: în tumoarea aparatului insular - insulinom), acest lucru a crescut depozitele de glucoză ca glicogen și inhibă mobilizarea acestuia chiar și în condiții de hipoglicemie. O cauză frecventă a metabolismului excesiv al glucozei care duce la hipoglicemie este hiperfuncția țesuturilor și a organelor, în special în efortul muscular (masa mușchilor scheletici reprezintă 1/2 dacă greutatea corporală totală).

***Reacțiile compensatorii*** în hiperglicemie sunt inițiate de sistemul nervos - dezvoltarea senzației de foame și comportament specific orientat spre ingestia de alimente, excitația sistemului nervos simpatic și a glandelor endocrine - hipersecreția corticotropinei din adenohipofiză, glucocorticoizii din cortexul glandelor suprarenale, catecolaminele din medula glandelor suprarenale , glucagon din celulele alfa ale pancreasului în asociere cu inhibarea secreției de insulină din celulele beta pancreatice. Rezultatele finale ale acestor procese sunt inhibarea glicogenogenezei, stimularea glicogenolizei și gluconeogenezei, creșterea lipolizei cu mobilizarea intensă a lipidelor din țesutul adipos, toate acestea cu scopul de a restabili normoglicemia și de a satisface nevoile energetice ale corpului.

Glicogenoliza în ficat și rinichi este declanșată de hipoglicemie de orice origine. Glicogenoliza este monitorizată în special de rezervele de energie intracelulare, dar poziția strategică o are adenilatciclaza - o enzimă care sintetizează AMP ciclic. În condiții de repaus, celula are mici rezerve de AMPc. Excitația receptorilor adenilatciclazei prin adrenalină sau glucagon stimulează porțiunea catalitică a acestei enzime, ceea ce duce la eliberarea radicalilor fosforici din ATP, esterificarea lor cu riboză și formarea AMPc. Efectul final al AMPc este activarea enzimelor intracelulare ale glicogenolizei. Insulina are exact efectele contrare, scăzând nivelul de AMPc în celule. În acest fel, catecolaminele și glucagonul măresc glicogenoliza, dar insulina o reduce, activând în același timp glicogenogeneza.

Împreună cu efectele directe asupra celulelor hepatice, hipoglicemia stimulează eliberarea glucagonului din celulele pancreatice alfa, care intensifică și glicogenoliza. Toate aceste mecanisme alimentează organismul cu glucoză doar până la epuizarea depozitelor hepatice și renale de glicogen - aproximativ 24 de ore de la începutul inaniției carbohidraților. Din momentul epuizării depozitelor de glicogen și dezvoltarea hipoglicemiei, care este critică pentru creier, în reacțiile compensatorii sunt implicate glandele suprarenale cu hipersecreție de glucocorticoizi, care declanșează gluconeogeneza prin stimularea sintezei enzimelor gluconeogenetice, stimularea proteolizei în țesuturile limfoide, a țesutului conjunctiv și mușchii scheletici, care furnizează aminoacizii necesari pentru sinteza glucozei prin mecanismul gluconeogenezei. Deci, aminoacizii eliberați ca urmare a proteolizei sunt utilizați în sinteza glucozei. Esența acestei reacții este menținerea nivelului normal de glicemie pentru creier, după epuizarea depozitelor de glicogen hepatic, prin neoformarea glucozei din produsele care nu conțin zahăr - acid piruvic, glutamat și alți aminoacizi. La persoanele sănătoase, procesele de gluconeogeneză sunt antagonizate de insulină. *Împreună cu descompunerea proteinelor și utilizarea aminoacizilor pentru gluconeogeneză, se dezvoltă și unele efecte patogene, cum ar fi liza țesutului conjunctiv, atrofia țesutului limfoid cu supresie imună, atrofia mușchilor scheletici.*

Împreună cu efectele descrise, hipoglicemia duce la epuizarea depozitelor de glicogen în ficat, această lipoliză intensificatoare în țesutul adipos asociată cu un nivel crescut de lipide în sânge - hiperlipidemie de transport cu lipoproteine ​​cu densitate foarte mare (acizi grași asociați cu albumina serică - HDL) . Hiperlipidemia induce mai întâi infiltrarea grăsimilor și, în cele din urmă, distrofia ficatului gras.

Hipoglicemia are unele efecte metabolice la nivelul celulelor. Din efectele metabolice plastice ale hipoglicemiei se poate descrie deficitul de ribozo-6- fosfat (sursa de riboză este glucoza), scăderea nivelului de ATP în celule. De asemenea, este deranjat procesul de sinteză a proteoglicanilor.

***Mecanisme de formare a corpilor cetonici în hipoglicemie***

Hipoglicemia dereglează în mod direct metabolismul energetic din celulele consumatoare de glucoză. Inhibarea șuntului pentozo-fosfat duce la scăderea nivelului de NADH și NADPH, care reprezintă principalii donatori de protoni în procesele de reducere. O manifestare a deficitului de protoni este incapacitatea de a resinteza acizii grași din acetat cu acumularea excesivă de acetil-KoA, aceasta în cele din urmă se va condensa cu formarea corpurilor cetonice - ketogeneza. *Deficitul de oxaloacetat (este sintetizat prin decarboxilarea acidului piruvic care se formează în glicoliză), face imposibilă implicarea acetil-KoA în ciclul Krebs*. Acest lucru, împreună cu producția continuă de acetat în procesele de glicoliză și beta-oxidarea acizilor grași din ficat duc la acumularea unor cantități excesive de acetil-KoA, care în aceste condiții de deficit de glucoză nu poate fi oxidat în ciclul Krebs, nu este utilizat în resinteza acizilor grași, fiind astfel într-un „impas biochimic”. În aceste condiții, acetil-KoA este condensat cu formarea de corpuri cetonice - *acid beta-hidroxibutiric, acetoacetat și acetonă. Ketogeneza se manifestă prin cetonemie și cetonurie, acidoză metabolică.*

Deci, consecințele metabolice ale hipoglicemiei sunt glicogenoliza cu epuizarea depozitelor de glicogen în ficat, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza și ketogeneza.

Impactul hipoglicemiei asupra organelor este diferit. *Cele mai sensibile la hipoglicemie sunt: ​​creierul, globulele roșii din sânge, mușchii scheletici.*

*Metabolismul carbohidraților din creier* are un rol vital pentru acest țesut, fiind principala sursă de energie. Absorbția de glucoză de către creier este similară cu acest proces din mușchi, iar hexokinaza cu Km = 10-6 M asigură retenția glucozei în celule. Nivelul critic de hipoglicemie pentru creier este de 2,7 mmol / l sau 0,05% (3,3 mmol / l sau 0,06% la bărbați și 2,2 mmol / l sau 0,04% la femei) - sub această concentrație celulele nervoase nu sunt capabile să preia glucoza din sânge, toate procesele de energogeneză sunt inhibate, nivelul intracelular al ATP se diminuează, toate aceste funcții de întrerupere ale membranei celulare care mențin gradientul electrochimic. Modificarea funcțională a neuronilor se manifestă prin diminuarea, în cele din urmă prin inhibarea totală a potențialului membranei de repaus, depolarizarea celulei și activitatea neuronului - inhibarea acestuia prin depolarizare. Simptomele clinice sunt parțial inhibarea sistemului nervos central (palpitații, tremor, slăbiciune, apatie, anxietate, somnolență, confuzie mentală), în cele din urmă inhibiție totală (comă hipoglicemiantă - pierderea cunoștinței, inhibarea reflexelor și moartea în câteva minute). Tratamentul patogenetic constă în administrarea de carbohidrați exogeni - pe cale orală sau parenterală. Alături de energogeneză, la nivelul creierului, carbohidrații asigură sinteza unor neuromediatori, aminoacizi, lipide și acizi nucleari. Deși depinde de glucoză ca sursă energetică, în inaniție cronică, creierul poate utiliza cantități mici de alte substanțe energetice - corpuri cetonice, glutamat, aspartat. Deci, consecințele directe ale hipoglicemiei asupra creierului sunt leziunile celulare hipoenergetice care pot duce la necroză.

*Metabolismul carbohidraților în celulele roșii* din sânge este determinat de lipsa organitelor celulare, inclusiv a mitocondriilor și a reacțiilor ciclului Krebs, precum și a reacțiilor în lanț respirator. Energogeneza în eritrocite este exclusiv anaerobă. Glucoza intră în celulele roșii din sânge prin difuzie facilitată și este supusă glicolizei. Un produs colateral al glicolizei care este sintetizat în cantități mari în eritrocite și are funcții multiple este 2,3-difosfogliceratul (2,3-DPG). Aceasta are o funcție tampon și o rezervă de energie în condițiile lipsei de creatină-fosfat și glicogen. Pe lângă acestea, 2,3-DPG scade afinitatea hemoglobinei pentru O2, facilitând astfel alimentarea cu oxigen a țesuturilor.

*Metabolismul carbohidraților în mușchi* este orientat în totalitate către satisfacerea propriilor cerințe. Glucoza intră intracelular exclusiv prin difuzie facilitată, care este facilitată de insulină. Hexokinaza miocitelor are un Km mult mai mic decât Km de hepatocite. În condiții de repaus în mușchi există o acumulare de cantități mari de glicogen, care se descompun la contracția miocitelor prin căi oxidative și glicolitice. *Glicogenogeneza în miocite este singura reacție metabolică anaerobă; enzimele pentru gluconeogeneză lipsesc în celulele musculare.* Glicoliza este procesul de descompunere a glucozei în acid piruvic, care în cele din urmă se transformă cu implicarea O2 în acetil-KoA. În condițiile lipsei de O2, există glicoliză anaerobă care se termină cu sinteza unui produs metabolic intermediar - lactatul. Lactatul care este sintetizat din acid piruvic este eliberat în sânge și poate fi metabolizat în ficat și mutat în carbohidrați. În mușchii striați activitatea enzimelor glicolitice și mitocondriale este foarte mare. Aproape tot piruvatul este oxidat în acetil-KoA, fenomen care previne acumularea lactatului în mușchi.

***Boli de depozitare a glicogenului***. Glucoza este stocată în mușchi și ficat sub formă de glicogen. Descompunerea acestuia asigură glucoză care este utilizată local sau ajunge în alte organe. Dacă defectarea glicogenului este blocată, rezultă supraîncărcarea glicogenului și hipoglicemia. Acest lucru este cauzat de deficiențe enzimatice (Fig.2).

Se disting mai multe tipuri: *tip Ia (von Gierke; deficit de glucoză-6-fosfatază); tip Ib (deficit de glucoză-6-fosfat translocază microsomală); tip II (Pompe; deficit de lizozomă "-glucozidază); tip III (Forbes, Cori; deficit de enzimă de ramificare, cel mai frecvent tip); tip V (McArdle; deficit de fosforilază musculară); tip VI (Hers; deficit de fosforilază hepatică); și tip VIII (Huijing; deficit hepatic de fosforilază b kinază). Un deficit (foarte rar) de sinteză a glicogenului (tip IV; Andersen; deficit de enzimă ramificatoare) are ca rezultat glicogenoză deoarece un tip anormal de glicogen este stocat în creier, inimă, mușchi, În ficat, în tipul VII (Tauri; deficit de fosfofructokinază musculară), pe de altă parte, glucoza este împiedicată să fie utilizată pentru a furniza mușchilor energie.*

În funcție de efectele principale ale deficiențelor enzimatice, se poate simplifica clasificarea prin împărțirea bolilor de stocare a glicogenului în tipuri hepatice (I, III, VI, VIII), musculare (V, VII) și alte tipuri (II, IV) . În tipurile hepatice, hepatomegalia (datorită depunerii excesive de glicogen) și hipoglicemia sunt caracteristicile proeminente, în timp ce în tipurile musculare este în mare parte deficit de energie. Munca fizică nu mărește lactatul plasmatic și duce la oboseală rapidă, crampe musculare și dureri musculare, precum și la mioglobinurie (de tip V), care poate provoca insuficiență renală. Efectele tipului II (cardiomegalie, slăbiciune a mușchilor respiratori) și ale tipului IV (insuficiență hepatică) se termină adesea cu moartea în copilărie.

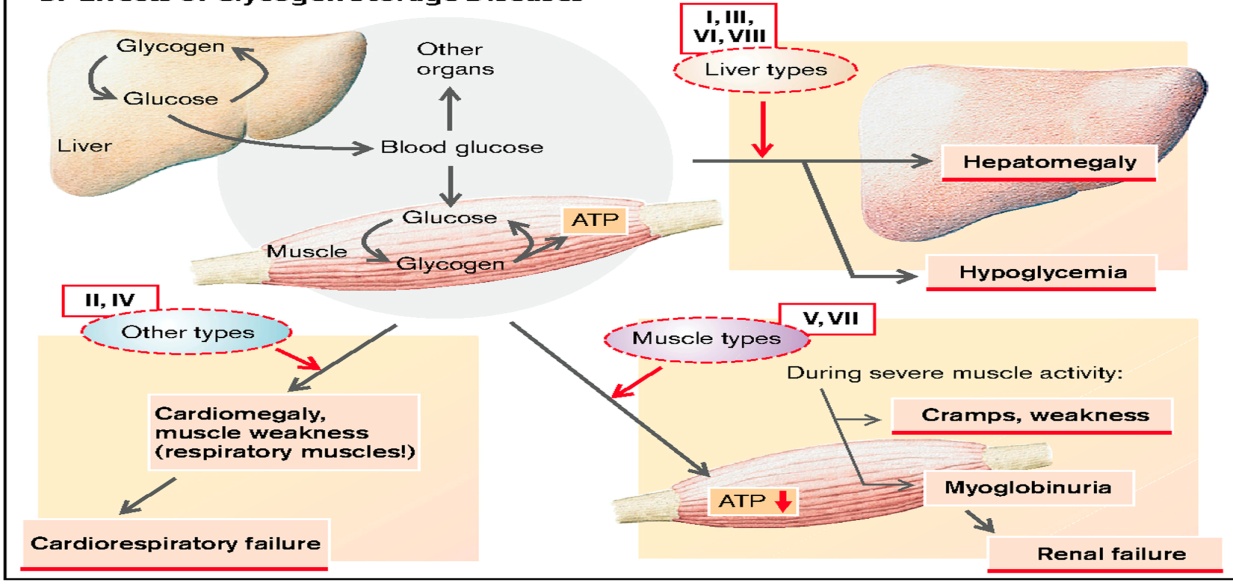


Fig. 2. Boala de stocare a glicogenului

(De la. S. Silbernagl și F. Lang; Atlasul culorilor de fiziopatologie).

***Hiperglicemia***

Hiperglicemia - reprezintă un nivel crescut al glicemiei mai mare de 6,6 mmol / l sau mai mult de 0,12%. Depășirea acestui nivel maxim, dimpotrivă cu nivelul critic inferior, nu reprezintă o situație periculoasă precum hipoglicemia. Semnificația biologică a unei hiperglicemii exagerate este legată de faptul că capacitatea celulelor epiteliale ale tuburilor renale de a absorbi glucoza din urina primară și de a o returna în fluxul sanguin este limitată de concentrația de glucoză în sânge de aproximativ 10 mmol / l sau 0,18 % (prag de glucoză renal). În acest fel, cantitatea de glucoză peste acest nivel rămâne în urină definitivă (glucozurie) și este eliminată din organism. Doar în cazurile cu un nivel ridicat exagerat de glicemie (aproximativ 500 mg%), hiperglicemia poate duce la comă hiperglicemică necetodiabetică.

În principal, mecanismul patogenetic al hiperglicemiei este dezechilibrul dintre ingestia și metabolismul carbohidraților - sau absorbția crescută a glucozei sau consumul redus al acestora.

Creșterea concentrației de glucoză în sânge se efectuează din mai multe surse. *Creșterea absorbției alimentare induce hiperglicemie alimentară. Mobilizarea intensă a glucozei din depozitele endogene de glicogen induce hiperglicemia de transport;* acest lucru se poate întâmpla în excesul excesiv al sistemului vegetativ simpatic (stres psihoemocional, durere etc.), hipersecreția catecolaminelor din medula glandelor suprarenale (feocromocitom) și hipersecreția glucagonului. *Hipersecreția glucocorticoizilor (hipercorticosolism primar și secundar) duce la hiperglicemie prin catabolism proteic crescut și gluconeogeneză intensificată.* De asemenea, hiperglicemia poate fi o consecință a incapacității de a efectua glicogenogeneza și utilizarea glucozei în deficitul de insulină - diabetul zaharat. Hiperglicemia în stresul cronic, sindromul Cushing poate fi privit ca un efect al hipercorticosolismului. *Din alți factori de hiperglicemie, care intensifică glicogenoliza, pot fi menționați adrenalina, somatotropina*, *tiroxina, care activează insulinaza cu efect hipo-insulinic.*

Scăderea consumului de glucoză de către celule nu poate servi ca cauză a hipoglicemiei, deoarece metabolismul glucozei în celulele nervoase - principalul consumator de glucoză din sânge - este menținut la nivel constant chiar și în stare de repaus, acest lucru fiind esențial pentru menținerea gradientului electrochimic (potențial de odihnă) ). Majoritatea cazurilor de hiperglicemie sunt legate de incapacitatea celulelor de a utiliza glucoza în absența insulinei (diabet zaharat). Atunci când insulina este absentă, următoarele procese sunt imposibile: transportul trans-membranar al glucozei, glicogenogeneza, lipogeneza. În lipsa insulinei în diabetul zaharat, glucocorticoizii au o funcție gluconeogenetică necontrolată, ceea ce sporește hiperglicemia.

