**DEZECHILIBRU METABOLIC**

 Procesul de metabolizare este unic prin faptul că permite eliberarea continuă de energie și că asociază această energie cu funcționarea fiziologică. De exemplu, energia utilizată pentru contracția musculară provine în mare parte din surse de energie care sunt stocate în celulele musculare și apoi eliberate pe măsură ce mușchiul se contractă. Deoarece majoritatea surselor noastre de energie provin din nutrienții din alimentele consumate, capacitatea de a stoca energia și de a controla eliberarea acesteia este importantă.

**Nutriție**

Ești ceea ce mănânci" este o maximă cunoscută. În mare măsură, alimentația determină modul în care o persoană arată, se simte și acționează. Nevoia de nutriție adecvată începe în momentul concepției și continuă pe tot parcursul vieții. Nutriția furnizată prin alimente sau suplimente în proporții adecvate permite organismului să mențină viața, să crească fizic și intelectual, să vindece și să repare țesuturile și să mențină rezistența necesară pentru bunăstare.

Starea nutrițională descrie starea organismului legată de disponibilitatea și utilizarea nutrienților. Nutrienții sunt obținuți din tractul digestiv prin ingestia de alimente sau, în unele cazuri, prin alimentație lichidă care este administrată direct în tractul gastrointestinal printr-un tub sintetic (de *exemplu, alimentație prin tub*). Excepție fac persoanele cu anumite boli în care tractul digestiv este ocolit, iar nutrienții sunt infuzați direct în sistemul circulator. Odată ajunse în organism, substanțele nutritive sunt utilizate pentru energie sau ca elemente de bază pentru creșterea și repararea țesuturilor. Atunci când sunt disponibile substanțe nutritive în exces, acestea sunt adesea stocate pentru utilizare ulterioară. În cazul în care nutrienții necesari nu sunt disponibili, organismul se adaptează prin conservarea și utilizarea rezervelor sale de nutrienți.

O dietă adecvată trebuie să satisfacă nevoile energetice ale organismului și să furnizeze un minim de carbohidrați, proteine (inclusiv toți *aminoacizii esențiali*) și grăsimi (inclusiv *acizii grași esențiali*). Mineralele (inclusiv oligoelementele), vitaminele și cantități suficiente de apă sunt, de asemenea, esențiale. Pentru a asigura un timp de trecere normal, în special prin colon, dieta trebuie să furnizeze și o cantitate suficientă de furaje grosiere (fibre vegetale nedigerabile - celuloză, lignină etc.).

*Cheltuiala energetică totală* (TEE) sau *rata metabolică totală* constă în (1) *rata metabolică bazală* (BMR), (2) *costurile energetice ale activității* și (3*) termogeneza indusă de dietă* (DIT). TEE este egală cu BMR atunci când este măsurată (a) dimineața (b) la 20 h după ultima masă, (3) în repaus, culcat, (4) la o temperatură corporală normală și (5) la o temperatură ambientală confortabilă. BMR variază în funcție de sex, vârstă, mărime și greutate corporală. BMR pentru un adult tânăr este de cca. 7300 kJ/zi (1740 kcal/zi) la bărbați și cu cca. 20% mai mică la femei. În timpul activității fizice, TEE crește cu următorii factori: de 1,2 ori pentru a sta liniștit, de 3,2 ori pentru mersul normal și de 8 ori pentru munca forestieră. Sportivii de top pot efectua până la 1600W (= J/s) timp de două ore (de exemplu, la un maraton), dar ETE-ul lor zilnic este mult mai mic. TEE crește, de asemenea, la diferite grade de leziune (de 1,6 ori pentru sepsis, de 2,1 ori pentru arsuri). 1⁰C de febră crește ETE de 1,13 ori.

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

Un aport adecvat de proteine este necesar pentru a menține un echilibru adecvat al *azotului*, adică echilibrul dintre aportul alimentar și producția de azot prin excreție. Necesarul minim de proteine este de 0,5 g/kg BW pe zi (minim funcțional). Aproximativ jumătate din proteinele alimentare ar trebui să fie *proteine animale* (carne, pește, lapte și ouă) pentru a asigura un aport adecvat de aminoacizi esențiali precum *histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul* și *valina* (copiii au nevoie și de arginină). Conținutul majorității proteinelor vegetale este de numai aproximativ 50% din cel al proteinelor animale. Carbohidrații (amidon, zahăr, glicogen) și grăsimile (grăsimi și uleiuri animale și vegetale) furnizează cea mai mare parte din necesarul de energie. Acestea sunt în principiu surse de energie interschimbabile. Contribuția energetică a carbohidraților poate scădea la aproximativ 10% (în mod normal 60%) înainte de apariția tulburărilor metabolice. Grăsimile nu sunt esențiale, cu condiția ca aportul de *vitamine liposolubile* (vitaminele E, D, K și A) și de *acizi grași esențiali* (*acid linoleic*) să fie suficient. Aproximativ 25-30% din energia alimentară este furnizată de grăsimi (din care o treime sub formă de acizi grași esențiali), deși proporția crește în funcție de necesitățile energetice (de exemplu, aproximativ 40% în timpul muncii fizice intense). Dietele occidentale conțin, în general, prea multă energie (mai multe grăsimi decât carbohidrați), având în vedere nivelul general scăzut de activitate fizică din stilul de viață occidental. Alcoolul conține, de asemenea, energie superfluă (aprox. 30 kJ/g = 7,2 kcal/g). Consumul 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 organismului. Multe oligoelemente (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) sunt de asemenea esențiale. Alimentația normală le furnizează în cantități suficiente, dar un aport 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 (de obicei funcționează ca *coenzime*). Cu toate acestea, organismul nu le poate produce (sau în cantități suficiente). Un deficit de vitamine (*hipovitaminoză*) poate duce la afecțiuni specifice precum orbirea nocturnă (vit. A), scorbut (vit. C), rahitism (vit. D = calciferol), anemie (vit. B12 = cobalamină; acid folic) și tulburări de coagulare (vit. K). Pe de altă parte, un aport excesiv de anumite vitamine, precum vitaminele A și D, poate fi toxic (hipervitaminoză).

**Anabolism și catabolism**

Există două faze ale metabolismului: anabolismul și catabolismul.

*Anabolismul* este faza de stocare metabolică și sinteză a constituenților celulari. Anabolismul nu furnizează energie pentru organism; acesta are nevoie de energie. *Catabolismul* implică descompunerea moleculelor complexe în substanțe care pot fi utilizate în producerea de energie. Intermediarii chimici pentru anabolism și catabolism sunt denumiți *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 sisteme enzimatice localizate în celulele organismului. 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 energetice și forme de stocare a energiei. Deoarece energia corporală nu poate fi stocată sub formă de căldură, procesele oxidative celulare care eliberează energie sunt reacții la temperatură scăzută care transformă componentele alimentare în energie chimică care poate fi stocată. Organismul transformă carbohidrații, grăsimile și proteinele în compus intermediar, *adenozin trifosfat* (ATP). ATP este denumită *moneda energetică a celulei,* deoarece aproape toate celulele organismului stochează și utilizează ATP ca sursă de energie. Evenimentele metabolice implicate în formarea ATP permit stocarea, utilizarea și refacerea energiei celulare.

**Țesut adipos**

Mai mult de 90% din energia corporală este stocată în țesuturile adipoase ale corpului. Adipocitele, sau celulele grase, apar individual sau în grupuri mici în țesutul conjunctiv liber. În multe părți ale corpului, ele protejează organele corporale, cum ar fi rinichii. În plus față de grupurile izolate de celule adipoase, regiuni întregi de țesut adipos sunt destinate stocării grăsimilor. Colectiv, celulele adipoase constituie un organ mare al corpului care este metabolic activ în absorbția, sinteza, stocarea 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, ele încep să interfereze cu funcția celulară. Țesutul adipos nu servește doar ca loc de stocare a combustibililor corporali, ci asigură și izolarea corpului, umple crăpăturile corpului și protejează organele corpului. Studiile de laborator asupra adipocitelor au arătat că celulele complet diferențiate nu se divid. Cu toate acestea, aceste celule au o durată de viață lungă, iar orice persoană născută cu un număr mare de adipocite riscă să devină obeză. 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 de grăsime 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 estrogenice în jurul 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: grăsimea albă și grăsimea brună. *Grăsimea albă,* care în ciuda numelui său este de culoare crem sau galbenă, este forma prevalentă de țesut adipos în viața postnatală. Aceasta constituie între 10% și 20% din greutatea corporală la bărbații adulți și între 15% și 25% la femeile adulte. La temperatura corpului, conținutul lipidic al celulelor adipoase există sub formă de ulei. Acesta este format din *trigliceride*, care sunt alcătuite din trei molecule de acizi grași esterificate cu o moleculă de glicerol. Trigliceridele, care nu conțin apă, au cel mai mare conținut caloric dintre toți nutrienții și reprezintă o formă eficientă de stocare a energiei. Celulele grase sintetizează trigliceridele din grăsimile alimentare și carbohidrați. Insulina este necesară pentru transportul glucozei în celulele grase. Atunci când aportul caloric este restricționat din orice motiv, trigliceridele celulelor grase sunt descompuse, iar acizii grași și glicerolul rezultați sunt eliberați ca surse de energie. *Grăsimea brună diferă de grăsimea* albă în ceea ce privește *capacitatea* sa *termogenică* sau capacitatea de a produce căldură. Grăsimea brună, locul *termogenezei induse de dietă* și al *termogenezei fără tremurături*, se găsește în principal la începutul vieții neonatale la om și la animalele care hibernează. La om, grăsimea brună scade odată cu vârsta, dar este încă detectabilă în a șasea decadă. Această cantitate mică de grăsime brună are un efect minim asupra cheltuielilor energetice.

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

Tulburările metabolice se pot dezvolta în orice proces al lanțului metabolic și pot altera atât reacțiile metabolice succesive, cât și pe 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 - tulburări metabolice ale carbohidraților, grăsimilor și proteinelor.