*Reacții compensatorii în hiperglicemie*

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie constau în stocarea crescută a glucozei, conversia acesteia în alte substanțe, utilizarea sporită și eliminarea din corp a excedentului de glucoză și toate acestea se realizează prin *glicogenogeneză crescută, lipogeneză, glicoliză și glucozurie.*

Glicogenogeneza reprezintă o reacție anabolică a sintezei glicogenului din glucoză și, ca orice altă reacție anabolică, are nevoie de energie. *Prima etapă a glicogenogenezei este fosforilarea glucozei în glucoză-6-fosfat cu participarea glucokinazei, ATP și insulină*. Mai mult, glucoza-6-fosfat este transformată în glucoză-1-fosfat și aceasta în glucoză-uridindifosfat. Glucoza-uridindifosfatul reprezintă un compus biochimic universal o formă coenzimatică de glucoză, foarte reactivă, care interacționează cu alte molecule de glucoză formând polimeri sau interacționează cu proteine ​​și lipide formând glicoproteine ​​sau respectiv glicolipide. Glucoza-uridindinfosfat cu implicarea glicogenului-sintetizează legată de molecula inițială de glicogen, formând un lanț de sute de mii de monomeri. O altă enzimă ramifică molecula de glicogen, legând lanțuri între ele. Deci, molecula ramificată de glicogen este sintetizată. Creșterea secreției de insulină are, de asemenea, un alt efect remarcabil, reprezentat de transportul trans-membranar crescut al glucozei din sânge în celulele adipoase, *unde în cele din urmă se transformă în lipide, care sunt stocate în celulele țesutului adipos (lipogeneza).*

O altă reacție compensatorie în hiperglicemie o reprezintă glicogenoliza redusă și gluconeogeneza prin inhibarea secreției de catecolamină, glucagon și glucocorticoizi. Hiposecreția și scăderea nivelului de catecolamine din sânge inhibă glicogenoliza, iar hiposecreția glucocorticoizilor diminuează gluconeogeneza. O altă reacție impusă cu o caracteristică homeostatică este reprezentată de glucozurie. Deși este nefavorabil pentru organism, deoarece crește eliminarea unor substanțe nutritive, glucozuria este o reacție emergentă pentru restabilirea normoglicemiei și a parametrilor fizico-chimici ai sângelui (eliminarea hiperosmolarității sângelui), care pot menține procesele patologice (intumescența celulară). Datorită acestor reacții, există o tendință de revenire a hiperglicemiei la nivel normal.

Deci, efectele unei hiperglicemii persistente sunt*: ​​hipersecreția insulinei, glicogenogeneza crescută cu stocarea glucozei ca glicogen, lipogeneza cu depunere îmbunătățită a țesutului adipos - obezitate și infiltrarea grasă a organelor și țesuturilor.*

*Hiperketonemia și cetoacidoza diabetică*

Corpurile cetonice (acetonă, acid beta-oxibutiric și acetat de acetil) sunt produse metabolice obișnuite care sunt sintetizate în cantități mici în timpul condensării acetatului (acetatul este sintetizat din carbohidrați, acizi grași și aminoacizi). Corpurile cetonice sunt utilizate în ciclul Krebs ca material energetic pentru inima și mușchii scheletici sau sunt transformați în acizi grași în ficat. Hiperketonemia reprezintă o concentrație crescută de corpuri cetonice în sânge ca urmare a ketogenezei intensificate și este frecvent întâlnită în diabetul zaharat. Hiperketonemia este principalul pivot metabolic în sindromul numit cetoacidoză diabetică.

*Cetoacidoza diabetică* este o complicație frecventă a diabetului zaharat. Conform unor date statistice, cetoacidoza diabetică se întâmplă în 13 din 1000 de cazuri la copiii diabetici. Patogenia cetoacidozei diabetice este determinată de deficit de insulină și de creșterea raportului glucagon / insulină concomitent cu hipersecreția glucocorticoizilor. Scăderea secreției de insulină, principala buclă patogenetică în diabetul zaharat, face imposibilă glicogenogeneza și lipogeneza, intensifică secreția de glucagon care stimulează glicogenoliza și lipoliza. *Efectul final rezultat este hiperglicemia însoțită de hiperlipidemie de transport. Hiperglicemia este rezultatul inhibării glicolizei și a reducerii clearance-ului sanguin al glucidelor, iar hiperlipidemia este rezultatul inhibării lipogenezei*. Concomitent, cu scăderea consumului periferic de glucoză, există o secreție sporită de glucocorticoizi, care stimulează proteoliza, gluconeogeneza, precum o hiperglicemie amplificatoare. Efectul sumar al deficitului de insulină cu hipersecreție de glucagon și glucocorticoizi este reducerea depozitelor de glicogen în ficat, aceasta crescând de asemenea lipoliza și amplificând hiperlipidemia. *Hiperlipidemia duce la intensificarea oxidării acizilor grași și la producerea excesivă de acetil-KoA*. În deficiența de oxidare a glucidelor, există deficiență de oxalacetat, aceasta fiind necesară pentru introducerea acetil-KoA în ciclul Krebs, precum și deficiența NADPH, necesară pentru resinteza acizilor grași din acetat. În astfel de condiții, există o producție crescută de corpuri cetonice din acetil-KoA excesiv neutilizat - cetogeneză. Deci, în alte secții, ketogeneza este rezultatul unei producții intensificate de acetil-KoA în ficat combinată cu clearance-ul periferic diminuat al acestor substanțe (lipsa oxalacetatului și NADPH). *Trebuie menționat faptul că ketogeneza este inițiată nu numai de deficit de insulină în diabetul zaharat, dar se poate dezvolta în multe alte stări - infecții, infarct miocardic, accidente cerebrovasculare, traume, sarcină, stres emoțional, pancreatită.*

*Pe scurt, manifestările esențiale ale cetoacidozei sunt hiperglicemia, hiperosmolaritatea sângelui, diureza osmotică cu hipovolemie policitemică, deficitul de electroliți, hipercetonemia cu acidoză metabolică. Simptomele clinice ale cetoacidozei sunt poliurie, greață, vărsături, respirație Kussmaul cu miros de acetonă, tahicardie, acidoză metabolică cu scăderea bicarbonatului sub 10 meq / l. Din alte simptome clinice pot fi menționate hiponatremie sub 120 meq / l, hiperkaliemie, hiperglicemie mai mare de 600 mg% (0,6%), hiperlipidemie, concentrație crescută de acizi grași în sânge, hipercetonemie, cetonurie, nivel crescut de amilază, hiperosmolaritate interstițială, deshidratare celulară, alcaloză intracelulară cu acidoză extracelulară, scăderea volumului de sânge circulant - hipovolemie, hipotensiune arterială și colaps vascular.*

Tratamentul patogenetic al cetoacidozei constă în restituirea insulinei, corectarea volumului circulator al sângelui, corectarea acidozei și a nivelului de electroliți din sânge.

*Cetoacidoza alcoolică.* Patogeneza cetoacidozei alcoolice se bazează pe inaniție asociată cu scăderea volumului de sânge circulant și ingestie de alcool, acestea în total stimulează cetogeneza prin scăderea depozitelor de glicogen în ficat, intensificarea lipolizei, sinteza corpurilor cetonice și reducerea clearance-ului corpurilor cetonice în țesuturile periferice. Alcoolul de sine poate induce ketogeneza în ficat. Hipovolemia este rezultatul scăderii consumului de alimente și lichide, vărsături, *inhibarea secreției de vasopresină (efect direct al alcoolului) și poliuriei*. *Excitația sistemului nervos vegetativ duce la creșterea secreției de cortizol concomitent cu inhibarea secreției de insulină, aceasta amplificând lipoliza cu hiperlipidemie.* Intensificarea oxidării acizilor grași la acetil-KoA în condiții de deficit de oxalacetat și deficit de NADPH duce la ketogeneză și hipercetonemie.

*Coma hiperglicemică hiperosmolară, neacidică, se întâlnește în hiperglicemia exagerată* (350-3000 mg%; 0,35-3%), când hiperosmolaritatea plasmatică este mai mare de 460 Mosm / l, dar nu este însoțită de cetonemie. Această varietate de comă reprezintă aproximativ 10-30% din toate comele diabetice. În tabloul clinic predomină poliuria, polidipsia, diureza nocturnă, greața, anorexia, vărsăturile, letargia, deshidratarea până la 25% din apa totală. Tratamentul patogenetic constă în corectarea hiperglicemiei, reechilibrarea hidrică și electrolitică.

***Galactozemia***

Galactozemia este o tulburare autosomală recesivă a metabolismului galactozei (Fig.3). În mod normal, lactoza, principalul carbohidrat al laptelui de mamifer, este împărțită în glucoză și galactoză în microviliile intestinale de către lactază. Galactoza este apoi convertită în glucoză în trei etape. Au fost identificate două variante de galactozemie. În varianta mai frecventă există o lipsă totală de *galactoză-1-fosfat uridiltransferază*. Rara variantă apare dintr-un deficit de *galactokinază.* Deoarece deficitul de galactokinază duce la o formă mai ușoară a bolii care nu este asociată cu întârzierea mintală, nu este luată în considerare în această discuție. Ca urmare a lipsei transferazei, *galactoza-1-fosfat se acumulează în multe locații, inclusiv ficatul, splina, cristalinul ochiului, rinichii, mușchiul inimii, cortexul cerebral și eritrocitele. Se activează căi metabolice alternative, ducând la producerea de galactitol (un metabolit poliolic al galactozei) și galactonat, un produs secundar oxidat al excesului de galactoză, ambele acumulându-se și în țesuturi.* Toxicitatea pe termen lung a galactozemiei a fost atribuită diferit acestor intermediari metabolici.

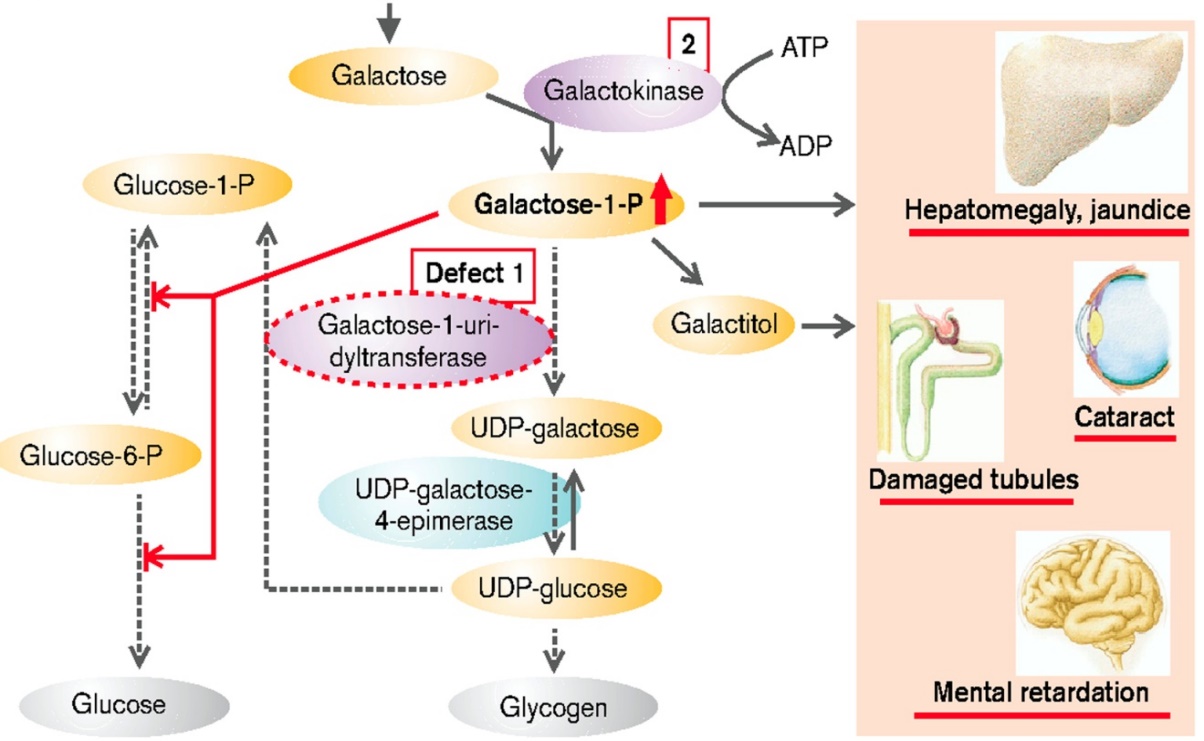
****

Fig. 3. Galactozemie

(De la S. Silbernagl și F. Lang; Atlasul culorilor de fiziopatologie)

Tabloul clinic este variabil, reflectând probabil heterogenitatea mutațiilor din gena galactoză-1-fosfat uridil transferază care duce la galactozemie. Ficatul, ochii și creierul suportă greul daunelor. Hepatomegalia care se dezvoltă devreme se datorează în mare parte distrofiei grase, dar în timp modificările pe scară largă care seamănă foarte mult cu ciroza abuzului de alcool pot predomina. Opacificarea cristalinului (cataracta) se dezvoltă, probabil pentru că cristalinul absoarbe apa și se umflă ca galactitol, produs de căi metabolice alternative, se acumulează și îi mărește tonicitatea. Modificări nespecifice apar în sistemul nervos central, inclusiv pierderea celulelor nervoase, glioza și edemul, în special în nucleele dentate ale cerebelului și nucleii olivari ai medularei. Modificări similare pot apărea în cortexul cerebral și substanța albă.

**Consecințele dishomeostaziei carbohidraților**

Consecințele eventuale ale hipoglicemiei sunt leziunile celulare hipoenergetice, predominant leziunile neuronale, datorită incapacității neuronilor de a utiliza alt substrat energetic decât glucoza. *Procesele patologice declanșate de hipoglicemie se manifestă prin: leziuni celulare, distrofie, necroză, atrofie, scleroză*. Depozitarea crescută a lipidelor în țesutul adipos duce la obezitate cu toate fenomenele patologice asociate.

Acțiunea patogenă a *hiperglicemiei este determinată de sânge și hiperosmolaritatea interstițială, care induc edem și intumescență celulară cu citoliză osmotică.*

Galactozemia provoacă leziuni celulare prin imbibiție de organite cu galactoză neutilizată, provocând *edem, umflare celulară, leziuni celulare hiperosmotice, necroză, atrofie, scleroză.*

Hiperketonemia se manifestă prin comă cetoacidotică, a cărui mecanism patogenetic este acidoză metabolică și hiperosmolaritatea lichidelor corporale condiționată de hiperglicemie. Hiperlipidemia este cauza infiltrării grăsimilor și a distrofiei de grăsime a ficatului, miocardului, rinichilor, acestea ducând în cele din urmă la necroză, atrofie și scleroză.

**Dezechilibru metabolic al proteinelor**

Proteinele sunt necesare pentru creșterea și menținerea țesuturilor corpului, formarea enzimelor și a anticorpilor, echilibrul fluidelor și electroliților și transportul nutrienților. Aproximativ trei sferturi din solidele corpului sunt proteine. Proteinele sunt esențiale pentru formarea tuturor structurilor corpului, inclusiv genele, enzimele, structurile contractile din mușchi, matricea osoasă și hemoglobina celulelor roșii din sânge. Aminoacizii sunt elementele constitutive ale proteinelor. Nevoile de proteine ​​ale organismului sunt satisfăcute de consumul de proteine ​​animale și vegetale. Pe lângă cantitatea totală de proteine ​​ingerate, este foarte important ca aminoacizii să fie în compoziția acestor proteine, precum și raportul dintre aminoacizi. Conform posibilității de aminoacizi de transformare reciprocă, aminoacizii sunt împărțiți în aminoacizi esențiali (aminoacizi care nu pot fi sintetizați în organism și care trebuie ingerați cu alimente) și aminoacizi neesențiali (aminoacizi care pot fi obținuți în organism prin transformarea altor aminoacizi). *Aminoacizii esențiali sunt: ​​arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul și valina. Aminoacizii neesențiali sunt: ​​alanină, aspartat, asparagină, cisteină, glutamat, acid glutaminic, glicină, prolină, serină și tirozină.* Alimentele care furnizează acești aminoacizi esențiali în cantități adecvate sunt laptele, ouăle, carnea, peștele și păsările de curte. Mazărea și fasolea uscată, nucile, semințele și cerealele conțin toți aminoacizii esențiali, dar în proporții mai mici decât adecvate. Aceste proteine ​​trebuie combinate între ele sau cu proteine ​​complete pentru a satisface cerințele de aminoacizi pentru sinteza proteinelor. Fiecare aminoacid are o grupare acidă (COOH) și o grupare amino. Spre deosebire de glucoză și acizi grași, există doar o facilitate limitată pentru depozitarea excesului de aminoacizi în organism. Majoritatea aminoacizilor depozitați sunt conținuți în proteinele corpului. Aminoacizii care depășesc cei necesari pentru sinteza proteinelor sunt transformați în acizi grași, cetone sau glucoză și sunt depozitați sau utilizați ca combustibil metabolic. Deoarece acizii grași nu pot fi transformați în glucoză, organismul trebuie să descompună proteinele și să utilizeze aminoacizii pentru a genera glucoză în perioadele în care nevoile metabolice depășesc aportul de alimente. Ficatul are enzimele și mecanismele necesare pentru a dezamina și a converti grupele amino din aminoacid în uree. Defalcarea sau degradarea proteinelor și aminoacizilor are loc în principal în ficat, care este, de asemenea, locul gluconeogenezei. Rolul principal al proteinelor în organism este în principal plastic, având doar un rol energetic limitat (doar 10% din necesarul de energie al organismului este furnizat de substanțe proteice). Utilizarea proteinelor în rol energetic depinde de caloriile consumate în dieta alimentară - cu un aport scăzut de calorii există o cantitate crescută de proteine ​​de descompunere catabolică pentru eliberarea de energie.