**Dezechilibrul metabolic al carbohidraților**

 ***Digestia și absorbția carbohidraților***

Carbohidrații alimentari sunt compuși din zaharuri simple, carbohidrați complecși și carbohidrați nedigerate (de *exemplu,* 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 sub formă de zaharuri simple care conțin puține substanțe nutritive. Nu există cerințe dietetice specifice pentru carbohidrați. Toate nevoile energetice ale organismului pot fi satisfăcute de grăsimile și proteinele alimentare. Deși unele țesuturi, cum ar fi sistemul nervos, au nevoie de glucoză ca sursă de energie, această nevoie poate fi satisfăcută prin transformarea aminoacizilor și a părții de glicerol din molecula trigliceridelor în glucoză. Acizii grași din trigliceride sunt transformați în cetone și utilizați ca sursă de energie de către alte țesuturi ale organismului. O dietă săracă în carbohidrați duce de obicei la pierderea proteinelor tisulare și la apariția cetozei. Deoarece metabolismul proteinelor și al grăsimilor crește producția de deșeuri metabolice osmotic active care trebuie eliminate prin rinichi, există pericolul deshidratării și al dezechilibrelor electrolitice. Cantitatea de carbohidrați necesară pentru a preveni epuizarea țesuturilor și cetoza este de 50-100 g/zi. În practică, cea mai mare parte a necesarului zilnic de energie ar trebui să provină din carbohidrați. Acest lucru se datorează faptului că proteinele sunt o sursă costisitoare de calorii și faptului că se recomandă ca cel mult 30% din caloriile din dietă să provină din grăsimi. AMDR indică faptul că aportul de carbohidrați ar trebui limitat la nu mai puțin de 45% din caloriile din dietă pentru a preveni aportul ridicat de grăsimi.

Carbohidrații asigură jumătate până la două treimi din necesarul de energie. Cel puțin 50% din glucidele alimentare constau în *amidon* (amiloză și amilopectină), o polizaharidă; alte glucide alimentare importante sunt zahărul din trestie (zaharoză = sucroză) și zahărul din lapte (lactoză). Digestia carbohidraților începe în gură. *Ptialina*, o *α-amilază* prezentă în salivă, descompune amidonul în oligozaharide (maltoză, maltotriză, dextrine limită) într-un mediu cu pH neutru. Acest proces digestiv continuă în stomacul proximal, dar este întrerupt în stomacul distal deoarece alimentele sunt amestecate cu sucurile gastrice acide.

O *α-amilază* pancreatică, cu un pH optim de 8, este amestecată în chima din duoden. Astfel, digestia polizaharidelor poate continua până la stadiul final de oligozaharide menționat mai sus. Carbohidrații pot fi absorbiți doar sub formă de monozaharide. Astfel, enzimele *maltază* și *izomaltază* integrate în membrana bordura luminală în perie a enterocitelor descompun maltoza, maltotriza și dextrinele limită în glucoză ca produs final. La fel ca în tubulii renali, glucoza este mai întâi absorbită activ de către purtătorul de simport Na+ SGLT1 în celulele mucoasei, înainte de a se difuza pasiv în circulația portală prin GLUT2 , purtătorul uniport de glucoză (difuzie facilitată). Hidroliza zaharozei, lactozei și trehalozei este catalizată de alte enzime de margine de perie: *lactază, zaharază (sucrază*) și *trehaloză*. În plus față de glucoză, aceste reacții eliberează *galactoză* (din lactoză), care este absorbită de aceiași purtători ca și glucoza, și fructoză, care traversează enterocitele prin uniportori pasivi, GLUT5 în membrana luminală și GLUT2 în membrana bazolaterală.

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 sunt capabile să utilizeze 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 nici să stocheze, nici să sintetizeze glucoza; în schimb, acesta se bazează pe extracția minuțioasă a glucozei din sânge pentru a-și satisface nevoile energetice. În starea de alimentație și de post timpuriu, sistemul nervos are nevoie de aproximativ 100 până la 115 g de glucoză pe zi pentru a-și satisface nevoile metabolice.

Ficatul reglează intrarea glucozei în sânge. Glucoza ingerată prin alimentație este transportată din tractul gastrointestinal, prin vena portă și la ficat înainte de a avea acces la sistemul circulator. Ficatul stochează și sintetizează glucoza. Atunci când glicemia este crescută, ficatul extrage glucoza din sânge și o stochează pentru 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. Nivelul zahărului 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 organismului. Excesul de glucoză este stocat în două forme. Poate fi transformată în acizi grași și stocată în celulele adipoase sub formă de trigliceride sau poate fi stocată în ficat și în mușchii scheletici sub formă de glicogen. De asemenea, cantități mici de glicogen sunt stocate în piele și în unele dintre țesuturile glandulare. Următorii termeni sunt importanți pentru înțelegerea corectă a metabolismului carbohidraților:

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

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

3. ***Glicogenoliza -*** sau transformarea glicogenului în glucoză, este controlată de acțiunea a doi hormoni: *glucagonul* și *epinefrina.* Epinefrina este mai eficientă în stimularea degradării glicogenului în mușchi, 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 timpul perioadelor de post și al exercițiilor fizice intense. Numai ficatul este capabil să elibereze rezervele sale 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 și mușchiul scheletic, are enzima *glucoză-6-fosfatază*, care este necesară pentru a elimina grupa fosfat și a permite moleculei de glucoză să intre în sânge.

4. ***Gluconeogeneza -*** este producerea de glucoză (în ficat și cortexul renal) din molecule care nu sunt zaharoase, cum ar fi aminoacizii (de exemplu, glutamina), lactatul (produs prin glicoliza anaerobă în mușchi și celulele roșii) și glicerolul (din lipoliză). Deși multe celule folosesc acizii grași ca sursă de combustibil, aceștia nu pot fi transformați în glucoză. Glucoza produsă prin procesul de gluconeogeneză este fie stocată în ficat sub formă de glicogen, fie eliberată în circulația generală. În timpul perioadelor de deprivare alimentară sau atunci când dieta este săracă în carbohidrați, gluconeogeneza furnizează 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 suprarenalian și hormonul tiroidian.

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

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

Mediul intern al organismului reprezintă mediul pentru celule. Din aceste motive, menținerea unui nivel optim constant al glucidelor (*homeostazia glicemică*) reprezintă o condiție indispensabilă pentru activitatea vitală a celulelor. Rolul homeostaziei concentrației glucozei în sânge este mai bine reprezentat de faptul că, dacă pentru majoritatea organelor (inimă, mușchi) glucoza reprezintă doar o sursă alternativă de energie, pentru țesutul nervos ea reprezintă aproape singura sursă de energie (în inaniție creierul poate utiliza, în cantități mici, alte resurse energetice, cum ar fi corpii cetonici). Acest lucru impune o menținere strictă a homeostaziei glicemice. Deplasările glicemiei către *hipoglicemie* sau *hiperglicemie* conduc la procese patologice celulare (în primul rând la nivelul creierului) cu consecințe grave pentru organism.

**Etiologia generală a tulburărilor metabolice ale carbohidraților**

* **Tulburări ale aportului de carbohidrați**

Aportul de carbohidrați poate fi modificat ca urmare a schimbărilor în motivația alimentară sau în disponibilitatea carbohidraților necesari. Motivația alimentară are atât o caracteristică generală, nespecifică pentru consumul de alimente (senzația de foame), cât și o caracteristică selectivă ca o nevoie specifică de a consuma doar anumite substanțe nutritive. Această capacitate la om se manifestă prin unele "preferințe culinare" sau prin perversiuni ale gustului (consumul de cretă de către femeile însărcinate).

Mai frecvent există tulburări generale ale motivației alimentare care se exprimă prin foame insațiabilă (*hiperrexie, bulimie*) cu supraalimentare *(polifagie*), prin diminuare (*hiporexie*) până la lipsa totală a senzației de foame (*anorexie*). Dintre factorii etiologici ai acestor tulburări se pot enumera: tulburări ale activității nervoase în bolile neurologice și psihiatrice (ex: schizofrenie); tulburări ale tubului digestiv (ex: anaciditate gastrică); tradiții alimentare și culinare (etnice, familiale); motivație care se impune rațional cu obiective de pierdere a așteptării etc.

Disponibilitatea substanțelor nutritive este un factor important în tulburările metabolismului glucidic. Alimentația umană include următoarele glucide: *monozaharide* (glucoză, fructoză și galactoză); *dizaharide* (zaharoză, lactoză și maltoză); *polizaharide* (amidon, glicogen și celuloză)( de menționat că celuloza alimentară este nedigerabilă pentru om, formând doar structuri mecanice cu rol de suport și 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 organismului este satisfăcută de glucide), dar și cu rol plastic în sinteza unor substanțe de structură (acizi nucleari, glicosoaminoglicani). Toți glucidele sunt reciproc interschimbabile deoarece principalul glucid este *glucoza. Pe* lângă glucidele exogene, acestea pot fi sintetizate în organism din substanțe care nu sunt glucide (aminoacizi, piruvat, glutamat, etc).

***Consumul de carbohidrați.*** Datorită răspândirii mari a naturii, disponibilității și costului relativ scăzut al carbohidraților, rar se întâmplă un deficit spontan de carbohidrați în alimentație. Mai frecvent, se poate întâlni situația inversă, când nevoile energetice ale organismului sunt satisfăcute exclusiv prin consumul exagerat de glucide cu reducerea parțială a altor ingrediente alimentare, în special a celui de proteine.

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

Consumul calitativ neechilibrat de carbohidrați, substituirea reciprocă a carbohidraților în alimentație, nu are consecințe patologice, deoarece carbohidrații nu reprezintă substanțe nesubstituibile (substanțe esențiale). Consumul predominant de monosaharide ușor asimilabile nu produce simptome patologice digestive, ci mai ales 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 eterogene (di-oligo-polizaharide) în glucide elementare indiferente genetic - *monozaharide* (glucoză, fructoză și galactoză). Acest proces are loc în timpul trecerii bolului alimentar prin tubul digestiv și al expunerii acestuia la acțiunea enzimelor digestive: amilaza salivară, amilaza pancreatică, dizahridazele intestinale (zaharază, lactază și maltază). Respectiv, tulburările glucidelor se pot dezvolta la orice nivel al acestui conveier enzimatic. Maldigestia glucidelor are ca factori etiologici tulburări în secreția amilazei salivare, amilazei pancreatice și dizaharazei intestinale.

Consecințele metabolice ale maldigestiei carbohidraților este deficitul lor cu *hipoglicemie*.

* **Tulburări ale absorbției intestinale a carbohidraților - malabsorbție**

Din întregul spectru de carbohidrați, numai monozaharidele (glucoza, fructoza, galactoza) sunt absorbite din intestin în mediul intern al organismului. Absorbția monosacaridelor se realizează de-a lungul întregului tub digestiv, începând cu gura, dar cea mai mare cantitate este absorbită din intestinul subțire. Absorbția monosacaridelor reprezintă un proces activ care necesită energie. Deoarece absorbția monosaharidelor se realizează în principal la nivelul intestinului subțire, cauzele malabsorbției glucidelor sunt tulburările intestinale: inflamații (enterite), defecte genetice ale enterocitelor (absența congenitală a enzimelor). Consecințele malabsorbției glucidelor sunt efectele digestive patologice (prezența glucidelor în fecale, dispepsia glucidelor etc...) și efectele metabolice (deficit de glucide - *hipoglicemie*).

* **Tulburări ale transformării carbohidraților intermediari în ficat**

Ficatul are un rol important în homeostazia carbohidraților - funcția de *glucostat.* Principalele procese metabolice din ficat sunt:

1. absorbția de glucoză, galactoză și fructoză din sângele portal;
2. transformarea fructozei și galactozei în glucoză;
3. sinteza glicogenului din glucoză *(glicogenogeneză*);
4. descompunerea glicogenului stocat (*glicogenoliză*);
5. descompunerea glucozei până la acid piruvic și acetil-KoA (*glicoliză*);
6. oxidarea acetil-KoA în mitocondrii până la obținerea produselor finale (dioxid de carbon și apă);
7. descompunerea glucozei în ciclul pentozo-fosfat cu sinteza acizilor nucleici și a donatorilor de protoni (NADPH);
8. sinteza carbohidraților din produse care nu conțin zahăr - *gluconeogeneza* 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 pentru întregul organism. Din aceste motive, tulburările metabolice hepatice au consecințe negative generale pentru întregul organism.

Insuficiența metabolică a ficatului are consecințe complexe asupra metabolismului glucidic manifestat prin incapacitatea hepatocitelor de a efectua glicogeneza, scăderea toleranței la glucide și reducerea depozitelor de glicogen, mobilizarea intensă a grăsimilor din țesutul adipos. Insuficiența hepatică se manifestă prin episoade de hiperglicemie exagerată după aportul alimentar, asociate cu hipoglicemie în perioada interdigestivă.

După consumul de carbohidrați, carbohidrații care au fost absorbiți în intestin ajung la ficat prin circulația portală. Hepatocitele lezate nu sunt capabile să asimileze carbohidrații din sânge pentru sinteza glicogenului, motiv pentru care acești carbohidrați trec în circulația sistemică cu apariția *hiperglicemiei sistemice*. Scăderea toleranței la carbohidrați poate fi detectată prin testul funcțional cu suprasarcină de glucoză, care constă în administrarea orală a 50 g de glucoză și determinarea glicemiei inițiale după ingerare și în decurs de 2,5 ore după ingerare. În insuficiența hepatică, există hipoglicemie inițială. După ingestia de glucoză se dezvoltă o hiperglicemie exagerată cu revenire tardivă la valoarea normală a glicemiei. Hiperglicemia alimentară stimulează secreția de insulină, care, în condiții de incompetență a 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 de glicogen 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 reacții ale sistemului nervos și ale sistemului endocrin: excitarea sistemului nervos simpatic, creșterea secreției de catecolamine din măduva 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 de înaltă densitate (HDL).

Datorită incapacității ficatului de a sintetiza proteinele care transportă lipidele (apoproteinele), hiperlipidemia de transport este asociată cu *hiperlipidemia de retenție*. Hiperlipidemia duce la infiltrarea grăsimilor și la distrofia ficatului, care în final afectează mai mult hepatocitele - în acest moment s-a închis lanțul patogenic - afecțiuni hepatice primare - depleția glicogenului în ficat - hiperlipidemie - distrofia grăsimilor în ficat - tulburări de metabolism în ficat. Alături de acestea, secreția abundentă de glucocorticoizi crește proteoliza și gluconeogeneza.

Manifestările hiperglicemiei, în afară de creșterea nivelului de glucoză din sânge, sunt glucosuria și poliuria, deshidratarea, hemoconcentrarea, polidipsia, în cele din urmă pot dezvolta edem interstițial, intumescență și leziuni osmotice ale celulelor, sinteza și stocarea exagerată a grăsimilor în țesutul adipos.

* **Tulburări endocrine**

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

Tulburările complexe ale metabolismului carbohidraților se dezvoltă în deficitul de insulină caracteristic pentru diabetul zaharat.

*Normoglicemia* - concentrația normală în sânge se menține 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 organismului și recuperarea deficitului de glucoză prin absorbția acesteia din tubul digestiv, mobilizarea glucidelor din depozitele endogene (glicogenoliză) și prin sinteza de novo a glucidelor din substanțe non-glucidice (gluconeogeneză). Predominanța absolută sau relativă a unuia dintre aceste două procese - consumul și aportul - influențează nivelul glicemiei și contribuie la abaterea sa de la valoarea normală.

* **Controlul hormonal al glucozei din sânge**

Organismul utilizează glucoza, acizii grași și alte substraturi drept combustibil pentru a-și satisface nevoile energetice. Deși sistemele respirator și circulator își unesc eforturile pentru a furniza organismului oxigenul necesar în scopuri metabolice, ficatul, în colaborare cu pancreasul endocrin, este cel care controlează aprovizionarea organismului cu combustibil. Pancreasul este alcătuit din două tipuri majore de țesuturi: acinii și insulele Langerhans. Acinii secretă sucuri digestive în duoden, iar insulele Langerhans secretă hormoni în sânge. Fiecare insuliță 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 prin facilitarea deplasării glucozei în țesuturile organismului. Glucagonul menține glicemia prin creșterea eliberării de glucoză din ficat în sânge. Somatostatina inhibă eliberarea de insulină și glucagon. Somatostatina scade, de asemenea, activitatea gastrointestinală după ingestia de alimente. Prin scăderea activității gastrointestinale, se consideră că somatostatina prelungește timpul în care alimentele sunt absorbite în sânge, iar prin inhibarea insulinei și a glucagonului, se consideră că aceasta prelungește utilizarea de către țesuturi a nutrienților absorbiți

Țesuturile organismului obțin glucoză din sânge. La persoanele nondiabetice, nivelul glicemiei la jeun este strâns reglementat între 80 și 90 mg/dL. După masă, nivelul glucozei din sânge crește, iar insulina este secretată ca răspuns la această creștere a glucozei. Aproximativ două treimi din glucoza ingerată la o masă este eliminată din sânge și stocată în ficat sub formă de glicogen. Între mese, ficatul eliberează glucoză pentru a menține glicemia în limitele normale. Glucoza este un combustibil opțional pentru țesuturi precum mușchii, țesutul adipos și ficatul, care utilizează în principal acizi grași și alte substraturi combustibile pentru energie. Glucoza care nu este necesară pentru energie este stocată sub formă de glicogen sau transformată în grăsime. Atunci când țesuturi precum cele din ficat și mușchii scheletici devin saturate cu glicogen, glucoza suplimentară este transformată în acizi grași și apoi stocată sub formă de trigliceride în celulele grase.

Atunci când nivelul glucozei din sânge scade sub normal, așa cum se întâmplă între mese, glicogenul este descompus printr-un proces numit *glicogenoliză,* iar glucoza este eliberată. Glicogenul stocat în ficat poate fi eliberat în sânge. Deși mușchiul scheletic are depozite de glicogen, acestuia îi lipsește enzima *glucoză-6-fosfatază* care permite glucozei să fie descompusă suficient pentru a trece prin membrana celulară și a intra în fluxul sanguin, limitând utilitatea acesteia pentru celula musculară. În plus față de mobilizarea depozitelor sale de glicogen, ficatul sintetizează glucoza din aminoacizi, glicerol și acid lactic într-un proces numit *gluconeogeneză*.

Concentrația glucozei în sânge reprezintă în sine un mecanism autocontrolat al echilibrului glicoliză-gluconeogeneză. Trebuie menționat că ficatul, spre deosebire de alte organe, nu posedă niciun mecanism de creștere a transportului trans-membranar al glucozei. Datorită faptului că glucoza difuzează liber în hepatocite, concentrația acesteia în sânge și în celulele hepatice este echilibrată. În acest fel, hepatocitele au tot timpul informații cu privire la glicemie, reacționând prompt la fluctuațiile acesteia prin creșterea glicogenogenezei în caz de hiperglicemie și a glicogenolizei în caz de hipoglicemie. O altă particularitate a ficatului este *glucokinaza hepatică* - enzimă care stimulează fosforilarea glucozei care difuzează în hepatocit transformând-o în glucoză-6-fosfat și în final în glicogen. Hepatocitele sunt foarte sensibile la concentrația de glucoză din sânge. Insulina stimulează sinteza glucokinazei și, indirect, sinteza glicogenului care, datorită greutății sale moleculare ridicate și structurii sale polimerice, nu poate difuza prin membrana citoplasmatică a hepatocitelor și este astfel reținut intracelular - în acest fel, surplusul de glucoză este eliminat din sânge și stocat în hepatocite.