**Digestia și absorbția proteinelor**

Digestia proteinelor începe în stomac. HCl din stomac denaturează proteinele și transformă cei trei pepsinogeni secretați în aproximativ opt pepsine diferite. La un pH de 2-5, aceste endopeptidaze împart proteinele în locurile în care moleculele de tirozină sau fenilalanină sunt încorporate în lanțul peptidic. *Pepsinele devin inactive în intestinul subțire* (pH 7-8). Sucul pancreatic conține, de asemenea, proenzime ale altor peptidaze care sunt activate în duoden. *Tripsina, chimotripsina și elastaza endopeptidaze hidrolizează moleculele de proteine ​​în peptide cu lanț scurt. Carboxipeptidaza A și B (din pancreas), precum și dipeptidazele și aminopeptidaza (enzimele de la suprafața marginii în perie) acționează asupra proteinelor de la capătul lanțului peptidic, descompunându-le în tripeptide, dipeptide și (mai ales) aminoacizi individuali.* Aceste produse de scindare sunt absorbite în duoden și jejun. Aminoacizii (AA) sunt transportați de un număr de carrieri specifici similari cu cei găsiți în rinichi. L-aminoacizii neutri (fără încărcare netă) și anionici („acizi”) sunt transportați cu Na + simportori (transport activ secundar) din lumenul intestinal în celulele mucoasei, din care se difuzează pasiv cu purtători în sânge. L-aminoacizii cationici („de bază”) precum L-arginina +, L-lizina + și L-ornitina + sunt parțial preluați în enterocite prin mecanisme independente de Na +, deoarece potențialul membranei este o forță motrice pentru absorbția lor. Aminoacizii anionici precum L-glutamatul - și L-aspartatul - care, în cea mai mare parte, sunt defalcați în celulele mucoasei, au și propriile lor sisteme purtătoare (dependente de Na + și K +). Aminoacizii neutri folosesc mai mulți transportori diferiți. Tulburările de absorbție AA pot fi congenitale și pot afecta diferite grupe de aminoacizi. Aceste tulburări sunt adesea asociate cu defecte ale reabsorbției tubulare renale (aminoacidurie renală, de exemplu, cistinurie). Dipeptidele și tripeptidele pot fi absorbite ca molecule intacte de un purtător symport. Purtătorul este condus de un gradient H +, care la rândul său este generat de secreția H + (tertiar activ H + -peptid simport). Aminoacizii sunt în general mult mai rapid absorbiți ca dipeptide și tripeptide decât ca aminoacizi liberi. Odată ce intră în celule, peptidele sunt hidrolizate până la aminoacizi liberi.

În afară de lipide și carbohidrați, care se pot substitui reciproc, homeostazia structurală a corpului are nevoie de un raport strict de proteine ​​consum / eliminare - echilibru proteic. În organism, există un proces dinamic permanent de dezintegrare și resinteză a proteinelor din propriile structuri. Din acest motiv, structurile corpului ar trebui privite ca un echilibru dinamic și nu ca o stare staționară. Deci, timpul de înjumătățire al proteinelor din corp (perioada în care există reînnoirea a ½ din masa totală a proteinelor) este egal cu 3 săptămâni. Aceasta înseamnă că zilnic sunt descompuse și resintetizate 500 g de proteine ​​din structurile corpului.

Spre deosebire de carbohidrați și grăsimi, care sunt compuse din hidrogen, carbon și oxigen, proteinele conțin 16% azot; prin urmare, excreția de azot este un indicator al aportului de proteine. *Dacă cantitatea de azot luată prin proteine ​​este echivalentă cu azotul excretat, se spune că persoana se află în echilibru de azot. O persoană este în bilanț pozitiv de azot atunci când azotul consumat prin proteine ​​este mai mare decât cantitatea excretată.* Acest lucru se întâmplă în timpul creșterii, sarcinii sau vindecării după intervenții chirurgicale sau leziuni. *Un echilibru negativ de azot apare adesea cu febră, boli, infecții, traume, boli cronice sau arsuri, atunci când se excretă mai mult azot decât se consumă. Reprezintă o stare de descompunere a țesuturilor.*

Consumul zilnic necesar de proteine ​​la adulți reprezintă 0,7g / kg / 24 ore, pentru copii - 2g / kg, în timp ce pentru femeile gravide și femeile care alăptează există un surplus de 20% proteine ​​zilnic. După cum sa menționat mai sus, în afară de cantitatea totală de proteine ​​ingerate, un rol ridicat joacă și compoziția lor aminoacidică, mai exact prezența aminoacizilor esențiali în cantitate suficientă pentru sinteza proteinelor proprii. Din acest punct de vedere, cele mai calitative sunt proteinele de origine animală, proteinele vegetale având unele deficiențe (deci, porumbului îi lipsește lizina și triptofanul, în timp ce fasolea nu are metionină, dar combinația acestor două produse conține întregul spectru de aminoacizi). Dietele care sunt inadecvate în proteine ​​pot duce la kwashiorkor. Dacă caloriile și proteinele sunt inadecvate, apare malnutriția proteine-calorii.

**Etiologia generală a dezechilibrului metabolic proteic**

• ***Disponibilitatea și consumul proteinelor***

Consumul excesiv de proteine ​​cauzează doar efecte dispeptice, cum ar fi: deficit relativ al enzimelor digestive cu maldigestie proteică. Persistența proteinelor în fecale, care sunt transportate în intestinul gros, duce la creșterea abundentă a microflorei și la intensificarea putrefacției intestinale. Rezultatul putrefacției intensificate este eliberarea de gaze (amoniac, metan, hidrogen sulfuros) care provoacă meteorism intestinal. Formarea substanțelor nevolatile (fenol, crezol, indol, scatol, putrescină, cadaverină) duc la autointoxicare gastro-intestinală. Complexul de fenomene cauzate de consumul excesiv de proteine ​​se numește dispepsie proteinică sau dispepsie de putrefacție.

• ***Perturbări ale digestiei proteinelor - maldigestia***.

Fiziologic, digestia proteinelor constă în descompunerea consecutivă a acestora în timpul trecerii lor prin tubul digestiv și expunerea succesivă la acțiunea diferitelor enzime digestive (vezi mai sus). Cauzele maldigestiei pot fi boli gastrice, pancreatice și intestinale.

• ***Perturbări ale absorbției aminoacizilor - malabsorbție proteică.***

Principalele cauze ale malabsorbției sunt mai întâi maldigestia proteinică - proteinele nu sunt descompuse în aminoacizi. Malabsorbția aminoacizilor este în relație directă cu procesele patologice din mucoasa intestinală - inflamație, atrofie și distrofie. Deoarece etapa finală a digestiei di- și tripeptidelor este intracelulară, în enterocite și este cuplată cu procesul de absorbție, aceste două fenomene - maldigestie și malabsorbție - se dezvoltă împreună.

O altă manifestare a malabsorbției este pătrunderea moleculelor de proteine ​​sau polipeptide în mediul intern. Deoarece aceste substanțe au proprietăți de antigeni heterogeni, deci au specii și specificitate individuală, absorbția lor în mediul intern al corpului și contactul lor cu sistemul imunitar declanșează reacții alergice - alergie alimentară.

• ***Tulburări ale funcțiilor hepatice - insuficiență hepatică***

În organism, ficatul are funcțiile unui proteinostat (aminostat) prin implicarea sa în reacțiile proteinice anabolice și catabolice.

Anabolismul proteic efectuat de ficat este reprezentat în principal de sinteza proteinelor (proteine ​​pentru ficat și proteine ​​pentru „export” destinate altor organe), sinteza lipoproteinelor, sinteza proteinelor sistemului de coagulare, sinteza ureei din amoniac, sinteza uricului acid, transaminarea aminoacizilor. Sinteza ureei din amoniac reprezintă o reacție de detoxifiere și eliminarea amoniacului din organism. Ficatul sintetizează proteine ​​proprii specifice hepatocitelor necesare reparării și regenerării lor. *De asemenea, sintetizează proteine ​​plasmatice (albumine, globuline cu excepția fracțiunii gamma, lipoproteine, ceruloplasmină, propindină, pseudocolinesterază etc.).* Catabolismul proteinelor din ficat este reprezentat de: proteoliză, dezaminare și decarboxilare a aminoacizilor. Proteoliza este o reacție foarte importantă pentru realizarea gluconeogenezei - sinteza glucozei din aminoacizi. În procesul de decarboxilare există sinteza aminelor biogenice (din triptofan - triptamină, din histidină - histamină, din tirozină - tiramină, din dioxifenilalanină - DOPA - dopamină, din glutamat - acid gamma-aminobutiric etc ...).

În insuficiența hepatică, dezvoltată ca urmare a proceselor patologice primare în ficat (hepatită, hepatoză, ciroze), toate procesele metabolice ale proteinelor sunt perturbate. Sindroamele clinice rezultate sunt: ​​*hipoproteinemie (hipoalbuminemie cu predominanță relativă de gamma globuline), hipocoagulare sanguină, deficit de lipoproteine ​​și fosfolipide, scăderea nivelului de pseudocolinesterază și ceruloplasmină, hiperaminoacidemie, aminoacidurie, echilibru negativ de azot, ammonemie.*

• ***Tulburări endocrine***

Cele mai importante consecințe ale metabolismului proteinelor au tulburări de secreție de: insulină, somatotropină, hormoni sexuali, glucocorticoizi și hormoni tiroidieni.

• ***Creșterea eliminării proteinelor din organism cu consecințe patologice este caracteristică pentru nefropatia cu proteinurie, enterită, procese supurative.***

***Dishomeostazie proteică. Disproteinemie. Hipoproteinemie.***

În condiții normale, în sânge pot fi prezente următoarele substanțe proteice sau derivații acestora: albumine, alfa-1, alfa-2, beta și gamma globuline, proteine ​​ale sistemului hemocoagulant (protrombină, fibrinogen etc.), proteine ​​ale rezistență specifică (proteine ​​ale sistemului compliment, properdina), proteine ​​ale sistemului antioxidant (ceruloplasmină), proteine ​​din compoziția lipoproteinelor (apoproteine), aminoacizi, polipeptide, creatinină, uree, acid uric.

*Normoproteinemie.* Cantitatea totală de proteine ​​din sânge este de aproximativ 75 g / l. Tulburările homeostaziei proteinice din sânge pot fi atât cantitative, cât și calitative, cu modificări ale spectrului proteinic în plasmă.

Hipoproteinemia reprezintă o cantitate totală de proteine ​​scăzută în sângele de mai jos cu 70 g / l.

*Cauzele hipoproteinemiei sunt*: ​​aportul insuficient de proteine ​​exogene, malabsorbția și mal digestia proteinelor din tubul gastro-intestinal, tulburări în procesul de sinteză a proteinelor, intensificarea catabolismului proteinelor, pierderea excesivă a proteinelor.

*Aportul insuficient de proteine* ​​duce la dezvoltarea unui echilibru negativ al azotului, stare în care utilizarea fiziologică a azotului endogen (proteine) (defalcarea fiziologică a structurilor, procesele reparatorii și regenerative) nu este recuperată printr-un consum adecvat de azot. Aceleași consecințe sunt și mal-digestia proteinelor și malabsorbția.

*Sinteza scăzută a proteinelor proprii*, atunci când există un aport normal de proteine, precum și digestia și absorbția adecvată a acestora, se poate dezvolta în caz de tulburări ale funcțiilor proteosintetice ale ficatului. Ficatul sintetizează aproape toate proteinele plasmatice (cu excepția imunoglobulinelor care sunt sintetizate de celulele plasmatice derivate din limfocitele B). Atunci când funcția sintetică proteică a ficatului scade, nivelul predominant al albuminei (hipoalbuminemie) este redus concomitent cu un nivel crescut de globuline, acest lucru manifestându-se prin raportul redus albumină / globulină - sub 1,5. În cazul creșterii cantității de proteine ​​macromoleculare din sânge, stabilitatea acestora în soluții este redusă și acest lucru are o semnificație diagnostic și poate fi detectat de sondele de sedimentare a proteinelor hepatice, mai exact sedimentarea mai ușoară sub influența alcoolului, timolul. Deficiența proteinelor de coagulare (protrombină, fibrinogen) provoacă sindrom hemoragic.

*O pierdere masivă a proteinelor plasmatice* poate fi prezentă în arsurile asociate cu plasmoragia, diareea persistentă, dar cea mai frecventă este hipoproteinemia în sindromul nefrotic. Sindromul nefrotic se caracterizează prin distrofia tubilor renali și incapacitatea acestora de a reabsorbi proteinele din sânge din urina primară (filtrat glomerular). Deoarece fiziologic, prin capilarele glomerulare se filtrează predominant albumine cu masă moleculară mică, acestea reprezintă proteinele cel mai mult pierdute și consecința clinică este hipoalbuminemia. Masa lor moleculară scăzută și, respectiv, densitatea ridicată a particulelor de proteine ​​din sânge, explică de ce aceste proteine ​​asigură presiunea oncotică a sângelui. De aceea, hipoalbuminemia provoacă hipoonchie, poliurie și extravazare lichidă din vase în spațiul interstițial (edem) și în cavitățile seroase ale corpului (hidropsie).

*Hipoproteinemia de orice etiologie are manifestări clinice comune. Deci, hipoalbuminemia duce la hipoonchie, poliurie, edeme, dezhidratare și hidropsie*. Deficitul de proteine ​​cu funcții specifice - ca exemplu proteinele de coagulare, ceruloplasmina, proteinele din sistemul complementar, determină scăderea coagulării sângelui, scăderea capacităților antioxidante și scăderea imunității nespecifice a corpului.

*Hiperaminoacidemie*. Scăderea capacității ficatului de a efectua transaminarea aminoacizilor face imposibilă efectuarea sintezei de aminoacizi neesențiali și, ca urmare, chiar și acești aminoacizi devin esențiali și opresc sinteza proteinelor. Aminoacizii, neutilizați pentru sinteza proteinelor, se acumulează în sânge (hiperaminoacidemie) sunt eliminați cu urină (aminoacidurie) și, în cele din urmă, duc la dezvoltarea unui bilanț negativ de azot.

*Hiperamoniemie.* Scăderea funcției de detoxifiere a ficatului va perturba transformarea amoniacului în uree și va duce la hiperamoniemie - componentă patogenă importantă în coma hepatică. În coma hepatică există o tendință de alcalinizare a sângelui - alcaloză metabolică. În paralel, amonemia excită centrul respirator provocând dispnee care se manifestă prin respirație profundă și rară (respirație Kussmaul), hiperventilație pulmonară și eliminarea excesivă a CO2 și, ca urmare, dezvoltarea alcalozei respiratorii. Trebuie menționat faptul că, acumularea mare de corpuri cetonice, caracteristică și pentru insuficiența hepatică, poate provoca acidoză metabolică.

*Scăderea funcției de detoxifiere* a ficatului duce la autointoxicare gastro-intestinală cu produse metabolice toxice sintetizate de microflora intestinală în timpul proceselor de putrefacție.

*Consecințele perturbării metabolismului proteinelor sunt: ​​procesele patologice celulare - distrofia, necroza, hiporegenerarea, scleroza și procesele integrale patologice - scăderea coagulării sângelui, imunodeficiența, hiporeactivitatea.*

MALNUTRITIA DE PROTEIN-CALORICĂ (PEM)

PEM severă este o boală gravă, adesea letală, care afectează copiii. Este frecventă în țările cu venituri mici, unde până la 25% dintre copii pot fi afectați și unde este un factor major în ratele ridicate de deces în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. Scăderea consumului de alimente poate apărea, de asemenea, din cauza creșterilor accentuate ale prețurilor, așa cum sa observat în prima jumătate a anului 2008. În țările dezvoltate, PEM apare la pacienții vârstnici și debilitați în case de îngrijire medicală și spitale.