***Insulina.*** Deși se știe că mai mulți hormoni cresc nivelul glucozei din sânge, insulina este singurul hormon cunoscut ca având un efect direct în scăderea nivelului glucozei din sânge. Acțiunea insulinei este triplă: (1) promovează absorbția glucozei de către celulele țintă și asigură stocarea glucozei sub formă de glicogen, (2) previne degradarea grăsimilor și a glicogenului și (3) inhibă gluconeogeneza și crește sinteza proteinelor. Insulina acționează pentru a favoriza stocarea grăsimilor prin creșterea transportului de glucoză în celulele grase. De asemenea, facilitează sinteza trigliceridelor din glucoză în celulele grase și inhibă degradarea intracelulară a trigliceridelor stocate. Insulina inhibă, de asemenea, descompunerea proteinelor și crește sinteza proteinelor prin creșterea transportului activ de aminoacizi în celulele organismului; și inhibă gluconeogeneza, sau producerea de glucoză din surse noi, în principal aminoacizi. Atunci când există suficientă glucoză și insulină, degradarea 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 de insulină din celulele beta pancreatice este reglată de nivelul glucozei din sânge, crescând atunci când nivelul glucozei din sânge crește și scăzând atunci când nivelul glucozei din sânge scade. Nivelurile serice de insulină încep să crească la câteva minute după masă, ating un nivel maxim în aproximativ 3 până la 5 minute și apoi revin la nivelurile de bază în 2 până la 3 ore. Insulina secretată de celulele beta intră în circulația portală și ajunge direct la ficat, unde aproximativ 50% este utilizată sau degradată. Insulina, care este rapid legată de țesuturile periferice sau distrusă de ficat sau rinichi, are un timp de înjumătățire de aproximativ 15 minute odată ce este eliberată în circulația generală. Pentru a-și declanșa efectele asupra țesuturilor țintă, insulina se leagă de un receptor membranar. Cercetări considerabile au evidențiat o familie de transportori de glucoză denumiți GLUT-1, GLUT-2 și așa mai departe. GLUT-4 este transportorul de glucoză dependent de insulină pentru mușchii scheletici și țesutul adipos. Acesta este sechestrat în interiorul membranei acestor celule și, prin urmare, este incapabil să funcționeze ca transportor de glucoză până când un semnal de la insulină îl determină să se deplaseze din locul său inactiv în membrana celulară, unde facilitează intrarea glucozei. GLUT-2 este principalul transportor de glucoză în celulele beta și în celulele hepatice. Acesta are o afinitate scăzută pentru glucoză și acționează ca transportor numai atunci când nivelurile plasmatice de glucoză sunt relativ ridicate, cum ar fi după o masă. GLUT-1 este prezent în toate țesuturile. Acesta nu necesită acțiunea insulinei și este important în transportul glucozei în sistemul nervos.

*Amilina* este o peptidă de 37 de aminoacizi care este cosecretată împreună cu insulina 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 postprandial de glucoză din sânge. Acestea includ o suprimare a secreției de glucagon și o încetinire a ratei la care glucoza este livrată intestinului subțire pentru absorbție.

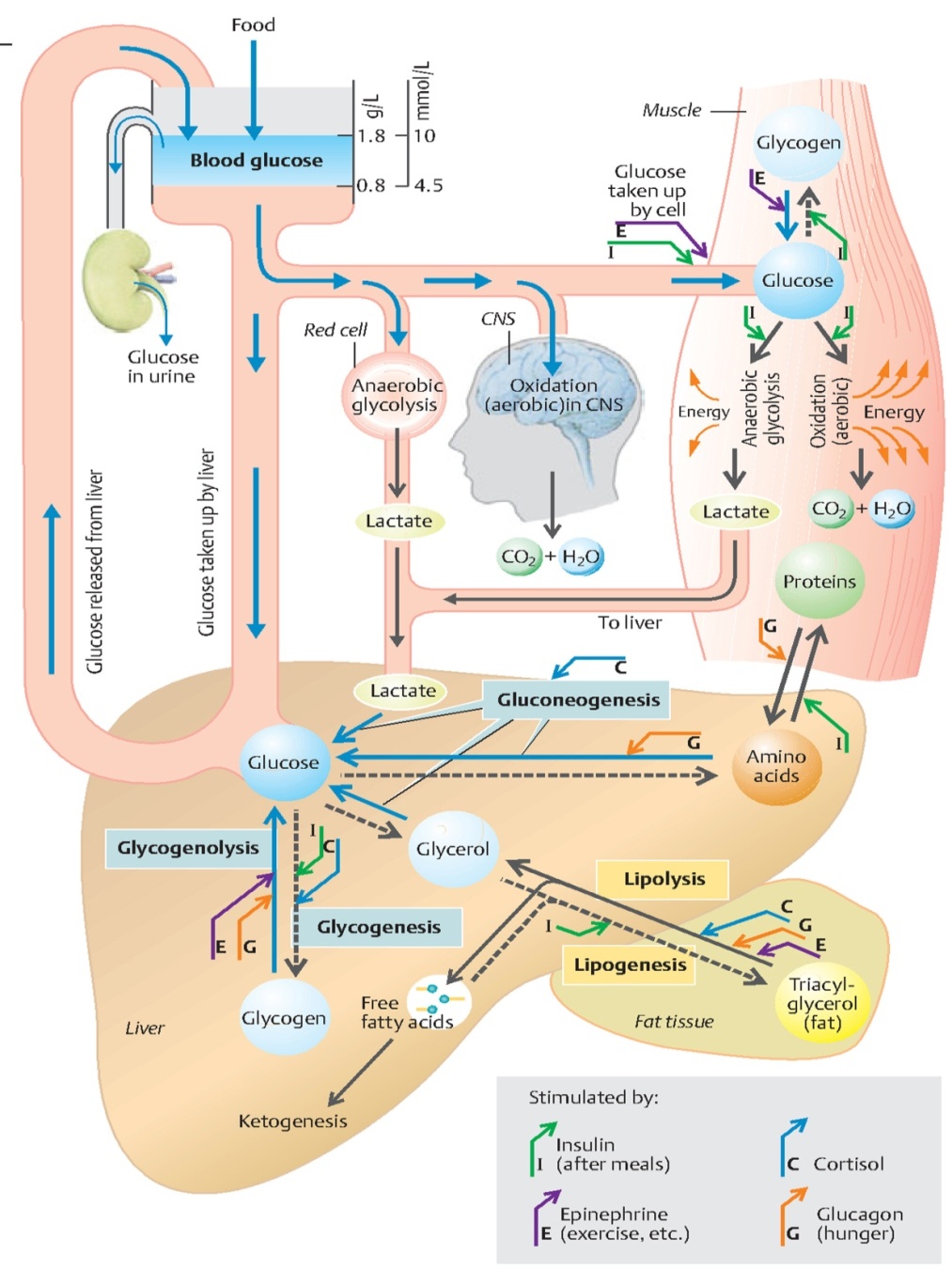
***Glucagonul****,* o moleculă polipeptidică produsă de celulele alfa ale insulelor Langerhans, menține glicemia între mese și în perioadele de post. Ca și insulina, glucagonul se deplasează prin vena portă până la ficat, unde își exercită acțiunea principală. Spre deosebire de insulină, glucagonul produce 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 transformarea lor în glucoză, un proces numit *gluconeogeneză*. Deoarece stocurile hepatice de glicogen sunt limitate, gluconeogeneza este importantă pentru menținerea glicemiei în timp. Alte acțiuni ale glucagonului apar numai atunci când hormonul este prezent în concentrații ridicate, de obicei mult peste cele prezente în mod normal în sânge. La concentrații ridicate, glucagonul activează lipaza celulelor adipoase, făcând acizii grași disponibili pentru a fi utilizați ca energie. La concentrații foarte ridicate, glucagonul poate crește forța inimii, poate mări fluxul sanguin către unele țesuturi, inclusiv rinichii, poate spori secreția biliară și poate 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 hipoglicemic produce o creștere imediată a secreției de glucagon, iar o creștere a glicemiei la niveluri hiperglicemice produce o scădere a secreției de glucagon. Concentrațiile ridicate de aminoacizi, așa cum se întâmplă după o masă proteică, pot stimula, de asemenea, secreția de glucagon. În acest fel, glucagonul crește conversia aminoacizilor în glucoză ca mijloc de menținere a nivelului de glucoză din organism. Nivelul glucagonului crește și în timpul exercițiilor fizice intense, pentru a preveni scăderea glicemiei.

***Hormonii glucocorticoizi.*** Hormonii glucocorticoizi, care sunt sintetizați în cortexul suprarenale împreună cu alți hormoni corticosteroizi, sunt esențiali pentru supraviețuire în perioadele de post și înfometare. Ei stimulează gluconeogeneza hepatică, producând uneori o creștere de 6 până la 10 ori a producției hepatice de glucoză. De asemenea, acești hormoni reduc moderat utilizarea țesutului de glucoză. La persoanele predispuse, creșterea prelungită a hormonilor glucocorticoizi poate duce la hiperglicemie și la apariția diabetului zaharat. La persoanele cu diabet, chiar și creșterile tranzitorii ale cortizolului pot complica controlul. Există mai mulți hormoni steroizi cu activitate glucocorticoidă; cel mai important dintre aceștia este *cortizolul*, care reprezintă aproximativ 95% din întreaga activitate glucocorticoidă. Nivelul cortizolului crește în timpul perioadelor de stres, cum ar fi cel produs de infecții, durere, traume, intervenții chirurgicale, exerciții fizice prelungite și intense și anxietate acută. Hipoglicemia este un stimulent puternic pentru secreția de cortizol. Glucocorticoizii sunt antagoniști ai insulinei și stimulează gluconeogeneza prin activarea unor enzime specifice - amino-transferază, piruvate-carboxilază, glucoză-6-fosfatază. Concomitent, glucocorticoizii stimulează proteoliza în țesuturi, furnizând astfel aminoacizi pentru gluconeogeneză.

***Catecolaminele****.* Catecolaminele, *epinefrina* și *norepinefrina,* ajută la menținerea nivelului de glucoză din sânge în timpul perioadelor de stres. Epinefrina inhibă eliberarea insulinei și favorizează 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 glucoza din sânge pentru utilizarea de către alte țesuturi, cum ar fi creierul și sistemul nervos. În timpul perioadelor de exerciții fizice și al altor tipuri de stres, epinefrina inhibă eliberarea insulinei din celulele beta și, prin urmare, scade mișcarea glucozei în celulele musculare. Catecolaminele cresc, de asemenea, activitatea lipazei și, prin urmare, mobilizarea acizilor grași; acest proces conservă glucoza. Efectul de creștere a glicemiei al epinefrinei este un mecanism homeostatic important în timpul perioadelor de hipoglicemie.