Malnutriția este determinată în funcție de indicele de masă corporală (IMC, greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri pătrate). Un IMC mai mic de 16 kg / m2 este considerat malnutriție (interval normal 18,5-25 kg / m2). În moduri mai practice, un copil a cărui greutate scade la mai puțin de 80% din normal (prevăzut în tabelele standard) este considerat subnutrit. Cu toate acestea, pierderea în greutate poate fi mascată de edem generalizat, așa cum am discutat mai târziu. Alți parametri de ajutor sunt evaluarea depozitelor de grăsime (grosimea pliurilor pielii), a masei musculare (circumferința redusă a brațului mediu) și a proteinelor serice (măsurătorile albuminei și transferinei oferă o măsură a adecvării compartimentului proteic visceral).

*Marasmus și kwashiorkor*

La copiii subnutriți, PEM se prezintă ca o serie de sindroame clinice, toate caracterizate printr-un aport alimentar de proteine ​​și calorii inadecvate pentru a satisface nevoile organismului. Cele două capete ale spectrului sindroamelor PEM sunt cunoscute sub numele de marasmus și kwashiorkor. Din punct de vedere funcțional, există două compartimente proteice reglate diferențial în corp: compartimentul somatic, reprezentat de proteine ​​în mușchii scheletici și compartimentul visceral, reprezentat de depozitele de proteine ​​din organele viscerale, în principal ficatul. După cum vom vedea, compartimentul somatic este afectat mai grav în marasmus, iar compartimentul visceral este epuizat mai sever în kwashiorkor.

Se consideră că un copil are marasm când greutatea scade la 60% din normal pentru sex, înălțime și vârstă. Un copil marasmic suferă întârzierea creșterii și pierderea mușchilor, aceasta din urmă rezultând din catabolism și epuizarea compartimentului proteic somatic. Acesta pare a fi un răspuns adaptiv care oferă organismului aminoacizi ca sursă de energie. Compartimentul proteic visceral, care este probabil mai prețios și critic pentru supraviețuire, este doar marginal epuizat și, prin urmare, nivelurile de albumină serică sunt fie normale, fie doar puțin reduse. În plus față de proteinele musculare, grăsimea subcutanată este, de asemenea, mobilizată și utilizată ca combustibil. *Producția de leptină este scăzută, ceea ce poate stimula axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală pentru a produce niveluri ridicate de cortizol care contribuie la lipoliză.* Cu astfel de pierderi de mușchi și de grăsime subcutanată, extremitățile sunt slăbite; prin comparație, capul pare prea mare pentru corp. Anemie și manifestări ale deficiențelor multiple de vitamine sunt prezente și există dovezi ale deficienței imune, în special a imunității mediate de celulele T. Prin urmare, sunt de obicei prezente infecții recurente, care impun cerințe nutriționale suplimentare. Din păcate, imaginile copiilor morți sau aproape de moarte cu marasmus, au devenit aproape obișnuite în rapoartele de televiziune și ziare despre foamete și dezastre din diferite zone ale lumii.

*Kwashiorkor* apare atunci când privarea de proteine ​​este relativ mai mare decât reducerea caloriilor totale. Aceasta este cea mai comună formă de PEM observată la copiii africani care au fost înțărcați prea devreme și ulterior hrăniți, aproape exclusiv, cu o dietă cu carbohidrați (numele kwashiorkor este din limba Ga din Ghana care descrie o boală a unui bebeluș datorită sosirii alt copil). Prevalența kwashiorkor este, de asemenea, ridicată în țările sărace din Asia de Sud-Est. La nivel mondial pot apărea forme mai puțin severe la persoanele cu stări diareice cronice în care proteinele nu sunt absorbite sau la cele cu pierderi cronice de proteine ​​din cauza unor afecțiuni precum enteropatiile care pierd proteinele, sindromul nefrotic sau după arsuri extinse. În Statele Unite au fost raportate cazuri de kwashiorkor rezultate din diete de moft sau înlocuirea laptelui cu băuturi pe bază de orez.

În kwashiorkor, privarea de proteine ​​marcată este asociată cu pierderea severă a compartimentului proteic visceral, iar hipoalbuminemia rezultată dă naștere la edem generalizat sau dependent. Pierderea în greutate la acești pacienți este mascată de retenția crescută de lichide. Spre deosebire de marasmus, există o relativă economie de grăsime subcutanată și masă musculară. Copiii cu kwashiorkor au leziuni cutanate caracteristice, cu zone alternante de hiperpigmentare, zone de descuamare și hipopigmentare, dând un aspect de „vopsire cu fulgi”. Schimbările părului includ pierderea generală a culorii sau alternarea benzilor de păr pal și mai întunecat. Alte caracteristici care diferențiază kwashiorkor de marasmus includ un ficat gras mărit (rezultat din sinteza redusă a componentei proteinei purtătoare a lipoproteinelor) și dezvoltarea apatiei, apariției și pierderii poftei de mâncare. Este posibil ca deficiențele de vitamine să fie prezente, la fel și defectele imunității și infecțiile secundare.

După cum sa menționat deja, marasmusul și kwashiorkor sunt două capete ale unui spectru și există o suprapunere considerabilă între aceste condiții.

PEM secundar se dezvoltă adesea la bolnavi cronici, vârstnici și la pat. Pierderea în greutate de peste 5% asociată cu PEM crește de aproape cinci ori riscul de mortalitate la pacienții la case de bătrâni. Pacienții subnutriți la pat sau spitalizați au un risc crescut de infecție, sepsis, afectarea vindecării rănilor și deces după operație.

*Cașexia*

PEM este o complicație frecventă la pacienții cu SIDA sau cancer avansat, iar în aceste condiții este cunoscută sub denumirea de cașexie. Cașexia apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu cancer, cel mai frecvent la persoanele cu cancer gastro-intestinal, pancreatic și pulmonar și este responsabilă de aproximativ 30% din decesele provocate de cancer. Este o afecțiune foarte debilitantă caracterizată prin pierderea extremă în greutate, oboseală, atrofie musculară, anemie, anorexie și edem. Mortalitatea este în general consecința atrofiei diafragmei și a altor mușchi respiratori. Cauzele precise ale cașexiei nu sunt cunoscute, dar este clar că agenții secretați de tumori și răspunsurile gazdei contribuie la dezvoltarea acesteia. Agenții cașetici produși de tumori includ:

• PIF (factor care induce proteoliza) - o polipeptidă glicozilată excretată în urină la pacienții cu cancer care slăbesc;

• LMF (factor de mobilizare a lipidelor) care crește oxidarea acizilor grași;

• Citokine pro-inflamatorii, cum ar fi TNF (cunoscut inițial ca cașexină), interleukina-2 (IL-2) și IL-6. TNF și IL-6 declanșează un răspuns în fază acută de la gazdă, crescând secreția de proteină C-reactivă și fibrinogen și scăzând concentrațiile plasmatice de albumină.

*Factorul care induce proteoliza (PIF)* și citokinele pro-inflamatorii determină defalcarea mușchilor scheletici prin activarea indusă de NFκB (factorul nuclear kappa-beta) al căii proteazomului ubiquitin, ducând la degradarea lanțului greu de miozină.

Date mai recente implică, de asemenea, modificări ale membranei miofibrilare a mușchilor scheletici cu pierderea distrofinei cauzate de modificări ale complexului distrofină-glicoproteină ca factori care contribuie la atrofia musculară, printr-un mecanism similar cu cel care apare în unele distrofii musculare.

*Fenilcetonurie (PKU)*

PKU se caracterizează prin anomalii ale metabolismului fenilalaninei, rezultând hiperfenilalaninemie (Fig. 4). PKU este o afecțiune autozomală recesivă, iar marea majoritate a PKU este cauzată de deficiența enzimei fenilalanină hidroxilază (PAH). Sugarii cu mutații care duc la lipsa activității PAH prezintă caracteristicile clasice ale PKU, în timp ce cei cu activitate reziduală de până la 6% prezintă o boală mai ușoară.

Anomalia biochimică din PKU este incapacitatea de a converti fenilalanina în tirozină.

Persoanele cu PKU „clasic” au un deficit sever de HAP, ceea ce duce la hiperfenilalaninemie și la consecințele sale patologice. Cu un blocaj al metabolismului fenilalaninei din cauza lipsei de HAP, intră în joc căi de șunt minore, producând acid fenilpiruvic, acid fenilactic, acid fenilacetic, care sunt excretate în cantități mari în urină în PKU.

Unii dintre acești metaboliți anormali sunt excretați prin transpirație, iar acidul fenilacetic conferă în special copiilor afectați un miros puternic de mucegai. Se crede că excesul de fenilalanină sau metaboliții săi contribuie la deteriorarea creierului în PKU. Sugarii afectați sunt normali la naștere, dar în câteva săptămâni dezvoltă un nivel crescut de fenilalanină plasmatică, ceea ce afectează într-un fel dezvoltarea creierului. De obicei, după 6 luni de viață devine evident întârzierea mentală severă. Aproximativ o treime dintre acești copii nu sunt niciodată capabili să meargă și două treimi nu pot vorbi. Convulsiile, alte anomalii neurologice, pigmentarea scăzută a părului și a pielii și eczemele însoțesc adesea retardarea mentală la copiii netratați. Hiperfenilalaninemia și întârzierea mentală rezultată pot fi evitate prin restricționarea aportului de fenilalanină la începutul vieții. Prin urmare, mai multe proceduri de screening sunt utilizate în mod obișnuit pentru detectarea PKU în perioada imediat postnatală.

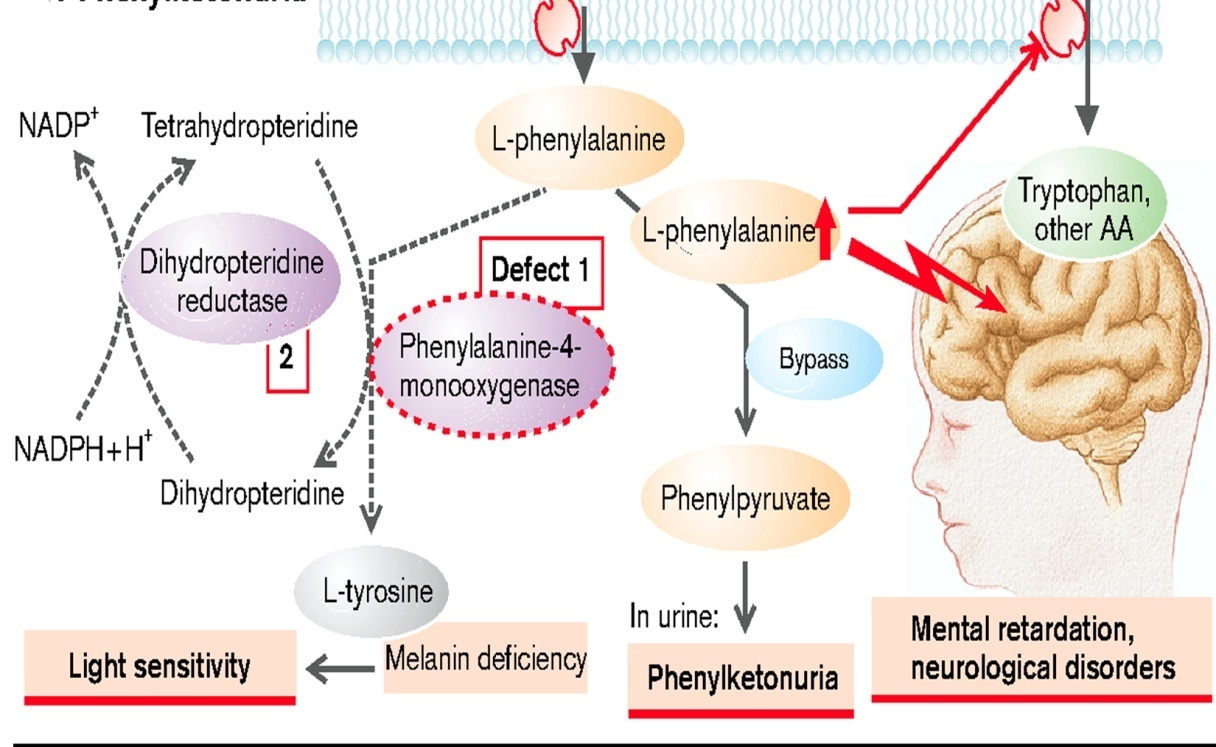


Fig. 4. Mecanisme ale fenilcetonuriei

(De la S. Silbernagl și F. Lang; Atlasul color de fiziopatologie)

**Dezechilibrul metabolismului lipidic**

Dieta americană medie asigură aproximativ 33% din calorii sub formă de grăsimi. Spre deosebire de glucoză, care produce doar 4 kcal / g, fiecare gram, grăsimile produc 9 kcal / g. Alți 30% până la 50% din carbohidrații consumați în dietă sunt transformați în trigliceride pentru depozitare. Un triglicerid conține trei acizi grași legați de o moleculă de glicerol. Acizii grași și trigliceridele pot fi derivați din surse alimentare, pot fi sintetizați în organism sau pot fi mobilizați din depozitele de grăsimi. Excesul de carbohidrați este transformat în trigliceride și transportat în celule adipoase pentru depozitare. Un gram de grăsime anhidră (fără apă) stochează mai mult de șase ori mai multă energie decât un gram de glicogen hidratat. *Unul dintre motivele pentru care pierderea în greutate este cea mai mare la începutul unui program rapid sau de slăbire este că acesta este momentul în care organismul își folosește rezervele de glicogen care conțin apă.* Mai târziu, când corpul începe să folosească energia stocată ca trigliceride, pierderile de apă sunt reduse, iar pierderea în greutate tinde spre platou. Mobilizarea acizilor grași pentru utilizarea în producția de energie este facilitată de acțiunea lipazelor (enzimelor) care rup trigliceridele în trei acizi grași și o moleculă de glicerol. *Activarea lipazelor și mobilizarea ulterioară a acizilor grași este stimulată de epinefrină, hormoni glucocorticoizi, hormoni de creștere și glucagon.* După ce trigliceridele au fost descompuse, acizii grași și glicerolul lor intră în circulație și se deplasează către ficat, unde sunt eliminați din sânge și folosiți ca sursă de energie sau transformați în cetone. Arderea eficientă a acizilor grași necesită un echilibru între metabolismul glucidic și cel al grăsimilor. Raportul dintre consumul de acizi grași și carbohidrați este modificat în situații care favorizează descompunerea grăsimilor, cum ar fi diabetul zaharat și postul. În aceste situații, ficatul produce mai multe cetone decât poate folosi; acest exces este eliberat în sânge. Cetonele pot fi o sursă importantă de energie, deoarece chiar și creierul se adaptează la utilizarea cetonelor în perioade prelungite de foame. Cu toate acestea, apare o problemă atunci când descompunerea grăsimilor este accelerată și producția de cetone depășește utilizarea țesuturilor. Deoarece cetonele sunt acizi organici, ele provoacă cetoacidoză atunci când sunt prezente în cantități excesive.

Grăsimile dietetice sunt compuse în principal din trigliceride (un amestec de acizi grași și glicerol). Acizii grași sunt saturați (fără legături duble), mononesaturați (o legătură dublă) sau polinesaturați (două sau mai multe legături duble). Acizii grași saturați cresc colesterolul din sânge, în timp ce grăsimile mononesaturate și polinesaturate scad colesterolul din sânge. Grăsimile saturate provin de obicei din surse animale și rămân solide la temperatura camerei. Cu excepția uleiurilor de nucă de cocos și palmier (care sunt saturate), grăsimile nesaturate se găsesc în uleiurile vegetale și sunt de obicei lichide la temperatura camerei. Grăsimile alimentare furnizează energie, funcționează ca purtători de vitamine liposolubile, servesc ca precursori ai prostaglandinelor și sunt o sursă de acizi grași. *Acidul linoleic acid gras polinesaturat este singurul acid gras absolut indispensabil. Un deficit de acid linoleic are ca rezultat dermatită.* S-a stabilit un aport adecvat atât pentru acizii linoleici cât și pentru acizii -linolenici. Deoarece uleiurile vegetale sunt surse bogate de acid linoleic, acest nivel poate fi atins prin includerea a două lingurițe pe zi de ulei vegetal în dietă. Grăsimea este cea mai concentrată sursă de energie. Consiliul pentru Alimentație și Nutriție a stabilit un interval de distribuție acceptabil al macronutrienților (AMDR) pentru grăsimi de cel puțin 20% pentru a preveni căderea colesterolului lipoproteinelor cu densitate ridicată (HDL) asociat cu dietele cu conținut scăzut de grăsimi. Liniile directoare ale Programului Național de Educație pentru Colesterol recomandă ca 25% până la 35% din caloriile din dietă să provină din grăsimi. Colesterolul este principalul component al membranelor celulare și este sintetizat de organism. Recomandarea dietetică zilnică pentru colesterol este mai mică de 300 mg.

***Digestia lipidelor***. Aportul mediu de grăsimi (unt, ulei, margarină, lapte, carne, cârnați, ouă, nuci etc.) este de aproximativ 60-100 g / zi, dar există o gamă largă de variații individuale (10-250 g / zi) . Majoritatea grăsimilor din dietă (90%) sunt grăsimi neutre sau triacilgliceroli (trigliceride). Restul sunt fosfolipide, esteri de colesterol și vitamine liposolubile (vitaminele A, D, E și K). Peste 95% din lipide sunt absorbite în mod normal în intestinul subțire. Lipidele sunt slab solubile în apă, de aceea sunt necesare mecanisme speciale pentru digestia lor în mediul apos al tractului gastro-intestinal și pentru absorbția și transportul lor ulterior în plasmă. Deși cantități mici de triacilglicerol nedegradat pot fi absorbite, grăsimile alimentare trebuie hidrolizate de enzime înainte ca acestea să poată fi absorbite eficient. Activitatea enzimatică optimă necesită emulsificarea mecanică prealabilă a grăsimilor (în principal în stomacul distal) deoarece picăturile de lipide emulsionate (1-2 μm) asigură o suprafață mult mai mare (în raport cu masa de grăsime) pentru lipaze. *Lipazele, enzimele de digerare a grăsimilor, provin din glandele linguale, fundul gastric (celulele gâtului principal și mucos) și pancreasul*. Aproximativ 10-30% din aportul de grăsimi din dietă este hidrolizat în stomac, în timp ce restul de 70-90% este descompus în duoden și jejun superior. Lipazele linguale și gastrice au un pH acid optim, în timp ce lipaza pancreatică are un pH optim de 7-8. Lipazele devin active la interfața grăsime / ulei și apă. *Lipaza pancreatică (triacilglicerol hidrolaza) își dezvoltă activitatea lipolitică (max. 140 g grăsime / min) în prezența colipazei și Ca2 +. Pro-colipaza din sucul pancreatic produce colipază după ce a fost activată de tripsină*. În majoritatea cazurilor, lipazele pancreatice împart triacilglicerolul (TG) la prima și a treia legătură esterică. Excesele de Ca2 + sau deficiențele de monoacilglicerol duc la conversia acizilor grași în săpunuri de calciu, care sunt excretate ulterior.

*Fosfolipaza A2 (din pro-fosfolipaza A2 din sucul pancreatic - activată de tripsină)* clivează a doua legătură esterică a fosfolipidelor (în principal fosfatidilcolină = lecitină) conținute în micele. Pentru această reacție este necesară prezența sărurilor biliare și a Ca2 +. *O carboxilesterază nespecifică (lipază nespecifică = colesterol ester hidrolază) din secrețiile pancreatice acționează, de asemenea, asupra esterilor colesterolului de pe micele, precum și asupra tuturor celor trei legături esterice ale TG și esterilor vitaminelor, A, D și E. Această lipază este prezentă și în laptele matern uman. (dar nu și laptele de vacă), astfel încât sugarii alăptați primesc enzima digestivă necesară descompunerii grăsimii din lapte împreună cu laptele*. Deoarece enzima este sensibilă la căldură, pasteurizarea laptelui uman reduce semnificativ capacitatea sugarului de a digera grăsimea laptelui într-o mare măsură. 2-Monoacilglicerolii, acizii grași liberi cu lanț lung și alte lipide se agregează cu săruri biliare pentru a forma spontan micele în intestinul subțire. (Deoarece acizii grași cu lanț scurt sunt relativ polari, aceștia pot fi absorbiți direct și nu necesită săruri biliare sau micele). Micelele au doar aproximativ 20-50 nm în diametru, iar raportul dintre suprafață și volum este de aproximativ 50 de ori mai mare decât cel al picăturilor lipidice din emulsii. Acestea facilitează contactul strâns între produsele de digestie a grăsimilor și peretele intestinului subțire și, prin urmare, sunt esențiale pentru absorbția lipidelor. Latura polară a substanțelor implicate (în principal săruri biliare conjugate, 2-monoacilglicerol și fosfolipide) se confruntă cu mediul apos, iar partea nepolare se îndreaptă spre interiorul micelei. Lipidele total apolare (de exemplu, esterii colesterolului, vitaminele liposolubile și otrăvurile lipofile) sunt situate în interiorul micelelor. Astfel, lipidele apolare rămân în mediul lipofil (continuu hidrocarbonat) în timpul tuturor acestor procese până când ajung la membrana de margine lipofilă a epiteliului. Acestea sunt apoi absorbite de celulele mucoasei prin dizolvare în membrană sau printr-un mecanism de transport pasiv (de exemplu, purtători în cazul acizilor grași liberi). Deși absorbția grăsimilor este finalizată până când chimul ajunge la sfârșitul jejunului, sărurile biliare eliberate din micele sunt absorbite numai în ileonul terminal și apoi reciclate (circulație enterohepatică).

*Distribuția și depozitarea lipidelor.* Lipidele din sânge sunt transportate în lipoproteine ​​(LP), care sunt agregate moleculare (microemulsii) cu un nucleu de lipide foarte hidrofobe cum ar fi triacilglicerolii (TG) și esteri ai colesterolului (esteri CHO) înconjurați de un strat de lipide amfipatice (fosfolipide, colesterol). LP-urile conțin, de asemenea, mai multe tipuri de proteine, numite apolipoproteine.

LP-urile sunt diferențiate în funcție de dimensiunea, densitatea, compoziția lipidică, locul de sinteză și conținutul lor de apolipoproteine*. Apolipoproteinele (Apo) funcționează ca elemente structurale ale LP-urilor (de exemplu ApoAII și ApoB48), liganzi (ApoB100, ApoE etc.) pentru receptorii LP de pe membranele celulelor țintă LP și ca activatori enzimatici (de exemplu ApoAI și ApoCII).*

Chilomicronii transportă lipidele (în principal triacilglicerol, TG) din intestin către periferie (prin limfa intestinală și circulația sistemică;), *unde Apo CII activează lipoprotein lipaza endotelială (LPL), care scindează FFA(Free fatty acids) de TG.* FFA sunt absorbite în principal de miocite și celule adipoase. *Cu ajutorul ApoE, rămășițele de chilomicron livrează restul de sarcină TG, colesterol și ester de colesterol către hepatocite prin endocitoză mediată de receptor*. Colesterolul (CHO) și TG importate din intestin și nou sintetizate în ficat sunt *exportate în interiorul VLDL (lipoproteine ​​cu densitate foarte mică) din ficat în periferie, unde prin intermediul ApoCII activează și LPL, rezultând eliberarea de FFA. Acest lucru are ca rezultat pierderea ApoCII și expunerea la ApoE. Rămân resturi VLDL sau IDL (lipoproteine ​​cu densitate intermediară). Ca. 50% din IDL revine la ficat (în principal legat de ApoE de receptorii LDL) și este reprocesat și exportat din ficat ca VLDL. Celelalte 50% din IDL sunt transformate în LDL (lipoproteine ​​cu densitate redusă) după ce intră în contact cu lipaza hepatică (rezultând pierderea ApoE și expunerea ApoB100)*. Două treimi din LDL livrează esterii lor CHO și CHO ficat, cealaltă treime își transferă CHO în țesutul extrahepatic. Legarea ApoB100 la receptorii LDL este esențială pentru ambele procese. Lipoproteinele de înaltă densitate (HDL) schimbă anumite apoproteine ​​cu chilomicroni și VLDL și absorb CHO superfluu din celulele extrahepatice și din sânge. *Cu ApoAI, activează enzima plasmatică LCAT (lecitin-colesterol aciltransferază), care este responsabilă pentru esterificarea parțială a CHO. HDL livrează, de asemenea, colesterol și esteri CHO în ficat și glande producătoare de hormoni steroizi cu receptori HDL (ovare, testicule, cortex suprarenal).*

*Triacilglicerol (TG)*. TG dietetice sunt descompuse în acizi grași liberi (FFA) și 2-monoacilglicerol (MG) în tractul gastro-intestinal. Deoarece FFA cu lanț scurt sunt solubile în apă, ele pot fi absorbite și transportate în ficat prin vena portă. FFA cu lanț lung și 2-monoacilglicerolii nu sunt solubili în apă. Acestea sunt resintetizate în TG în celulele mucoasei. FFA-urile necesare pentru sinteza TG sunt transportate de proteinele care leagă FFA de la membrana celulară la locul lor de sinteză, adică reticulul endoplasmatic neted. Deoarece TG-urile nu sunt solubile în apă, ele sunt încărcate ulterior pe chilomicroni, care sunt exocitați în lichidul extracelular, apoi sunt transferați la limfa intestinală (prin aceasta trecând ficatul), de unde ajung în cele din urmă la o circulație mai mare. (Plasma devine tulbure aproximativ 20-30 minute după o masă grasă datorită conținutului său de chilomicron). Ficatul sintetizează, de asemenea, TG-urile, preluând astfel FFA-urile necesare din plasmă sau sintetizându-le din glucoză. TG hepatice sunt încărcate pe VLDL și ulterior secretate în plasmă. Deoarece capacitatea de export a acestui mecanism este limitată, un exces de FFA sau glucoză poate duce la acumularea de TG în ficat (ficat gras).

***Acizii grași liberi (FFA)*** *sunt substraturi cu energie ridicată utilizate pentru metabolismul energetic. Acizii grași care circulă în sânge sunt transportați în principal sub formă de TG (în lipoproteine) în timp ce FFA din plasmă sunt complexați cu albumina*. Acizii grași sunt eliminați din TG-urile de chilomicroni și VLDL prin lipoproteina lipază (LPL) localizată pe suprafața luminală a endoteliului capilar al multor organe (în principal în țesutul adipos și mușchii). ApoCII pe suprafața TG-urilor și VLDL activează *LPL. Insulina secretată după masă induce LPL, care favorizează degradarea rapidă a TG dietetice reabsorbite. LPL este activat și de heparină (din țesutul endotelial, mastocite etc.), care ajută la eliminarea chilomicronilor din plasma tulbure; de aceea se numește factor de eliminare.* FFA-urile complexate cu albumină din plasmă sunt transportate în principal către următoarele situri țintă: 1) Mușchiul cardiac, mușchiul scheletic, rinichii și alte organe, unde sunt oxidate la CO2 și H2O în mitocondrii (oxidare) și utilizate ca sursă de energie; 2) Celulele adipoase, care fie stochează FFA-uri, fie le utilizează pentru a sintetiza TG. Atunci când necesarul de energie crește sau aportul scade, FFA sunt scindate de triacilglicerol în celulele adipoase (lipoliză) și transportate în zona în care sunt necesare. *Lipoliza este stimulată de epinefrină, glucagon și cortizol și inhibată de insulină;* 3) Ficatul, unde FFA sunt oxidate sau utilizate pentru sintetizarea TG.

***Colesterol (CHO).*** Esterii colesterolului (esterii CHO), la fel ca TG-urile, sunt lipide apolare. În mediul apos al corpului, ele pot fi transportate numai atunci când sunt încorporate în lipoproteine ​​(sau legate de proteine) și pot fi utilizate pentru metabolism numai după ce au fost transformate în CHO, care este mai polar. Esterii CHO servesc drept magazine și, în unele cazuri, forma transportată a CHO. Esterii CHO sunt prezenți în toate lipoproteinele, dar sunt cei mai abundenți (42%) în LDL.

Colesterolul este un component important al membranelor celulare. Mai mult, este un precursor pentru sărurile biliare, vitamina D și hormoni steroizi. În fiecare zi cca. 0,6 g de CHO se pierd în fecale (reduse la coprosterol) și se îndepărtează de piele. Pierderea de sare biliară se ridică la aproximativ 0,5 g / zi. Aceste pierderi (minus aportul dietetic de CHO) trebuie compensate prin resinteza continuă a CHO în tractul intestinal și ficat. CHO furnizat de dietă este absorbit parțial ca atare și parțial sub formă esterificată. Înainte de a fi reabsorbiți, esterii CHO sunt împărțiți de carboxilesterază pancreatică nespecifică la CHO, care este absorbită în partea superioară a intestinului subțire. Celulele mucoasei conțin o enzimă care re-esterifică o parte din CHO absorbit: *ACAT (acil-CoA-colesterol aciltransferaza), astfel încât atât colesterolul, cât și esterii CHO pot fi integrați în chilomicroni*. CHO și esterii CHO din resturile de chilomicron (vezi mai sus) sunt transportați la ficat, unde lipazele acidului lizozomal descompun din nou esterii CHO în CHO. Acest CHO și cel preluat din alte surse (LDL, HDL) părăsesc ficatul: 1. prin excreție în bilă; 2. prin conversie în săruri biliare care intră și ele în bilă; 3. prin încorporare în VLDL, lipoproteina hepatică pentru exportul lipidelor în alte țesuturi. Sub influența LPL, VLDL produce IDL și ulterior LDL. *LDL transportă esteri CHO și CHO către celule cu receptori LDL (celule hepatice și extrahepatice;). Densitatea receptorului de pe suprafața celulei este ajustată în funcție de cerința predominantă de CHO.*

La fel ca celulele hepatice (vezi mai sus), celulele extrahepatice preiau LDL prin endocitoză mediată de receptor, iar lipazele acidului lizozomal reduc esterii CHO la CHO. Celulele pot apoi introduce CHO în membranele lor celulare sau îl pot folosi pentru sinteza steroizilor. *Un exces de colesterol duce la (a) inhibarea sintezei CHO în celule (3-HMG-CoA-reductază) și (b) activarea ACAT, o enzimă care esterifică și stochează CHO sub forma esterului său.*

**Etiologia generală a dezechilibrului metabolic lipidic**

• ***Tulburări ale aportului de lipide***

Lipidele alimentare disponibile sunt: ​​trigliceride (lipide neutre), fosfolipide, colesterol, vitamine liposolubile și lipoproteine. Din trigliceride se cunosc lipide animale și uleiuri vegetale. În compoziția grăsimilor animale există în principal acizi grași saturați. În compoziția uleiurilor vegetale există în principal uleiuri mono- și poli-nesaturate: acid oleinic, linolic, linolenic și arahidonic.

Rolul biologic al lipidelor este în principal energetic și plastic. Ele livrează până la 40% din energia totală consumată de organism. Rolul plastic al lipidelor se datorează faptului că acizii grași nesaturați sunt părți structurale ale membranelor biologice, colesterolul servește ca materie primă pentru sinteza multor substanțe - acizii biliari, steroizii, din acizii grași poli-nesaturați sunt sintetizate prostaglandinele și alte substanțe biologice .

Deficitul alimentar de lipide, deși este rar cantitativ, uneori se poate manifesta prin lipsa parțială a diferitelor substanțe lipidice. Deficitul de trigliceride este compensat atât prin substituirea energetică cu alte substanțe (ex. Glucide), fie prin sinteza de novo a lipidelor (din acetat).

Acizii grași nesaturați reprezintă substanțe esențiale, deoarece organismul este incapabil să le sintetizeze, de aceea este indispensabil aportul lor alimentar. Necesarul zilnic de acizi grași nesaturați este de 6 g pentru adulți. Deficitul de acizi grași nesaturați este întâlnit atunci când există o lipsă alimentară de ulei vegetal și manifestările acestui deficit sunt dependente de rolul biologic al acestor substanțe în organism. Deci, deficitul de acizi grași nesaturați la nivelul membranei citoplasmatice, modifică proprietățile mecanice ale acestor membrane, vâscozitatea și fluiditatea, metabolismul trans-membranar, sinteza scăzută a prostaglandinelor. *Vitaminele liposolubile A, D, E, K reprezintă, de asemenea, substanțe esențiale cu un rol biologic important în regenerare și proliferare, în metabolismul fosfor-calciu, funcționarea normală a sistemelor antioxidante și de coagulare.*

Consumul excesiv de lipide are efecte digestive și metabolice. Din efectele digestive sunt: ​​secreția crescută a bilei, hiperkinezia vezicii biliare, creșterea secreției de suc pancreatic. *Absorbția crescută a lipidelor determină hiperlipidemie alimentară - creșterea concentrației de grăsime în sânge*. Hiperlipidemia persistentă și frecventă are cel puțin două efecte: depunerea crescută a lipidelor în țesutul adipos (obezitate) și infiltrarea cu dezvoltarea distrofiei grăsimilor în organele parenchimatoase (ficat, inimă, glande sexuale).

• ***Perturbări ale digestiei lipidelor - maldigestie lipidică***

Din cantitatea totală de lipide consumate, 99% reprezintă lipide neutre - trigliceride. Pentru absorbția și asimilarea normală a lipidelor din tubul digestiv există următoarele condiții obligatorii: *prezența acizilor biliari necesari pentru emulsificarea grăsimilor, prezența enzimelor lipolitice necesare pentru descompunerea lipidelor, capacitatea mucoasei intestinale de a absorbi produsele lipolizei și capacitatea enterocitelor de a resintetizează trigliceridele și formează chilomicroni. Deci, respectiv, cele mai frecvente cauze ale tulburărilor de digestie a lipidelor sunt: ​​insuficiența biliară (respectiv acizii biliari insuficienți), insuficiența lipazei, defectele și leziunile enterocitului.*

Acizii biliari sintetizați în ficat din colesterol sunt secretați în duoden și reprezintă substanțe amfatice cu proprietăți hidrofobe și hidrofile. Datorită acestor proprietăți, acizii biliari au proprietăți detergente - emulsionează grăsimile, formând o suspensie stabilă și subțire în mediul apei. Emulsificarea lipidelor mărește considerabil suprafața de contact cu lipaza, crescând astfel lipoliza. O altă structură formată din acizi biliari cu lipide sunt micelele. Micelele reprezintă o emulsie formată din mai multe picături mici (nanometri) formate dintr-un strat monomolecular de acizi biliari, colesterol, acizi grași și fosfolipide. Din această cauză, suspensia micelei este transparentă, iar micelele cele mai mici sunt ușor absorbite de celulele epiteliale ale intestinului. Atunci când există o lipsă de acizi biliari în tractul gastro-intestinal, nu se poate efectua emulsificarea lipidelor, precum și formarea micelelor, acestea afectând defalcarea lipidelor prin lipaza pancreatică și dezvoltarea maldigestiei grăsimilor.