***Hormonul de creștere.*** Hormonul de creștere are numeroase efecte metabolice. Acesta crește sinteza proteinelor în toate celulele organismului, mobilizează acizii grași din țesutul adipos și antagonizează efectele insulinei. Hormonul de creștere scade absorbția și utilizarea celulară a glucozei, crescând astfel nivelul glucozei din sânge. Creșterea nivelului de glucoză din sânge stimulează secreția suplimentară de insulină de către celulele beta. În mod normal, secreția de hormon de creștere este inhibată de insulină și de creșterea nivelului de glucoză din sânge. În timpul perioadelor de post, când atât nivelul glucozei din sânge, cât și secreția de insulină scad, nivelul hormonului de creștere crește. Exercițiile fizice, cum ar fi alergarea și ciclismul, și diverse stresuri, inclusiv anestezia, febra și traumatismele, cresc nivelul hormonului de creștere. Hipersecreția cronică de hormon de creștere, așa cum se întâmplă în acromegalie, poate duce la intoleranță la glucoză și la apariția diabetului zaharat. La persoanele care suferă deja de diabet, creșterile moderate ale nivelului hormonului de creștere care apar în timpul perioadelor de stres și al perioadelor de creștere la copii pot produce întregul spectru de anomalii metabolice asociate cu o reglare deficitară, în ciuda tratamentului optimizat cu insulină.

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



**Fig. 1. Metabolismul glucozei** (prezentare simplificată; din Despopoulos, Color Atlas of Physiology)

**Hipoglicemie**

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

Hipoglicemia poate fi rezultatul unui aport insuficient de carbohidrați sau al unui catabolism intensiv al carbohidraților în organism. Cauzele hipoglicemiei prin aport insuficient pot fi înfometarea parțială sau totală cu zahăr, epuizarea depozitelor endogene de glicogen în afecțiuni hepatice, renale, sepsis, hipocorticosolism, panhipopituitarism, prevalența glicogenezei asupra glicogenolizei în administrarea de insulină exogenă. Un alt factor etiologic important al hipoglicemiei îl reprezintă secreția excesivă de insulină de către celulele beta pancreatice (ex: în tumoarea aparatului insular - *insulinom)*, aceasta crescând stocurile de glucoză sub formă de glicogen și inhibând mobilizarea acesteia chiar și în condiții de hipoglicemie. O cauză frecventă a metabolismului excesiv al glucozei care conduce la hipoglicemie este hiperfuncția țesuturilor și organelor, în special în efortul muscular (masa mușchilor scheletici reprezintă 1/2 din greutatea corporală totală).

*Reacțiile compensatorii în hipoglicemie* sunt inițiate de sistemul nervos - dezvoltarea senzației de foame și a comportamentului specific orientat spre ingestia de alimente, excitarea sistemului nervos simpatic și a glandelor endocrine - hipersecreția de corticotrofină din adenohipofiză, glucocorticoizi din cortexul glandelor suprarenale, catecolamine din măduva 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 a 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 organismului.

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

Pe lângă efectele directe asupra celulelor hepatice, hipoglicemia stimulează eliberarea de glucagon de către celulele alfa pancreatice, care intensifică, de asemenea, glicogenoliza. Toate aceste mecanisme alimentează organismul cu glucoză doar până la epuizarea depozitelor hepatice și renale de glicogen - aproximativ 24 de ore de la începerea inaniției de glucide. Din momentul epuizării depozitelor de glicogen și al apariției 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, țesutul conjunctiv și mușchii scheletici, furnizând astfel aminoacizii necesari pentru sinteza glucozei prin mecanismul gluconeogenezei. Astfel, aminoacizii eliberați ca urmare a proteolizei sunt utilizați în sinteza glucozei. Esența acestei reacții este de a menține nivelul normal de glicemie pentru creier, după epuizarea depozitelor de glicogen hepatic, prin neoformarea glucozei din produse non-zaharice - acid piruvic, glutamat și alți aminoacizi. La persoanele sănătoase, procesele de gluconeogeneză sunt antagonizate de insulină. Pe lângă distrugerea proteinelor și utilizarea aminoacizilor pentru gluconeogeneză, se dezvoltă și unele efecte patogene, cum ar fi liza țesutului conjunctiv, atrofia țesutului limfoid cu suprimarea imunității, atrofia mușchilor scheletici.

Alături de efectele descrise, hipoglicemia duce la epuizarea depozitelor de glicogen din ficat, aceasta intensificând lipoliza în țesutul adipos asociată cu creșterea nivelului de lipide în sânge - *hiperlipidemie de transport* cu lipoproteine cu densitate foarte mare (acizi grași asociați cu albumină serică - HDL). Hiperlipidemia induce în primul rând infiltrarea grăsimilor și în final distrofia ficatului adipos.

Hipoglicemia are unele efecte metabolice la nivelul celulelor. Dintre efectele metabolice plastice ale hipoglicemiei pot fi descrise deficitul de ribozo-6-fosfat (sursa de riboză este glucoza), scăderea nivelului de ATP în celule. De asemenea, este perturbat procesul de sinteză a proteoglicanilor.

*Mecanismele de formare a corpului cetonic în* hipoglicemie

Hipoglicemia perturbă în mod direct metabolismul energetic în 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 resintetizare a acizilor grași din acetat cu acumularea excesivă de *acetil-KoA*, aceasta în cele din urmă se va condensa cu formarea *corpilor cetonici* - *cetogeneza.* Deficitul de oxaloacetat (sintetizat prin decarboxilarea acidului piruvic care se formează în glicoliză), face imposibilă implicarea acetil-KoA în ciclul Krebs. Acest lucru împreună cu producerea continuă de acetat în procesele de glicoliză și beta-oxidarea acizilor grași în 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, nici utilizat în resinteza acizilor grași, fiind astfel într-un "impas biochimic". În aceste condiții, acetil-KoA este condensat cu formarea corpilor cetonici - *acid beta-hidroxibutiric, acetoacetat* și *acetonă*. Ketogeneza se manifestă prin cetonemie și cetonurie, acidoză metabolică.

Astfel, consecințele metabolice ale hipoglicemiei sunt glicogenoliza cu epuizarea depozitelor de glicogen din ficat, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza și cetogeneza.

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

*Metabolismul glucidelor în creier* are un rol vital pentru acest țesut, fiind principala sursă de energie. Absorbția glucozei de către creier este similară cu acest proces din mușchi, iar hexokinaza cu un 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 capteze glucoza din sânge, toate procesele de energogeneză sunt inhibate, nivelul intracelular de ATP scade, toate acestea întrerupând funcțiile membranei celulare care mențin gradientul electrochimic. Modificarea funcțională a neuronilor se manifestă prin diminuarea, în final prin inhibarea totală a potențialului membranei de repaus, depolarizarea celulei și areactivitatea neuronului - inhibarea acesteia prin depolarizare. Simptomele clinice sunt inhibarea parțială a sistemului nervos central (palpitații, tremor, slăbiciune, apatie, anxietate, somnolență, confuzie mentală), în final inhibarea totală (*coma hipoglicemică* - pierderea cunoștinței, inhibarea reflexelor și decesul în câteva minute). Tratamentul patogenic constă în administrarea de carbohidrați exogeni - pe cale orală sau parenterală. Alături de energogeneză, la nivelul creierului, glucidele asigură sinteza unor neuromediatori, aminoacizi, lipide și acizi nucleari. Deși dependent de glucoză ca sursă energetică, în inaniție cronică, creierul poate utiliza cantități mici de alte substanțe energetice - corpuri cetonice, glutamat, aspartat. Așadar, consecințele directe ale hipoglicemiei asupra creierului sunt leziunile celulare hipoenergetice care pot duce la necroză.

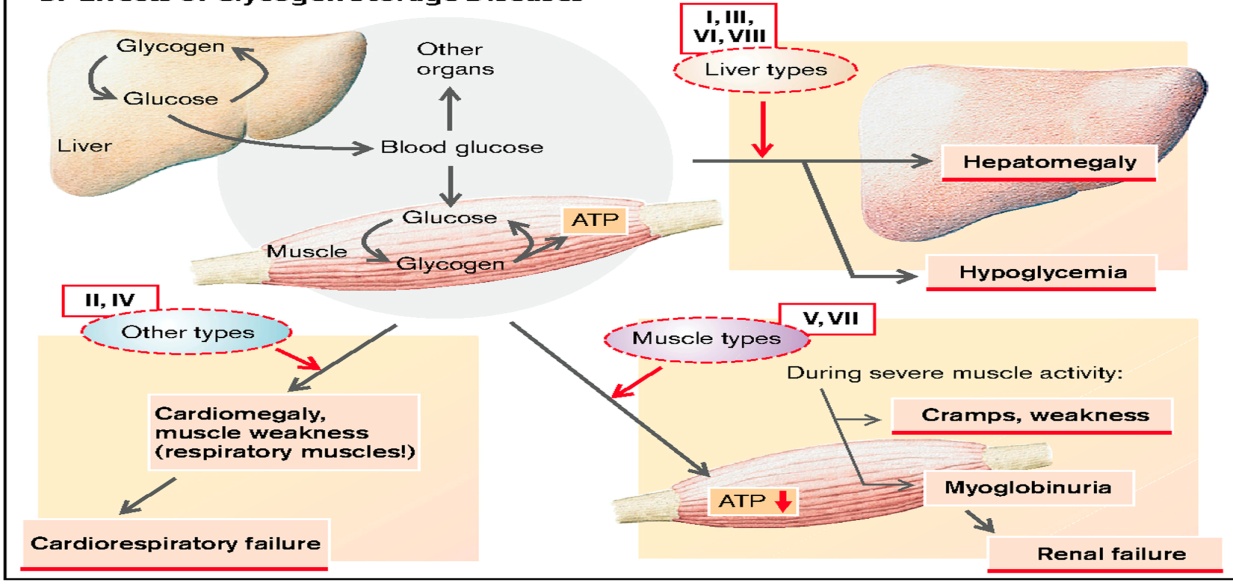
*Metabolismul glucidelor în eritrocite* este determinat de lipsa organitelor celulare, inclusiv a mitocondriilor și a reacțiilor din ciclul Krebs, precum și a reacțiilor lanțului respirator. Energogeneza în eritrocite este exclusiv anaerobă. Glucoza intră în eritrocite prin difuzie facilă și este supusă 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).* Acesta are o funcție tampon și o funcție de rezervă de energie în cazul lipsei de creatinfosfat și glicogen. Pe lângă acestea, 2,3-DPG scade afinitatea hemoglobinei pentru O2 , facilitând astfel alimentarea cu oxigen a țesuturilor.

*Metabolismul glucidelor în mușchi* este orientat în totalitate spre satisfacerea cerințelor proprii. Glucoza intră intracelular exclusiv prin difuzie facilitată, care este facilitată de insulină. Hexokinaza miocitelor are un Km mult mai mic decât Km al hepatocitelor. În stare de repaus, în mușchi se acumulează cantități mari de glicogen, care se descompune la contracția miocitelor prin căi oxidative și glicolitice. Glicogenogeneza în miocite este singura reacție metabolică anaerobă; enzimele pentru gluconeogeneză lipsesc din celulele musculare. Glicoliza este procesul de descompunere a glucozei în acid piruvic, care în cele din urmă este transformat, cu implicarea O2 , în acetil-KoA. În condițiile lipsei de O2 , are loc glicoliza anaerobă care se încheie 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 transformat în carbohidrați. În mușchii striați activitatea enzimelor glicolitice și mitocondriale este foarte ridicată. Aproape tot piruvatul este oxidat la acetil-KoA, acest fenomen împiedicând acumularea lactatului în mușchi.

***Bolile de stocare a glicogenului.*** Glucoza este stocată în mușchi și ficat sub formă de glicogen. Descompunerea acestuia furnizează glucoză care este utilizată local sau ajunge la alte organe. Dacă descompunerea glicogenului este blocată, rezultă supraîncărcarea cu glicogen și hipoglicemia. Acest lucru este cauzat de deficiențele enzimatice (Fig.2).

Se disting mai multe tipuri: tipul Ia (*von Gierke;* deficit de glucoză-6-fosfatază); tipul Ib (deficit de glucoză-6-fosfat translocază microsomală); tipul II (*Pompe*; deficit de "-glucosidază" lizozomală); tipul III (*Forbes, Cori*; deficit de enzime debrancher, cel mai frecvent tip); tipul V (*McArdle;* deficit de fosforilază musculară); tipul VI (*Hers*; deficit de fosforilază hepatică); și tipul VIII (*Huijing*; deficit de fosforilază hepatică b kinază). Un deficit (foarte rar) de sinteză a glicogenului (tipul IV; *Andersen;* deficit de enzime de ramificare) duce la glicogenoză deoarece un tip anormal de glicogen este stocat în creier, inimă, mușchi și ficat. În cazul tipului VII (*Tauri*; deficit de fosfofructokinază musculară), pe de altă parte, glucoza nu poate fi utilizată pentru a furniza energie mușchilor.

În funcție de efectele primare ale deficiențelor enzimatice, se poate simplifica clasificarea prin împărțirea bolilor de stocare a glicogenului în *tipuri hepatice* (I, III, VI, VIII), *tipuri musculare* (V, VII) și *alte tipuri* (II, IV). În cazul tipurilor hepatice, *hepatomegalia* (datorată depunerii excesive de glicogen) și *hipoglicemia* sunt caracteristicile principale, în timp ce în cazul tipurilor musculare este vorba în mare măsură de deficit energetic. Munca fizică nu crește lactatul plasmatic și duce la oboseală rapidă, crampe musculare și dureri musculare, precum și la *mioglobinurie* (în tipul V), care poate provoca insuficiență renală. Efectele tipului II (cardiomegalie, slăbiciune a mușchilor respiratori) și ale tipului IV (insuficiență hepatică) sfârșesc adesea prin deces în copilărie.



**Fig. 2.** Boala de **stocare a glicogenului**

(Din S. Silbernagl și F. Lang; Atlas color de fiziopatologie).

**Hiperglicemia**

*Hiperglicemia* - reprezintă creșterea nivelului de glucoză din sânge cu mai mult de 6,6 mmol/l sau cu mai mult de 0,12 %. Depășirea acestui nivel maxim, spre deosebire de 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 reabsorbi glucoza din urina primară și de a o returna în fluxul sanguin este limitată de o concentrație de glucoză în sânge de aproximativ 10 mmol/l sau 0,18 % (pragul renal de glucoză). În acest fel, cantitatea de glucoză peste acest nivel rămâne în urina definitivă (*glucozurie*) și este eliminată din organism. Numai în cazurile cu nivel exagerat de ridicat al glicemiei (aproximativ 500 mg%), hiperglicemia poate duce la *comă hiperglicemică non-ketodiabetică*.

În principal, mecanismul patogenetic al hiperglicemiei este dezechilibrul dintre ingestia și metabolismul carbohidraților - sau creșterea absorbției de glucoză sau diminuarea consumului acesteia.

Concentrația crescută de glucoză în sânge este realizată din mai multe surse. Absorbția alimentară crescută induce *hiperglicemie alimentară*. Mobilizarea intensă a glucozei din depozitele endogene de glicogen induce *hiperglicemie de transport*; aceasta se poate întâmpla în supraexcitarea sistemului vegetativ simpatic (stres psihoemoțional, durere etc...), hipersecreția de catecolamine din măduva glandelor suprarenale (feocromocitom) și hipersecreția de glucagon. Hipersecreția de glucocorticoizi (hipercorticosolism primar și secundar) duce la hiperglicemie prin creșterea catabolismului proteic și intensificarea gluconeogenezei. De asemenea, hiperglicemia poate fi o consecință a incapacității de a realiza glicogenogeneza și utilizarea glucozei în deficitul de insulină - *diabetul zaharat*. Hiperglicemia în stresul cronic, sindromul Cushing poate fi privită ca un efect al hipercorticosolismului. Dintre alți factori ai hiperglicemiei, care intensifică glicogenoliza pot fi menționate adrenalina, somatotropina, tiroxina, care activează insulinaza cu efect hipoinsulinic.

Scăderea consumului de glucoză de către celule nu poate servi drept cauză pentru hipoglicemie, deoarece metabolismul glucozei în celulele nervoase - principalul consumator de glucoză din sânge - este menținut la un nivel constant chiar și în stare de repaus, acest lucru fiind esențial pentru menținerea gradientului electrochimic (potențial de repaus). Majoritatea cazurilor de hiperglicemie sunt legate de incapacitatea celulelor de a utiliza glucoza în absența insulinei (*diabet zaharat*). În absența insulinei, următoarele procese sunt imposibile: transportul trans-membranar al glucozei, glicogeneza, 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 creșterea stocării glucozei, transformarea acesteia în alte substanțe, creșterea utilizării și eliminării din organism a surplusului de glucoză și toate acestea sunt realizate prin creșterea glicogenezei, lipogenezei, glicolizei și glucosuriei.

Glicogenogeneza reprezintă o reacție anabolică de sinteză a glicogenului din glucoză și, ca orice altă reacție anabolică, are nevoie de energie. Prima etapă a glicogenezei este fosforilarea glucozei în glucoză-6-fosfat cu participarea glucokinazei, ATP și insulinei. Mai departe, glucoza-6-fosfat este transformată în glucoză-1-fosfat și aceasta în glucoză-uridindifosfat. Glucoza-uridindifosfatul reprezintă un compus biochimic universal, o formă coenzimatică a glucozei, foarte reactivă, care interacționează cu alte molecule de glucoză formând polimeri sau interacționează cu proteine și lipide formând glicoproteine, respectiv glicolipide. Glucoza-uridindinfosfat cu implicarea glicogenului-sinteză 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. Astfel, este sintetizată molecula ramificată de glicogen. Creșterea secreției de insulină are și un alt efect remarcabil care este reprezentat de creșterea transportului trans-membranar al glucozei din sânge în celulele adipoase, unde în final este transformată în lipide, care sunt stocate în celulele țesutului adipos (lipogeneză).

O altă reacție compensatorie în hiperglicemie este reprezentată de reducerea glicogenolizei și gluconeogenezei prin inhibarea secreției de catecolamine, glucagon și glucocorticoizi. Hiposecreția și scăderea nivelului de catecolamine în sânge inhibă glicogenoliza, iar hiposecreția de glucocorticoizi diminuează gluconeogeneza. O altă reacție impusă cu caracter homeostatic este reprezentată de *glucozurie*. Deși este nefavorabilă 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 poate menține procesele patologice (intumescența celulară). Datorită acestor reacții, există o tendință de revenire a hiperglicemiei la nivelul normal.

Astfel, efectele unei hiperglicemii persistente sunt: hipersecreția de insulină, glicogeneza crescută cu stocarea glucozei sub formă de glicogen, lipogeneza cu depunere crescută de țesut adipos - obezitate și infiltrarea grăsimilor în organe și țesuturi.

***Hipercetonemia și cetoacidoza diabetică***

*Corpii cetonici* (acetona, acidul beta-oxibutiric și acetil acetatul) sunt produse metabolice comune care sunt sintetizate în cantități mici în timpul condensării acetatului (acetatul este sintetizat din carbohidrați, acizi grași și aminoacizi). Corpii cetonici sunt utilizați în ciclul Krebs ca material energetic pentru inimă și mușchii scheletici sau sunt transformați în acizi grași în ficat. Hipercetonemia reprezintă concentrația crescută de corpuri cetonice în sânge ca urmare a intensificării ketogenezei și este frecvent întâlnită în diabetul zaharat. Hipercetonemia este principalul pivot metabolic în sindromul numit *cetoacidoză diabetică*.

Cetoacidoza diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat. Conform unor date statistice, cetoacidoza diabetică apare în 13 din 1 000 de cazuri la copiii diabetici. Patogenia cetoacidozei diabetice este determinată de deficitul de insulină și de creșterea raportului glucagon/insulină concomitent cu hipersecreția de glucocorticoizi. 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 al reducerii clearance-ului sanguin al carbohidraților, iar hiperlipidemia este rezultatul inhibării lipogenezei. Concomitent, cu scăderea consumului periferic de glucoză, există o secreție crescută de glucocorticoizi, care stimulează proteoliza, gluconeogeneza, amplificând astfel hiperglicemia. Efectul sumar al deficitului de insulină cu hipersecreția de glucagon și glucocorticoizi este reducerea depozitelor de glicogen din ficat, aceasta crescând și lipoliza și amplificând hiperlipidemia. Hiperlipidemia duce la intensificarea oxidării acizilor grași și la producerea excesivă de *acetil-KoA*. În deficitul de oxidare a glucidelor, există deficit de oxalacetat, acesta fiind necesar pentru introducerea acetil-KoA în ciclul Krebs, precum și deficit de NADPH, necesar pentru resinteza acizilor grași din acetat. În astfel de condiții, există o producție crescută de corpuri cetonice din excesul de acetil-KoA neutilizat - *cetogeneza*. Așadar, în alte secții, cetogeneza este rezultatul intensificării producției de acetil-KoA în ficat, combinată cu diminuarea clearance-ului periferic al acestor substanțe (lipsa oxalacetatului și a NADPH). Trebuie menționat faptul că ketogeneza este inițiată nu numai de deficitul de insulină în diabetul zaharat, ci se poate dezvolta în multe alte stări - infecții, infarct miocardic, accidente cerebrovasculare, traumatisme, sarcină, stres emoțional, pancreatită.