Maldigestia lipidică duce la alte fenomene patologice în tractul gastrointestinal - steatoree, mal digestia altor substanțe nutritive (proteine, zaharuri), formarea săpunului și perturbări ale absorbției minerale. Maldigestia lipidelor afectează asimilarea vitaminelor liposolubile și a colesterolului cu următoarele consecințe: hipovitaminoză, sinteză insuficientă a acizilor biliari.

• ***Tulburări de absorbție a lipidelor - malabsorbție a lipidelor***

Tulburările absorbției grăsimilor (malabsorbția grăsimilor) pot fi o consecință a maldigestiei lipidelor, mai exact o consecință a emulsificării insuficiente și a formării micelelor (trigliceridele sunt absorbite doar ca miceli), lipoliza insuficientă (numai mono- și digliceridele pot fi absorbite), procesele patologice la nivelul epiteliului intestinal (atrofie, inflamație).

Sub acțiunea lipazei pancreatice, trigliceridele se descompun în di- și monogliceride (de asemenea se formează o cantitate mică de acizi grași liberi). Din aceste produse de lipoliză, numai acizii grași cu un lanț mai scurt de 10 carboni din lapte pot fi absorbiți direct în sânge. Mono- și digliceridele sunt înghițite de celulele epiteliale intestinale unde acestea sunt supuse reesterificării (resintezei) trigliceridelor. Acest proces poate fi afectat în caz de leziuni enterocitare (enterită, atrofie, distrofie), hipovitaminoză A și B, deficit de glicerofosfat, inhibarea fosforilării (intoxicație cu acid mono-iodinacetic), inhibarea sintezei fosfolipidelor în absența colinei. Mai târziu, resintetizate în trigliceridele enterocite, sunt adunate în chilomicroni și sunt eliberate în limfă și prin aceasta acestea ajung în circulația sistemică.

• ***Tulburări ale metabolismului lipidic intermediar în tulburările hepatice***

Funcțiile ficatului în ceea ce privește metabolismul lipidic sunt atât anabolice, cât și catabolice. Din procesele catabolice trebuie remarcate lipoliza și oxidarea acizilor grași, în timp ce din procesele anabolice: sinteza acizilor grași, lipogeneza, biosinteza colesterolului, sinteza acizilor biliari precum și sinteza fosfolipidelor și lipoproteinelor. Conținutul mediu de lipide din ficat este de aproximativ 1% din greutatea organelor.

Insuficiența hepatică, cauzată de tulburări nemetabolice (inflamație, distrofie și fibroză) duce la tulburări secundare ale funcțiilor hepatice metabolice, inclusiv tulburări metabolice ale grăsimilor. *Din tulburările lipidice majore ale insuficienței hepatice se pot menționa: incapacitatea de a descompune lipidele și colesterolul cu reținerea lor în țesutul hepatic cauzând steatoză hepatică, infiltrare grasă și distrofie grasă; incapacitatea de a sintetiza fosfolipide, lipoproteine, acizi grași; tulburări ale proceselor metabolice ale carbohidraților - tulburări ale glicogenogenezei, scăderea depozitelor de glicogen în ficat, ketogeneza*. Rezumatul proceselor patologice se manifestă prin epuizarea glicogenului, acidoză metabolică, cetonemie, infiltrare grasă secundară și distrofie grasă a ficatului.

• ***Tulburări endocrine***

Tulburările metabolismului lipidic pot fi consecințe ale deficitului de insulină, hiposecreția tiroxinei, hipersecreția glucocorticoizilor.

**Hiperlipidemia**

Hiperlipidemia reprezintă o concentrație crescută de lipide în sânge.

Normolipidemia reprezintă o concentrație constantă de lipide, precum și spectrul normal de lipide din sânge.

Cantitatea totală de lipide din sânge *reprezintă 0,5 ± 0,2%.* Spre deosebire de carbohidrați, homeostazia lipidică din sânge nu este menținută foarte strict, concentrația lor variază în mare măsură. De asemenea, acolo unde nu există o valoare critică pentru lipidemie, mai important fiind spectrul de lipide din sânge, durata acestor fluctuații și starea organelor care efectuează metabolismul lipidic. Din punct de vedere biochimic, lipidele din sânge sunt reprezentate de trigliceride, acizi grași neesterificați, acizi grași cu lanț scurt, fosfolipide și colesterol. Toate aceste substanțe sunt transportate în diferite forme, care au semnificație biologică și biochimică. Caracteristica generală este că toate produsele lipidice din sânge sunt asociate cu proteine ​​- lipoproteine.

În funcție de forma de transport, produsele lipidice din sânge sunt împărțite *în chilomicroni, alfa-lipoproteine, pre-beta-lipoproteine ​​și beta-lipoproteine.* Conform substanțelor lipidice din compoziția lor (trigliceride, fosfolipide, colesterol, acizi grași) lipoproteinele au densitate diferită și conform acestui criteriu acestea sunt împărțite în lipoproteine ​​cu densitate foarte mică, densitate mică, densitate mare și densitate foarte mare. Deci, în alte secții, formă de transport lipidic în sânge sunt *chilomicronii, lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine, VLDL), lipoproteinele cu densitate mică (beta-lipoproteine, LDL), lipoproteinele cu densitate mare (alfa-lipoproteine , HDL) și lipoproteine ​​cu densitate foarte mare (acizi grași în asociere cu albumina, VHDL).*

*Chilomicronii* reprezintă forma de transport a lipidelor exogene din tubul digestiv către organe și sunt formate din trigliceride absorbite direct din intestin și din cele care sunt resintetizate în enterocite (88%), fosfolipide (8%), colesterol (4%) și proteine ​​(1%). Chilomicronii au o densitate scăzută sub 1.006 (aproximativ 0,96). Chilomicronii parcurg următoarea cale: celula epitelială intestinală - limfa canalului toracic - vena cavă superioară - circulația pulmonară - circulația sistemică. *Chilomicronii din sânge sunt supuși la două procese - lipopexia și lipoliza, prin aceste procese sângele este eliberat de lipide*. Lipopexia reprezintă procesul de fixare a lipidelor pe suprafața celulelor mezenchimale, în special *în plămâni*. Deci, plămânul reprezintă prima barieră metabolică a lipidelor absorbite în intestin. Din alte organe care fixează chilomicronii se pot *remarca miocardul, țesutul adipos, celulele endoteliale vasculare*. Al doilea proces consecutiv lipopexiei este lipoliza chilomicronilor. Lipoliza este reprezentată de un rând de procese consecutive. Inițial, *chilomicronii stimulează mastocitele și celulele endoteliale care secretă heparină. Heparina stimulează lipaza din organele lipopectice menționate mai sus și lipazele la rândul său descompun lipidele în acizi grași neesterificați*. Prezența chilomicronilor în sânge face ca plasma sanguină să arate opalescentă, din acest motiv, lipoproteina lipază care descompune chilomicronii din sânge este numită „factor de eliminare a plasmei”. Deci, lipidele din chilomicroni sunt descompuse în acizi grași care sunt transportați în țesuturile de depozitare și consumatoare.

*Lipoproteinele* cu densitate foarte mică (lipoproteine ​​pre-beta) (VLDL) au dimensiunea 30-80 nm și densitatea de 1.006-1.019. Acestea constau din trigliceride (50%), colesterol (25%) și fosfolipide (25%). VLDL reprezintă forma de transport a trigliceridelor endogene sintetizate în ficat către alte organe consumatoare - țesut adipos, mușchi etc. Deoarece VLDL sunt la fel de bine hidrolizate de lipoprotein lipaza plasmatică și citoplasmatică, acizii grași care sunt disponibili pentru toate țesuturile pentru consum.

*Lipoproteinele cu densitate scăzută* (LDL) (beta-lipoproteine) au o densitate de 1.019-1.063 și diametrul particulelor de aproximativ 20 nm. Acestea se formează în sânge ca rezultat al eliberării trigliceridelor din VLDL sub influența lipoproteinei lipazei și reprezintă forma de transport a colesterolului către organe. LDL constă din colesterol (50%), fosfolipide (40%) și trigliceride (10%). Substanțele din compoziția LDL sunt utilizate de organele consumatoare: acizii grași sunt folosiți ca sursă de energie și colesterol pentru reînnoirea membranelor plasmatice, sinteza acizilor biliari, corticosteroizii.

*Lipoproteinele de înaltă densitate* (alfa-lipoproteine) (HDL) au o densitate de 1.063-1,21 și un diametru de 5-30 nm. În compoziția lor există predominant fosfolipide (50%), colesterol (35%) și trigliceride (15%). *HDL sunt sintetizate în ficat ca precursori, iar în sânge acestea se îmbogățesc cu colesterol și sunt reversibile în HDL*. Deci, HDL reprezintă forma de transport a fosfolipidelor către organe și cea a excesului de colesterol (colesterol neutilizat) la ficat, unde acesta este utilizat pentru sinteza acizilor biliari sau este eliminat din organism.

*Lipoproteinele cu densitate foarte mare (VHDL) au o densitate mare de 1,21 și constau din acizi grași în asociere cu albumina plasmatică*. Acestea reprezintă forma de transport a acizilor grași neesterificați formați în țesutul adipos ca rezultat al lipolizei și transportul lor către organele consumative. Deși concentrația sanguină a VHDL este egală doar cu 20 mg%, aceasta reprezentând doar 3% din totalul lipidelor din sânge, datorită metabolismului lor foarte intens, VHDL asigură aproximativ 80% din necesitățile energetice ale corpului.

*Fosfolipidele* reprezintă compusul glicerolului, în care două grupări hidroxil sunt esterificate de acizi grași, iar a treia grupare hidroxil prin radical fosfat. Din grupul fosfolipide ar trebui menționate: colină, inozitol etc. Aproximativ 3/4 din ficat și alte organe fosfolipide reprezintă compuși care au colină și etanolamină, între timp celelalte fosfolipide reprezintă doar cealaltă ¼ din toată cantitatea. Fosfolipidele reprezintă compușii esențiali ai membranei celulare. Datorită proprietăților lor amfipatice (hidrofile și hidrofobe) ale moleculei fosfolipidice, acestea formează straturi bilipide (porțiune hidrofilă orientată în exterior și porțiune hidrofobă în interiorul stratului). Cea mai mare cantitate de fosfolipide din organism se află în membranele celulare, deci doar o cantitate mică din acestea se află în compoziția micelelor sau în soluții. Fosfolipidele din soluții sunt asociate cu proteinele, formând lipoproteine. Ca lipoproteine, fosfolipidele sunt transportate din reticulul endoplasmatic, unde acestea sunt sintetizate în membrana citoplasmatică sau membrana organelor celulare. Biosinteza fosfolipidelor în ficat satisface următoarele nevoi: aprovizionarea cu diacilgliceride necesare pentru sinteza trigliceridelor (lipide neuronale) în ficat, mobilizarea mai ușoară a lipidelor din hepatocite, reînnoirea fosfolipidelor și repararea membranelor celulare ale hepatocitelor, sinteza fosfolipidelor care sunt transportate în sânge (alfa-lipoproteine) către alte organe. Biosinteza fosfolipidelor reprezintă una dintre funcțiile esențiale ale ficatului, pierderea acestei funcții duce la consecințe grave atât pentru ficat, cât și pentru întregul corp. Aceleași consecințe pot fi observate și în cazul incapacității congenitale a ficatului de a sintetiza proteinele de transport, aceasta perturbând transportul normal al sângelui al colesterolului și fosfolipidelor.

În ceea ce privește lipidele, dimpotrivă glucidelor, nu este importantă o concentrație importantă de lipide în sânge - hiperlipidemie. Tipurile de hiperlipidemie se diferențiază în funcție de origine și compoziția chimică a lipidelor, care au condiționat această hiperglicemie. O creștere a lipidelor din sânge poate afecta colesterolul, trigliceridele sau ambele (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau hiperlipidemie combinată). Hiperlipoproteinemia este în prezent termenul all-inclusive.

*Hiperlipidemia alimentară* se dezvoltă la 2-3 ore după ingestia de lipide, maximul fiind după 4-6 ore și revine la valoarea normală în aproximativ 9 ore. Hiperglicemia alimentară este condiționată de absorbția lipidelor din intestin și este reprezentată de cantități mari de chilomicroni sintetizați în celulele epiteliale intestinale în timpul procesului de resinteză a trigliceridelor și de VLDL (pre-beta-lipoproteine ​​resintetizate în ficat din acizi grași absorbiți). *Hiperlipidemia duce la lipopexie - fixarea lipidelor de către celulele pulmonare, a macrofage și a celule endoteliale*. *Între timp există eliberarea de heparină din mastocite și bazofile, care activează lipoprotein lipaza. Ca rezultat, trigliceridele din chilomicroni și pre-beta-lipoproteine ​​sunt descompuse în acizi grași neesterificați, care sunt fixați și transportați de albumine plasmatice*. În cele din urmă, acizii grași sunt utilizați de organele consumatoare - ficatul și țesutul adipos, care re-sintetizează trigliceridele, miocardul și mușchii scheletici care utilizează respectiv 0,8 și 0,1 meq acizi grași la fiecare 100 de grame de țesut pe oră. *Hiperlipidemia alimentară este amplificată prin blocarea sistemului macrofagic, prin splenectomie, procese lipopectice scăzute în ficat (fibroză, parenchim redus).* De menționat că excesul alimentar de NaCl2 inhibă lipoproteinele lipazice plasmatice, menținând astfel hiperlipidemia alimentară mult timp. Hiperlipidemia poate fi rezultatul aportului excesiv nu numai de lipide, ci și de carbohidrați, care depășesc capacitatea anabolică a ficatului și a mușchilor, iar carbohidrații neutilizați sunt supuși lipogenezei. *Alcoolul fiind un substrat pentru sinteza acizilor grași poate induce și hiperlipidemie.*

*Hiperlipidemia de transport* reprezintă mobilizarea depozitelor de lipide din țesutul adipos și transportul acestora către organele consumatorii. *Lipoliza în țesutul adipos este declanșată de scăderea depozitelor de glicogen în ficat, inaniție, hipersecreție de catecolamine în excitația sistemului nervos simpatic, hipersecreție ACTH și glucocorticoizi, hipersecreție în reacția de stres, hipersecreție de tiroxină, efort fizic etc ...* Ca rezultat al lipolizei acizi grași neesterificați sunt eliberate, acestea se leagă de albumine din plasmă. Deci, hiperlipidemia de transport este reprezentată de un nivel plasmatic crescut de VHDL. Acizii grași nesaturați sunt transportați cu sângele în ficat, unde sunt transformați în trigliceride și colesterol, în miocard și mușchii scheletici, unde sunt folosiți ca resurse energetice.

*Hiperlipidemia de retenție* reprezintă persistența îndelungată în sângele lipidelor, în cazul în care capacitatea organelor de a le metaboliza este diminuată. *În ateroscleroză există o reactivitate scăzută a lipoproteinei lipazei la heparină, din acest motiv lipoliza este inhibată*. *În sindromul nefritic, datorită albuminuriei, scade concentrația de albumină în sânge și, respectiv, scăderea capacităților lipopectice și lipolitice ale plasmei (hipoproteinemia inhibă lipoliza datorită absorbției scăzute și legată de trigliceride la receptorii celulari specifici de pe celulele endoteliale și alte celule mezenchimale sau parenchimatoase origini).* În nefroză, capacitatea lipolitică a rinichilor este inhibată, acest lucru contribuind la persistența hiperlipidemiei. *În diabetul zaharat, deficitul de insulină duce la reducerea glicogenogenezei și a depozitelor reduse de glicogen în ficat, aceasta declanșând lipoliza în țesutul adipos. Acest proces este amplificat de faptul că insulina însăși antagonizează lipoliza. Deci, hiperlipidemia care este prezentă inițial și condiționată de lipoliza scăzută este completată de hiperlipidemia de transport declanșată de deficitul de insulină.* Acestea duc la sinteza excesivă în ficat a trigliceridelor din acizii grași prezenți în plasma sanguină, ducând în final la infiltrarea grasă a organelor. Datorită scăderii concentrației de insulină, scăderii ciclului fosfogluconat al glucozei și al deficitului de NADPH este imposibilă re-sintetiza acizilor grași. În aceste condiții, surplusul de acetil-KoA, neutilizat în sinteza acizilor grași este utilizat pentru sinteza corpurilor cetonice - cetogeneză cu cetonemie și cetonurie. *În ateroscleroză, hiperlipidemia este o consecință a inhibării heparinei și, în cele din urmă, a inhibării lipoproteinei lipazei*.