În concluzie, manifestările esențiale ale cetoacidozei sunt hiperglicemia, hiperosmolaritatea sângelui, diureza osmotică cu hipovolemie polichitemică, deficitul de electroliți, hipercetonemia cu acidoză metabolică. Simptomele clinice ale cetoacidozei sunt poliuria, greața, vărsăturile, respirația Kussmaul cu miros de acetonă, tahicardia, acidoza metabolică cu scăderea bicarbonatului sub 10 meq/l. Dintre celelalte simptome clinice pot fi menționate hiponatremia sub 120 meq/l, hiperkaliemia, hiperglicemia peste 600 mg% (0,6%), hiperlipidemia, creșterea concentrației de acizi grași în sânge, hipercetonemia, cetonuria, creșterea nivelului de amilază, hiperosmia interstițială, deshidratarea celulară, alcaloza intracelulară cu acidoza extracelulară, scăderea volumului de sânge circulant - hipovolemia, hipotensiunea arterială și colapsul vascular.

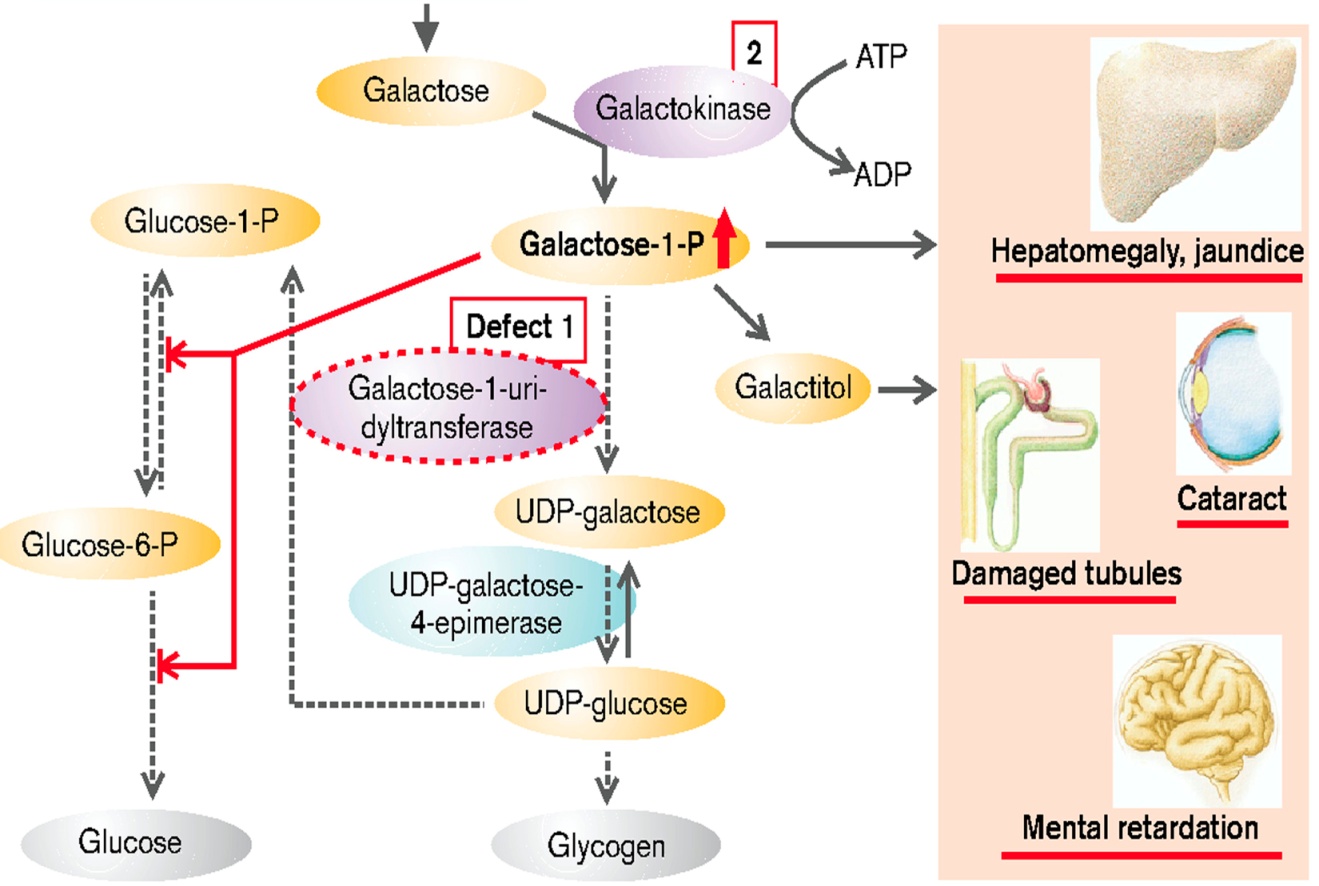
Tratamentul patogenetic al cetoacidozei constă în restituirea insulinei, corectarea volumului sanguin circulator, corectarea acidozei și a nivelului electroliților din sânge.

*Cetoacidoza alcoolică.* Patogenia cetoacidozei alcoolice se bazează pe inaniție asociată cu scăderea volumului de sânge circulant și pe ingestia de alcool, care, împreună, stimulează cetogeneza prin scăderea depozitelor de glicogen din ficat, intensificarea lipolizei, sinteza corpilor cetonici și eliminarea redusă a corpilor cetonici din țesuturile periferice. Alcoolul în sine poate induce cetogeneza în ficat. Hipovolemia este rezultatul reducerii aportului de alimente și lichide, vărsăturilor, inhibării secreției de vasopresină (un efect direct al alcoolului) și poliuriei. Excitarea 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 cetogeneză și hipercetonemie.

*Coma hiperglicemică hiperosmolară, neacidă 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.

**Galactosemia**

Galactosemia este o tulburare autosomal recesivă a metabolismului galactozei (Fig.3). În mod normal, lactoza, principalul carbohidrat din laptele mamiferelor, este scindată în glucoză și galactoză în microvilliile intestinale de către lactază. Galactoza este apoi transformată în glucoză în trei etape. Au fost identificate două variante de galactosemie. În varianta cea mai frecventă există o lipsă totală de *galactoză-1-fosfat uridiltransferază*. Varianta rară provine dintr-o deficiență de *galactokinază*. Deoarece deficiența de galactokinază duce la o formă mai ușoară a bolii, care nu este asociată cu retard mintal, aceasta nu este luată în considerare în această discuție. Ca urmare a lipsei transferazei, galactoza-1-fosfat se acumulează în multe locuri, inclusiv în ficat, splină, cristalinul ocular, rinichi, mușchiul cardiac, cortexul cerebral și eritrocite. Căile metabolice alternative sunt activate, ducând la producerea de *galactitol* (un metabolit poliol al galactozei) și *galactonat*, un subprodus oxidat al excesului de galactoză, ambele acumulându-se, de asemenea, în țesuturi. Toxicitatea pe termen lung în galactosemie a fost imputată în diferite moduri acestor intermediari metabolici.

****

**Fig. 3. Galactosemia** (de la S. Silbernagl și F. Lang; Atlas color de fiziopatologie)

Tabloul clinic este variabil, reflectând probabil eterogenitatea mutațiilor din gena galactoză-1-fosfat uridil transferază care duc la galactosemie. Ficatul, ochii și creierul suportă cea mai mare parte a leziunilor. Hepatomegalia precoce se datorează în mare parte modificărilor adipoase, dar cu timpul pot apărea cicatrici generalizate care seamănă foarte mult cu ciroza provocată de abuzul de alcool. Se dezvoltă opacifierea cristalinului (*cataractă*), probabil deoarece cristalinul absoarbe apa și se umflă pe măsură ce galactitolul, produs pe căi metabolice alternative, se acumulează și îi crește tonicitatea. În sistemul nervos central apar modificări nespecifice, inclusiv pierderea de celule nervoase, glioză și edem, în special în nucleele dentate ale cerebelului și în nucleele olivare ale măduvei. Modificări similare pot apărea în cortexul cerebral și în substanța albă.

**Consecințele dishomeostaziei carbohidraților**

Eventualele consecințe ale hipoglicemiei sunt leziunile celulare hipoenergetice, predominant leziuni 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. Stocarea crescută a lipidelor în țesutul adipos conduce la obezitate, cu toate fenomenele patologice asociate.

Acțiunea patogenă a hiperglicemiei este determinată de hiperosmolaritatea sanguină și interstițială, care induce edem și intumescență celulară cu citoliză osmotică.

Galactosemia provoacă leziuni celulare prin îmbibarea organitelor cu galactoză neutilizată, provocând edem, umflarea celulelor, leziuni celulare hiperosmotice, necroză, atrofie, scleroză.

Hipercetonemia se manifestă prin comă cetoacidotică, al cărei mecanism patogenetic este acidoza metabolică și hiperosmolaritatea lichidelor organismului condiționate de hiperglicemie. Hiperlipidemia este cauza infiltrării și distrofiei grăsimilor la nivelul ficatului, miocardului, rinichilor, acestea ducând în final la necroză, atrofie și scleroză.