***Hiperlipidemie congenitală - reprezintă un defect genetic al enzimelor implicate în metabolismul lipidelor***.

*În hiperlipidemia congenitală de tip I*, lipsește lipoprotein-lipaz - enzimă care descompune trigliceridele plasmatice din chilomicroni și pre-beta-lipoproteine ​​(VLDL). Acest lucru duce la niveluri ridicate de lipide în sânge chiar înainte de a mânca și la o hiperlipidemie pe termen lung după aportul de lipide. Prezența chilomicronilor în sânge (hipercilomicronemie) determină depunerea lipidelor în piele - xantome, în ficat și splină - hepato-splenomegalie, uneori poate implica și pancreasul, cu sindroame clinice respective. Deoarece nivelurile de colesterol și fosfolipide din sânge nu sunt crescute, *în hiperlipidemia de tip I nu există risc de ateroscleroză*. Restricția alimentară a lipidelor și carbohidraților poate îmbunătăți sindroamele clinice în acest tip de hiperlipidemie.

*Hiperlipidemia congenitală de tip II* se caracterizează prin creșterea valorii colesterolului în sânge, în principal sub formă de beta-lipoproteine ​​(LDL). Clinic se manifestă prin depunerea de lipide (colesterol) în piele, tendoane și vase de sânge chiar și la tineri. În acest tip de hiperlipidemie, riscul de ateroscleroză este foarte mare. Terapia constă în aportul redus de colesterol, inhibarea sintezei endogenului de colesterol și eliminarea crescută a acestuia din organism.

*Hiperlipidemie congenitală de tip III* - manifestată prin creșterea nivelului de trigliceride și colesterol din sânge. Se manifestă clinic prin ateroscleroză a arterelor coronare și a arterelor periferice și se găsește mai ales la adulți.

*Hiperlipidemie de tip IV* - există concentrație crescută de pre-beta-lipoproteine ​​(VLDL) concomitent cu hiperlipidemie glucidică. Acest tip de hiperlipidemie se numește și hiperlipidemie endogenă, deoarece în aceasta patogenie există o sinteză hepatică crescută a trigliceridelor din carbohidrații alimentari. Pentru acest tip de hiperlipidemie există o toleranță scăzută caracteristică la glucoză.

*Hiperlipidemia de tip V* - aceasta este o combinație de hiper-trigliceridemie endogenă cu trigliceridemie exogenă cu cantități mari de colesterol și triacilgliceride. În acest tip de hiperlipidemie există un risc ridicat de ateroscleroză, xantomatoză, pancreatită, neuropatie, hiperuricemie și toleranță redusă la glucoză.

***Hipercolesterolemia***

Diferit de trigliceride, care sunt utilizate doar ca resurse energetice, colesterolul și esterii acestuia sunt compuși esențiali ai membranelor celulare și precursori pentru sinteza acizilor biliari, a hormonilor steroizi și a vitaminei D. Metabolismul colesterolului se efectuează în ficat, vezica biliară, intestine și în circuitul intrahepatic (ficat-bilă-intestin subțire-vena porta -– ficat). Colesterolul alimentar și acizii biliari sunt componente ale micelelor din intestinul subțire, care sunt înghițite de enterocite, care sunt descompuse în trigliceride, acizi biliari și colesterol. Triacilgliceridele și colesterolul sunt încorporate în chilomicroni și astfel sunt absorbite în sângele portal. Trebuie menționat faptul că absorbția intestinală a colesterolului este limitată la o valoare maximă de 0,5 g pe zi, surplusul fiind eliminat cu fecale. Colesterolul din chilomicroni este reținut de ficat, unde este transformat în acizi biliari (proces predominant) sau este esterificat și ca esteri este încorporat în membrana hepatocitelor (proces minor). Acizii biliari eliberați în enterocite din micelele sunt eliminați în sânge, ajung în ficat și se întorc din nou în bilă. *Trebuie menționat faptul că acizii biliari reabsorbiți și returnați în ficat au un rol negativ de reacție, inhibând astfel o neosinteză a acizilor biliari din colesterol*. Astfel, mai mulți acizi biliari vor fi reabsorbiți în sânge și transportați în ficat, va fi utilizat mai puțin colesterol pentru sinteza lor și va fi mai mare cantitatea de colesterol neutilizat. Dimpotrivă, *eliminarea intensă a acizilor biliari cu fecalele va scădea colesterolul și acest lucru impune utilizarea sa intensă pentru sinteza acizilor biliari, reducând astfel stocarea colesterolului în organism*. Acest principiu al reglării nivelului de colesterol este utilizat în practica medicală pentru a reduce colesterolemia și, respectiv, pentru a reduce riscul de ateroscleroză cu *colestiramină* - substanță care formează cu acizi grași din intestin compuși neabsorbiți care sunt eliminați cu fecale. O altă sursă de colesterol din organism este colesterolul endogen sintetizat de mucoasa și ficatul intestinal din acetil-KoA (aproximativ 2-4 g / zi). Suma colesterolului hepatic (exogen și endogen) este eliminată în sânge prin două moduri: sub formă de beta-lipoproteine ​​cu densitate mică (VLDL) și alfa -lipoproteine ​​cu densitate mare.

Din cantitatea totală de colesterol circulant, 70% reprezintă esteri cu acizi grași nesaturați și 30% este reprezentat de colesterolul liber. Esterii colesterolului cu acizi grași nesaturați din beta-lipoproteine ​​(LDL) sunt forma obișnuită specifică de transport a colesterolului către organele periferice, care celule au receptori speciali pentru acești complecși. Receptorii de membrană sunt un mecanism cheie al procesului de degradare a colesterolului. *Insulina și tiroxina stimulează sinteza receptorilor și, respectiv, cresc metabolismul colesterolului din sânge.* Colesterolul liber și AMPc inhibă sinteza receptorilor și, respectiv, scad metabolismul acestuia. După fixare pe receptorii de membrană, LDL (beta-lipoproteine) pătrund în lizozomii celulelor, unde sunt descompuși în colesterol liber, greu disociabil, care reprezintă o parte componentă a alfa-lipoproteinelor. Alfa-lipoproteinele (HDL) au doar 20% colesterol - aceasta reprezintă o formă de conjugare și o formă de întoarcere a colesterolului liber, neutilizat spre ficat, unde acesta este secretat cu bila. Deci, aceste două clase de lipide reprezintă un antagonism metabolic: *LDL (beta-lipoproteine) transportă colesterolul din ficat către organe, contribuind la hipercolesterolemie și reprezintă un factor aterogen, în timp ce HDL (alfa-lipoproteine) transportă colesterolul din organe în ficat ceea ce duce la scăderea concentrației de colesterol din sânge și acesta reprezintă un factor non-aterogen.*

Hipercolesterolemia reprezintă o concentrație crescută de colesterol în sânge.

Pe scurt, *hipercolesterolemia poate fi rezultatul final al aportului excesiv de colesterol, creșterea sintezei colesterolului, scăderea sintezei acizilor biliari din colesterol, scăderea numărului de receptori celulari pentru LDL, scăderea concentrației de HDL (formă de transport al colesterolului în ficat).*

La majoritatea pacienților care au hipercolesterolemie (> 200-220 mg / dl ser) există o prevalență familială crescută a afecțiunii, dar cauza rămâne necunoscută (hipercolesterolemie poligenică). Cu toate acestea, supraponderalitatea și dieta joacă un rol important. Colesterolul LDL poate fi redus cel mai important printr-o preferință în dietă pentru grăsimile vegetale (nesaturate). *Grăsimile animale (saturate), pe de altă parte, cresc sinteza colesterolului în ficat și, prin urmare, scad densitatea receptorilor LDL,* astfel încât concentrația de LDL bogat în colesterol din ser este crescută (LDL-colesterol> 135 mg / dL). *Ca rezultat, există o legare crescută a LDL de receptorul scavenger care mediază încorporarea colesterolului în macrofage, piele și pereții vaselor.* Hipercolesterolemia este astfel un factor de risc pentru ateroscleroză și boli coronariene.

În hipercolesterolemia familială (hiperlipoproteinemia de tip IIa), colesterolul plasmatic este crescut semnificativ de la naștere, astfel încât infarctul miocardic poate să apară chiar și la copii. Cauzele principale sunt defectele genei pentru receptorul LDL cu afinitate ridicată, care previne absorbția celulară a LDL. Defectul poate provoca: 1) transcrierea redusă a receptorului; 2) proteinele receptor care rămân în reticulul endoplasmatic; 3) o încorporare redusă a receptorului în membrana celulară; 4) legarea redusă a LDL; sau 5) endocitoză anormală. Colesterolul seric crește ca urmare, în primul rând, a unei reduceri a absorbției celulare a LDL bogat în colesterol și, în al doilea rând, a țesuturilor extrahepatice care sintetizează mai mult colesterol, deoarece absorbția redusă a LDL în aceste țesuturi nu reușește să inhibe acțiunea reductazei 3-HMGCoA . Tratamentul constă, pe lângă o dietă adecvată, în administrarea rășinilor de schimb ionic (colestiramină) care leagă sărurile biliare din intestin și astfel previn recircularea lor enterohepatică. Acest lucru mărește sinteza proaspătă a sărurilor biliare din colesterol în ficat și astfel reduce concentrația de colesterol intracelular.

Ateroscleroza reprezintă depunerea lipidelor (în principal colesterol și esterii acestuia) pe intima și parțial în stratul mediu al arterelor, formând la nivelul pereților vaselor plăci sau ateroame. Aceste ateroame sunt fabricate din esteri de colesterol, precum și din trigliceride, glucozaminoglicani, colagen, elastină, calciu, macrofage și resturi celulare. Ateromul format poate obtura lumenul arterial conducând la ischemie a organelor interne (creier, inimă, rinichi etc.). Când membrana fibroasă a acestor plăci este ruptă, acestea devin centre pentru agregarea trombocitelor, depunerea fibrinei și trombogeneza. Factorii etiologici ai aterosclerozei sunt considerați hiperlipidemia, în special nivelul crescut al colesterolului (LDL), hipertriglicerideaemia, nivelul scăzut al HDL; hipertensiune arterială, obezitate, diabet zaharat, factori trombogeni.

Principala manifestare morfologică a aterosclerozei este formarea ateromului, care reprezintă un proces complex. La o persoană sănătoasă, LDL transportă colesterolul către endoteliu și alte celule unde acesta este utilizat pentru formarea membranelor celulare. În caz de hiperlipidemie cu LDL (echivalent cu hipercolesterolemie), lipoproteinele interacționează cu receptori specifici ai membranei și sunt fagocitate de monocite, care migrează și îmbibă spațiul subendotelial. În lizozomii monocitelor, colesterolul este eliberat de LDL prin sinteza esterilor de colesterol, aceștia formând în cele din urmă picături cu citoplasmă „spumoasă”. În spațiul subendotelial „celulele spumoase” mor cu eliberare de colesterol, care formează placa ateromatoasă. În acest fel, LDL, precum și VLDL, reprezintă două lipoproteine ​​foarte aterogene. HDL reprezintă antagoniști ai HDL (factori anti-aterogeni). Aceste lipoproteine ​​au o masă moleculară care este de 10 ori mai mică decât masa moleculară a lipoproteinelor aterogene, datorită faptului că HDL poate trece cu ușurință de peretele vascular, poate pătrunde în spațiile inter-endoteliale, poate extrage colesterolul din celule și din alte lipoproteine ​​prin intermediul enzimei lecitin-colesterol-aciltransferază și transportă excesul de colesterol în ficat, unde acesta este transformat în principal în acizi biliari. Deci, patogenia aterosclerozei poate fi considerată nu numai hipercolesterolemie, ci și dislipoproteinemie - predominanța LDL și VLDL față de HDL.

Factorii de risc pentru ateroscleroză sunt: ​​obezitatea, diabetul zaharat, hipoxia, aportul excesiv de alimente, nicotina, alcoolul.

Factorii profilactici ai aterosclerozei sunt: ​​aportul limitat de lipide alimentare și colesterol, consumul de ulei vegetal care conține acizi polinsaturați), aportul de celuloză (leagă colesterolul din intestin și contribuie la eliminarea acestuia și scade colesterolemia), administrarea substanțelor care împiedică colesterolul absorbție în tractul digestiv (ex. beta-citosterina, un steroid vegetal), *substanțe care scad colesterolemia - estrogeni, tiroxină, acid nicotinic, piridoxină,* substanțe care diminuează reabsorbția intestinală a acizilor biliari obligând ficatul să utilizeze pentru sinteza acizilor biliari surplusul de colesterol din organism (colestiramina) sau substanțe care scad sinteza colesterolului - clofibratul.

***Tulburări ale metabolismului lipidic în organe***

Infiltrarea grasă și distrofia grasă a ficatului reprezintă procese patologice care se caracterizează prin acumularea excesivă de lipide în hepatocite ca urmare a proceselor patologice hepatice locale (leziuni celulare, necroză, inflamație) sau în timpul dismetabolismelor generale (hiperlipidemie în obezitate, dislipidemie, hiperglicemie, malnutriție ) (Fig. 5.)

*Infiltrarea lipidică a ficatului* reprezintă o acumulare crescută în ficat a lipidelor, care reprezintă mai mult de 1% din masa totală a organelor fără leziuni ale organitelor celulare și este o formă reversibilă. Distrofia lipidică a ficatului este rezultatul infiltrării excesive și persistente a ficatului cu lipide, care sunt însoțite de modificări funcționale și structurale ale organelor și au un caracter ireversibil.

Din cauzele majore ale infiltrării grase și distrofiei ficatului trebuie amintite: *leziunile celulare toxice (acțiunea substanțelor hepatotoxice - alcool, cloroform, tetraclorură de carbon), hipoxie, infecții (hepatită), diabet zaharat, inanție totală și parțială a proteinelor, aportul de* *lipide,* *mobilizarea crescută a lipidelor endogene din depozite, epuizarea depozitelor de glicogen în ficat, hipersecreția de catecolamine și glucocorticoizi, diabetul zaharat.*

În patogeneza infiltrării grase și a distrofiei grase a ficatului, rolurile majore au: *hiperlipidemie, în special hiperchilomicronemie, diminuarea activității lipolitice și oxidative a hepatocitelor, capacitatea scăzută a celulelor hepatice de a sintetiza fosfolipidele.*

Conform patogeniei și etiologiei există unele forme de infiltrare grasă a ficatului.

*Infiltrarea grasă alimentară* reprezintă invazia ficatului cu chilomicroni din tractul digestiv ca urmare a aportului excesiv de lipide.

*Infiltrarea grasă de transport* reprezintă o consecință a mobilizării crescute a lipidelor din țesutul adipos (hiperlipidemie cu VHDL). Lipoliza intensă poate fi inițiată prin depozitarea scăzută a glicogenului hepatic (înfometare), activarea sistemului simpatic și hipersecreție catecolaminică (stres), hipoxie, inaniție, hipersecreție de ACTH și glucocorticoizi (sindrom Cushing sau boală Cushing) precum și hipersecreție de somatotropină (gigantism sau acromegalie ).



Fig. 5. Ficatul gras. **A**, Diagrama schematică a posibilelor mecanisme care conduc la acumularea de trigliceride în ficatul gras. Defectele în oricare dintre etapele de absorbție, catabolism sau secreție pot duce la acumularea de lipide. **B**, detaliu de mare putere al schimbării grase a ficatului. În majoritatea celulelor nucleul bine conservat este strâns în marginea deplasată a citoplasmei în jurul vacuolului de grăsime (din Robbins-Cotran; Baza patologică a bolii).

Un rol patogenetic ridicat are capacitatea hepatocitelor de a se elibera de lipide. Acest proces include lipoliza și oxidarea acizilor grași în hepatocite, precum și sinteza fosfolipidelor și lipoproteinelor. Fosfolipidele, dimpotrivă lipidelor neutre, au capacități hidrofile și asigură o dispersie fină a lipidelor, în această formă eliminându-se din hepatocit. Principalul fosfolipid hepatic este lecitina, a cărei sinteză are nevoie de colină. Pentru sinteza colinei este nevoie de grupări metilice care sunt donate de metionină, în timp ce metionina la rândul său reprezintă aminoacidul din cazeina din lapte. În afară de aceasta, pentru sinteza colinei este nevoie de vitamina B12. Toate substanțele menționate mai sus, care contribuie la metabolismul lipidelor și ajută hepatocitele să se elibereze de grăsimi, se numesc substanțe lipotrope. *O substanță lipotropă endogenă foarte activă este lipocaina secretată de celulele gamma ale canalelor pancreatice mici.*

Insuficiența sintezei albuminei în ficat diminuează capacitatea sângelui de a transporta acizii grași eliberați din țesutul adipos către țesuturile consumative. Insuficiența sintezei în ficat a altor proteine ​​de transport (alfa și beta-globuline) perturbă transportul trigliceridelor, acizilor grași, colesterolului, fosfolipidelor, acestea ducând la infiltrare grasă și distrofie grasă în organe. Acest lucru se întâmplă în inaniția cronică a proteinelor sau când se administrează substanțe care inhibă sinteza proteinelor (de exemplu, antibiotice).

Deci, homeostazia lipidică a ficatului reprezintă echilibrul dintre două procese: sinteza și metabolismul lipidelor și eliminarea lor din ficat. Când acestea sunt deranjate, se vor dezvolta modificări grase în hepatocite. Consecințele distrofiei grase a ficatului sunt distrofia celulară și necroza celulară, atrofia și scleroza organului.

***Tulburări ale metabolismului lipidic în creier***

Aproape jumătate din masa creierului este formată din lipide, reprezentate în principal de fosfolipide, sfingomieline, colesterol și doar o cantitate mică de acizi grași și grăsimi neutre. Toate aceste substanțe sunt utilizate în principal în procese sintetice și nu sunt utilizate pentru depozitare. Toate lipidele cerebrale sunt produse local din carbohidrați. Mitocondriile neuronilor nu sunt capabile să oxideze acizii grași, de aceea, toată energia necesară este furnizată de metabolismul carbohidraților. Doar într-o cantitate mică, la inaniție, creierul poate folosi corpuri cetonice (*în principal acid beta-oxibutiric*).

Din anomaliile congenitale ale metabolismului lipidic în creier trebuie amintite *lipidoza.* Lipidozele sunt tulburări ale metabolismului grăsimilor, în care defectele enzimelor și ale altor proteine ​​determină acumularea (și astfel depunerea) lipidelor. Lipidoza cerebrală se referă la gangliozidoză, sfingomielinoză, glucocerebrozidoză. Gangliozidele *(boala Tay – Sachs și Sandhoff)* sunt cauzate de diferite defecte ale hexosaminidazelor sau galactozidazei. În majoritatea formelor, gangliozidele acumulate duc la tulburări cerebrale foarte severe și la moarte în copilăria timpurie. În *boala Refsum*, degradarea acidului fitanic este blocată (defectul acidului fitanic-hidroxilazei), ca urmare a căruia se acumulează și, încorporat în mielină, duce la polineuropatie. În *boala Niemann-Pick* (cinci fenotipuri, A – E) există o acumulare de sfingomielină și colesterol în lizozomi. La tipurile A (80% din toate cazurile de boală) și B există un deficit de sfingomielinază, în timp ce la tipul C1 deficiența este de proteină (NPC1) care joacă un rol important în distribuția intracelulară a colesterolului. Efectele tipului A sunt mărirea mai multor organe și anomalii neurologice severe care pot fi fatale deja în copilărie.

Consecințele dishomeostaziei lipidice sunt: ​​infiltrarea grasă și distrofia grasă a celulelor, ateromatoza, necroza celulară, atrofia, scleroza.

**OBEZITATEA**

Excesul de țesut adipos (cunoscut sub numele de obezitate) și excesul de greutate corporală sunt asociate cu incidența crescută a mai multor dintre cele mai importante boli ale oamenilor, inclusiv diabetul de tip 2, dislipidemiile, bolile cardiovasculare, hipertensiunea și cancerul.

Obezitatea este o problemă majoră de sănătate publică, care, până acum aproximativ o duzină de ani, era limitată la țările dezvoltate. De atunci, a devenit, de asemenea, o problemă importantă de sănătate în țările în curs de dezvoltare, iar în anumite țări obezitatea coexistă cu malnutriția în familiile individuale. În Statele Unite obezitatea a atins proporții epidemice. Prevalența obezității a crescut de la 13% la 32% între 1960 și 2004; în prezent, 66% dintre adulții din Statele Unite sunt supraponderali sau obezi, iar 16% dintre copii sunt supraponderali. Creșterea obezității în Statele Unite a fost asociată cu conținutul caloric mai ridicat al dietei, cauzat în principal de consumul crescut de zaharuri rafinate, băuturi îndulcite și uleiuri vegetale.

Obezitatea este definită ca o acumulare de țesut adipos care are o magnitudine suficientă pentru a afecta sănătatea. Excesul de greutate este cel mai bine evaluat prin indicele de masă corporală sau IMC. Din motive practice, greutatea corporală, care în general se corelează bine cu IMC, este adesea utilizată ca surogat pentru măsurările IMC. Domeniul normal al IMC este de 18,5-25 kg / m2, deși intervalul poate diferi în funcție de țări. Persoanele cu IMC peste 30 kg / m2 sunt clasificate ca obezi; cei cu IMC între 25 kg / m2 și 30 kg / m2 sunt considerați supraponderali. Din motive de simplitate, cu excepția cazului în care se menționează altfel, termenul de obezitate se va aplica atât celor cu adevărat obezi, cât și celor supraponderali.

Au fost descrise două tipuri de obezitate bazate pe distribuția grăsimilor: obezitatea superioară a corpului și cea inferioară. Obezitatea în partea superioară a corpului este denumită și obezitate centrală, abdominală sau masculină. Obezitatea în partea inferioră a corpului este cunoscută sub numele de obezitate periferică, femurală gluteală sau feminină. Cercetările sugerează că distribuția grăsimilor poate fi un factor mai important pentru morbiditate și mortalitate decât supraponderalitatea sau obezitatea. Prezența excesului de grăsime în abdomen în mod proporțional cu grăsimea corporală totală este un predictor independent al factorilor de risc și al mortalității. Una dintre caracteristicile grăsimii abdominale este aceea că acizii grași eliberați din viscere merg direct în ficat înainte de a intra în circulația sistemică, având un impact potențial mai mare asupra funcției hepatice. Se consideră că nivelurile mai ridicate de acizi grași liberi circulanți la persoanele obeze, în special cele cu obezitate superioară a corpului, sunt asociate cu multe dintre efectele adverse ale obezității. În general, bărbații au mai multe grăsimi intraabdominale și femeile mai multe grăsimi subcutanate. Pe măsură ce bărbații îmbătrânesc, proporția grăsimii intraabdominale față de grăsimea subcutanată crește. După menopauză, femeile tind să dobândească o distribuție centrală a grăsimilor. Grăsimea viscerală este, de asemenea, asociată cu anomalii ale nivelurilor metabolice și ale hormonilor sexuali.

La cel mai simplu nivel, obezitatea este o boală de dezechilibru caloric care rezultă dintr-un aport excesiv de calorii peste consumul lor de către organism. Cu toate acestea, patogeneza obezității este extrem de complexă și nu este încă complet înțeleasă. Cercetările au identificat mecanisme complexe umorale și neuronale care controlează apetitul și sațietatea. Aceste mecanisme neurohumorale răspund la semnale genetice, nutriționale, de mediu și psihologice și declanșează un răspuns metabolic prin stimularea centrelor situate în hipotalamus. Nu există nici o îndoială că influențele genetice joacă un rol important în controlul greutății, dar obezitatea este o boală care depinde de interacțiunea dintre mai mulți factori. La urma urmei, indiferent de structura genetică, obezitatea nu s-ar produce fără aportul de alimente.

Într-un mod simplificat, mecanismele neurohumorale care reglează echilibrul energetic pot fi împărțite în trei componente:

***I. Sistemul periferic sau aferent generează semnale de la diverse nivele***. Componentele sale principale sunt *leptina și adiponectina produse de celulele adipoase, grelina din stomac, peptida YY (PYY) din ileon și colon și insulina din pancreas.*

*•* ***Leptina.*** Numele de leptină este derivat din termenul grecesc leptos, care înseamnă „subțire”. Leptina, un hormon de 16 kD sintetizat de celulele adipoase, este produsul *genei ob*. Șoarecii cu deficiență genetică de receptori de leptină (șoareci ob / ob) sau receptori de leptină (șoareci db / db) nu reușesc să simtă depozitarea adecvată de grăsimi, mâncare în exces și a creștere în greutate, comportându-se ca și când ar fi subnutriți. Astfel, obezitatea acestor animale este o consecință a lipsei semnalului de suficientă energie care este furnizat în mod normal de leptină.

Deși, în sens general, nivelurile de leptină sunt reglementate de depozitele adecvate de grăsimi, mecanismele precise care reglează producția de leptină din țesutul adipos nu au fost complet definite, *dar s-a stabilit că secreția de leptină este stimulată atunci când depozitele de grăsime sunt abundente*. *În hipotalamus, leptina stimulează neuronii POMC / CART care produc neuropeptide anorexigenice (în principal hormonul stimulator al melanocitelor) și inhibă neuronii NPY / AgRP care produc neuropeptide inducătoare de hrană (orexigenice).* Atunci când există depozite inadecvate de grăsime corporală, secreția de leptină este diminuată și aportul de alimente este crescut. În plus față de aceste efecte, *leptina poate funcționa ca o citokină pro-inflamatorie și participă la reglarea hematopoiezei și limfopoiezei*.

• ***Adiponectina*.** Injecțiile de adiponectină la șoareci stimulează oxidarea acizilor grași în mușchi, provocând o scădere a masei grase. Acest hormon este produs în principal de adipocite. Nivelurile sale în sânge sunt foarte ridicate, de aproximativ 1000 de ori mai mari decât cele ale altor hormoni polipeptidici și sunt mai scăzute la persoanele obeze decât la persoanele slabe. Adiponectina, care a fost numită „moleculă care arde grăsimile” și „îngerul păzitor împotriva obezității”, direcționează acizii grași către mușchi pentru oxidarea lor. Scade afluxul de acizi grași în ficat și conținutul total de trigliceride hepatice și, de asemenea, scade producția de glucoză în ficat, provocând o creștere a sensibilității la insulină și o protecție împotriva sindromului metabolic. Adiponectina circulă ca un trio complex, hexacomplex sau chiar mai multe agregate ale formei monomerice și se leagă de doi receptori, AdipoR1 și AdipoR2. Acești receptori se găsesc în multe țesuturi, inclusiv în creier, dar AdipoR1 și AdipoR2 sunt cel mai puternic exprimate în mușchiul scheletic și, respectiv, în ficat. *Legarea adiponectinei de receptorii săi declanșează semnale care activează proteina kinază activată cu adenozin monofosfat ciclic, care la rândul său fosforilează și inactivează acetil coenzima A carboxilaza, o enzimă cheie necesară pentru sinteza acizilor grași.*

• ***Grelina*** este produsă în stomac și în nucleul arcuat al hipotalamusului. *Este singurul hormon intestinal cunoscut care crește aportul de alimente (efect orexigenic)*. Injecția sa la rozătoare provoacă hrănire intensă, chiar și după administrare repetată. Injecțiile pe termen lung determină creșterea în greutate, prin creșterea aportului caloric și reducerea utilizării energiei. Grelina acționează prin legarea receptorului secretagog al hormonului de creștere, care este abundent în hipotalamus și în hipofiză. Nivelurile de grelină cresc înainte de mese și scad între 1 și 2 ore după masă. Cu toate acestea, la persoanele obeze suprimarea postprandială a grelinei este atenuată, ducând la menținerea obezității.

• ***Peptida AA***. PYY este secretat din celulele endocrine din ileon și colon. Nivelurile plasmatice de PYY sunt scăzute în timpul postului și cresc la scurt timp după consumul de alimente. Administrarea intravenoasă de PYY reduce aportul de energie, iar nivelurile sale cresc în general după o intervenție chirurgicală de bypass gastric. Aceste observații au condus la o lucrare în curs de desfășurare pentru a produce PYYs pentru tratamentul obezității. *Amilina, o peptidă secretată cu insulină din celulele β pancreatice care reduce aportul de alimente și creșterea în greutate, este, de asemenea, evaluată pentru tratamentul obezității și diabetului*. Atât PYY cât și amilina acționează central stimulând neuronii POMC / CART din hipotalamus, provocând o scădere a aportului de alimente.

***II. Nucleul arcuat din hipotalamus*** procesează și integrează semnale periferice neurohumorale și generează semnale eferente. Conține două subseturi de neuroni de ordinul întâi: (1) neuroni POMC (pro-opiomelanocortină) și CART (transcripții reglementate de cocaină și amfetamină) și (2) neuroni care conțin NPY (neuropeptidă Y) și AgRP (peptidă asociată cu agouti) . Acești neuroni de ordinul întâi comunică cu neuronii de ordinul doi.

***III. Sistemul eferent*** care transportă semnalele generate în neuronii de ordinul doi al hipotalamusului pentru a controla consumul de alimente și cheltuielile de energie. Sistemul hipotalamic comunică, de asemenea, cu centrele din creier și din creierul mediu care controlează sistemul nervos autonom.

Neuronii POMC / CART îmbunătățesc cheltuielile de energie și pierderea în greutate prin producerea *hormonului anorexigenic stimulant α-melanocit (MSH) și prin activarea receptorilor de melanocortină 3 și 4 (MC3 / 4R) în neuronii de ordinul doi*. *Neuronii NPY / AgRP promovează aportul de alimente (efect orexigenic) și creșterea în greutate, prin activarea receptorilor Y1 / 5 în neuronii secundari.*



Fig. 6. Reglarea echilibrului energetic

Țesuturile adipoase generează semnale aferente care influențează activitatea hipotalamusului, care este regulatorul central al apetitului și al sațietății. Aceste semnale scad aportul de alimente prin inhibarea circuitelor anabolice și sporesc consumul de energie prin activarea circuitelor catabolice. PYY, peptida YY. (De la Robbins-Cotran; Baza patologică a bolii)

Rolul țesutului adipos în obezitate

Pe lângă leptină și adiponectină, țesutul adipos produce citokine precum TNF, IL-6, IL-1 și IL-18, chemokine și hormoni steroizi. Producția crescută de citokine și chemokine de către țesutul adipos la pacienții obezi creează o stare inflamatorie cronică sub-clinică (asimptomatică) care include niveluri ridicate de proteine ​​C reactive circulante. Prin activitățile sale multiple, țesutul adipos participă la controlul echilibrului energetic și al metabolismului energetic, funcționând ca o legătură între metabolismul lipidic, nutriție și răspunsurile inflamatorii. Astfel, adipocitul care a fost retrogradat la un rol obscur și pasiv ca „Cenușăreasa celulelor metabolismului”, este acum „Belle of the Ball” în fruntea cercetării metabolice.

Numărul total de adipocite este stabilit în timpul copilăriei și adolescenței și este mai mare la persoanele obeze decât la persoanele slabe. La adulți numărul de adipocite rămâne constant, chiar și după pierderi sau creșteri în greutate, dar există o rotație continuă a populației celulare. Se estimează că aproximativ 10% din adipocite sunt reînnoite anual, indiferent de nivelul masei corporale a individului. Astfel, deși masa de grăsime la o persoană adultă poate crește prin mărirea adipocitelor existente, numărul lor este strict controlat și este predeterminat în copilărie și adolescență. La persoanele care pierd în greutate după regimuri alimentare, dificultățile bine cunoscute în menținerea pierderilor în greutate sunt, în parte, o consecință a lipsei unei scăderi a numărului de adipocite și a apetitului crescut cauzat de deficitul de leptină.

*Consecințele generale ale obezității*

Obezitatea, în special obezitatea centrală, crește riscul pentru o serie de afecțiuni, inclusiv diabetul de tip 2 și bolile cardiovasculare. *Obezitatea este principalul motor al unui grup de modificări cunoscut sub numele de sindrom metabolic caracterizat prin adipozitate viscerală sau intraabdominală, rezistență la insulină, hiperinsulinemie, intoleranță la glucoză, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie și colesterol HDL scăzut.*

• Obezitatea este asociată cu rezistența la insulină și hiperinsulinemie, caracteristici importante ale diabetului de tip 2, iar scăderea în greutate este asociată cu ameliorarea acestora. S-a speculat că excesul de insulină, la rândul său, poate juca un rol în retenția de sodiu, extinderea volumului de sânge, producerea de norepinefrină în exces și proliferarea mușchilor netezi care sunt semnele distinctive ale hipertensiunii. Indiferent de natura mecanismelor patogene, riscul de a dezvolta hipertensiune în rândul persoanelor anterior normotensive crește proporțional cu greutatea.

• Persoanele obeze au, în general, hipertrigliceridemie și HDL scăzut, iar acestea pot crește riscul de boală coronariană la cei foarte obezi. Trebuie subliniat faptul că asocierea dintre obezitate și bolile de inimă nu este simplă, iar o astfel de legătură, care poate exista, se referă mai mult la diabetul asociat cu hipertensiunea arterială decât raportate direct la greutate.

• Obezitatea este asociată cu boli hepatice grase nealcoolice. Această afecțiune apare cel mai adesea la pacienții diabetici și poate evolua spre fibroză și ciroză. Colelitiaza (calculi biliari) este de șase ori mai frecventă la obezi decât la subiecții slabi. O creștere a colesterolului total al corpului, creșterea volumului de colesterol și creșterea excreției biliare a colesterolului acționează pentru a predispune la formarea de calculi biliari bogați în colesterol.

• Obezitatea este asociată cu hipoventilație și hipersomnolență. Sindromul de hipoventilație este o constelație de anomalii respiratorii la persoanele foarte obeze. A fost numit sindromul pickwickian, după băiatul gras care adormea ​​în mod constant în *Pickwick Papers de Charles Dickens.* Hipersomnolența, atât noaptea, cât și ziua, este caracteristică și este adesea asociată cu pauze apneice în timpul somnului, policitemie și eventuală insuficiență cardiacă dreaptă.

• Adipozitatea marcată predispune la dezvoltarea bolii degenerative a articulațiilor (osteoartrita). Această formă de artrită, care apare de obicei la persoanele în vârstă, este atribuită în mare parte efectelor cumulative ale încărcării crescute asupra articulațiilor purtătoare de greutate.