**Dezechilibrul metabolic al proteinelor**

**** Proteinele sunt necesare pentru creșterea și menținerea țesuturilor organismului, formarea enzimelor și a anticorpilor, echilibrul fluidelor și al electroliților și transportul nutrienților. Aproximativ trei sferturi din solidele corpului sunt proteine. Proteinele sunt esențiale pentru formarea tuturor structurilor corpului, inclusiv a genelor, enzimelor, structurilor contractile din mușchi, matricei osoase și hemoglobinei din globulele roșii. Aminoacizii sunt componentele de bază ale proteinelor. Nevoile de proteine ale organismului sunt satisfăcute prin consumul de proteine animale și vegetale. Pe lângă cantitatea totală de proteine ingerate, este foarte importantă prezența aminoacizilor în compoziția acestor proteine, precum și raportul aminoacizilor. În funcție de posibilitatea de transformare reciprocă a aminoacizilor, aminoacizii sunt împărțiți în *aminoacizi esențiali* (aminoacizi care nu pot fi sintetizați în organism și trebuie să fie 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: alanina, aspartatul, asparagina, cisteina, glutamatul, acidul glutaminic, glicina, prolina, serina și tirozina. 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 cele adecvate. Aceste proteine trebuie combinate între ele sau cu proteine complete pentru a acoperi necesarul de aminoacizi pentru sinteza proteinelor. Fiecare aminoacid are o grupă acidă (COOH) și o grupă amino. Spre deosebire de glucoză și acizii grași, în organism există doar o posibilitate limitată de stocare a aminoacizilor în exces. Majoritatea aminoacizilor stocați sunt conținuți în proteinele organismului. Aminoacizii în exces față de 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 alimentar. Ficatul dispune de enzimele și mecanismele necesare pentru deaminare și pentru transformarea grupelor amino din aminoacid în uree. Descompunerea sau degradarea proteinelor și aminoacizilor are loc în principal în ficat, care este, de asemenea, locul de gluconeogeneză. Rolul principal al proteinelor în organism este preponderent plastic, având doar un rol energetic limitat (doar 10% din necesarul energetic al organismului este asigurat de substanțele proteice). Utilizarea proteinelor în rol energetic depinde de aportul general de calorii din dieta alimentară - odată cu scăderea aportului de calorii crește cantitatea de proteine de degradare catabolică pentru eliberarea energiei.

**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 despart 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. Endopeptidazele *tripsină, chimotripsină* și *elastază* hidrolizează moleculele proteice în peptide cu lanț scurt. *Carboxipeptidaza A* și *B* (din pancreas), precum și *dipeptidazele* și *aminopeptidaza* (enzime de margine de perie) acționează asupra proteinelor de la capătul lanțului peptidic, descompunându-le în tripeptide, dipeptide și (în cea mai mare parte) aminoacizi individuali. Acești produși de scindare sunt absorbiți în duoden și jejun. *Aminoacizii (AA*) sunt transportați de o serie de purtători specifici, asemănători celor care se găsesc în rinichi. L-aminoacizii neutri (fără sarcină netă) și anionici ("acizi") sunt transportați cu Na+ simportatori (transport activ secundar) din lumenul intestinal în celulele mucoasei, de unde difuzează pasiv în sânge cu ajutorul purtătorilor. L-aminoacizii cationici ("bazici") precum L-arginina+ , L-lizina+ și L-ornitina+ sunt parțial absorbiți 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 descompuse în celulele mucoasei, au, de asemenea, propriile lor sisteme de transport (dependente de Na+ și K+ ). Aminoacizii neutri utilizează mai mulți transportatori diferiți. Tulburările de absorbție a AA pot fi congenitale și afectează 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 către un purtător symport. Transportatorul este condus de un gradient H+ , care la rândul său este generat de secreția H+ (simport H+ -peptide terțiar activ). În general, aminoacizii sunt absorbiți mult mai rapid ca dipeptide și tripeptide decât ca aminoacizi liberi. Odată intrate în celule, peptidele sunt hidrolizate în aminoacizi liberi.

În afară de lipide și carbohidrați, care se pot substitui reciproc, homeostazia structurală a organismului are nevoie de un raport strict de consum/eliminare a proteinelor - *echilibrul proteic*. În organism, există un proces dinamic permanent de dezintegrare și resinteză a proteinelor din propriile structuri. Din acest motiv, structurile organismului trebuie privite ca un echilibru dinamic și nu ca o stare staționară. Astfel, timpul de înjumătățire al proteinelor organismului (perioada în care are loc reînnoirea a ½ din masa proteică totală) este egal cu 3 săptămâni. Aceasta înseamnă că zilnic se descompun și se resintetizează 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. În cazul în care cantitatea de azot absorbită sub formă de proteine este echivalentă cu cantitatea de azot excretată, se spune că persoana se află în *echilibru de azot*. O persoană este în *echilibru pozitiv de azot* atunci când azotul consumat sub formă de proteine este mai mare decât cantitatea excretată. Acest lucru se întâmplă în timpul creșterii, al sarcinii sau al vindecării după o intervenție chirurgicală sau o leziune. Un *echilibru negativ de azot* apare adesea în caz de febră, boală, infecție, traumă, boli cronice sau arsuri, când se excretă mai mult azot decât se consumă. Acesta reprezintă o stare de degradare a țesuturilor.

Consumul zilnic necesar de proteine la adulți reprezintă 0,7g/kg/24 h, la copii - 2g/kg, în timp ce pentru femeile însărcinate și cele care alăptează există un surplus de 20 % proteine zilnic. După cum s-a menționat mai sus, în afară de cantitatea totală de proteine ingerate, un rol important îl joacă și compoziția aminoacidică a acestora, 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 carențe (astfel, porumbului îi lipsesc lizina și triptofanul, iar fasolei îi lipsește metionina, 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 protein-calorică*.

**Etiologia generală a dezechilibrului metabolic proteic**

* **Disponibilitatea și consumul de proteine**

*Consumul excesiv de proteine* determină numai efecte dispeptice precum: deficiența relativă a 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 intensificării putrefacției este eliberarea de gaze (amoniac, metan, hidrogen sulfuros) care provoacă meteorism intestinal. Formarea de substanțe nevolatile (fenol, crezol, indol, scatol, putrescină, cadaverină) duce la autointoxicare gastro-intestinală. Complexul de fenomene cauzate de consumul excesiv de proteine este denumit *dispepsie proteică* sau *dispepsie de putrefacție*.

* **Perturbări ale digestiei proteinelor. Maldigestie.**

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

* **Perturbări ale absorbției aminoacizilor. Malabsorbția proteinelor.**

Principalele cauze ale malabsorbției sunt, în primul rând, maldigestia proteică - proteinele nu sunt descompuse în aminoacizi. Malabsorbția aminoacizilor este în relație directă cu procesele patologice ale mucoasei intestinale - 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 - maldigestia și malabsorbția - se dezvoltă împreună.

O altă manifestare a malabsorbției este pătrunderea moleculelor de proteine sau polipeptide în mediile interne. Deoarece aceste substanțe au proprietăți de antigene eterogene, deci, au specificitate de specie și individuală, absorbția lor în mediile interne ale organismului 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 proteice 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 din sistemul de coagulare, sinteza ureei din amoniac, sinteza acidului uric, transaminarea aminoacizilor. Sinteza ureei din amoniac reprezintă o reacție de detoxifiere și eliminare a amoniacului din organism. Ficatul sintetizează proteine proprii specifice hepatocitelor necesare reparării și regenerării acestora. De asemenea, sintetizează proteine plasmatice (albumine, globuline cu excepția fracțiunii gamma, lipoproteine, ceruloplasmina, properdina, pseudocolinesterază etc.). Catabolismul proteinelor în ficat este reprezentat de: proteoliză, deaminare și decarboxilare a aminoacizilor. Proteoliza este o reacție foarte importantă pentru realizarea gluconeogenezei - sinteza glucozei din aminoacizi. În procesul de decarboxilare are loc sinteza de amine biogene (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 la nivelul ficatului (hepatită, hepatoză, ciroze), toate procesele metabolice ale proteinelor sunt perturbate. Sindroamele clinice rezultate sunt*: hipoproteinemie* (hipoalbuminemie cu predominanță relativă a gamaglobulinelor), hipocoagulare sanguină, deficit de lipoproteine și fosfolipide, scăderea nivelului de pseudocolinesterază și ceruloplasmină, hiperaminoacidemie, aminoacidurie, bilanț azotat negativ, amonemie.

* **Tulburări endocrine**

Cele mai importante consecințe ale metabolismului proteinelor au tulburări de secreție a: somatotropinei, hormonilor sexuali, glucocorticoizilor și hormonilor tiroidieni.

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

**Dishomeostazia proteică. Disproteinemia. Hipoproteinemia.**

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

*Normoproteinemia*. Cantitatea totală de proteine din sânge este de aproximativ 75 g/l. Tulburările homeostaziei proteice sanguine pot fi atât cantitative, cât și calitative, cu modificări ale spectrului proteic în plasmă.

*Hipoproteinemia* reprezintă scăderea cantității totale de proteine din sânge sub 70 g/l.

**Cauzele hipoproteinemiei sunt: aportul insuficient de proteine exogene, malabsorbția și** maldigestia proteinelor în tubul gastrointestinal, tulburări în procesul de sinteză proteică, intensificarea catabolismului proteic, pierderea excesivă de proteine.

Aportul insuficient de proteine duce la apariția *balanței negative de azot*, stare în care utilizarea fiziologică a azotului endogen (proteine) (degradarea fiziologică a structurilor, procese reparatorii și regenerative) nu este recuperată printr-un consum adecvat de azot. Aceleași consecințe le au maldigestia și malabsorbția proteinelor.

Scăderea sintezei proteinelor proprii, atunci când există un aport normal de proteine, precum și o digestie și o absorbție adecvate ale acestora, se poate dezvolta în cazul tulburărilor 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 există o diminuare a funcției de sinteză proteică a ficatului există predominant un nivel sanguin redus de albumine (*hipoalbuminemie*) concomitent cu un nivel crescut de globuline, acest lucru manifestându-se prin reducerea raportului albumine/globuline - sub 1,5. În cazul unei cantități crescute de proteine macromoleculare în sânge, stabilitatea acestora în soluții este redusă și acest lucru are semnificație diagnostică și poate fi depistat prin sonde de sedimentare a proteinelor hepatice, mai exact sedimentare mai ușoară sub influența alcoolului, timolului. Deficitul de proteine de coagulare (protrombină, fibrinogen) determină *sindrom hemoragic*.

O pierdere masivă de proteine plasmatice poate fi prezentă în arsuri asociate cu plasmoragie, diaree persistentă, dar cea mai frecventă este hipoproteinemia în sindromul nefrotic. Sindromul nefrotic se caracterizează prin distrofia tuburilor renale și incapacitatea acestora de a reabsorbi în sânge proteinele 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, iar consecința clinică este *hipoalbuminemia*. Masa lor moleculară mică și, respectiv, densitatea mare a particulelor proteice în sânge, explică de ce aceste proteine asigură presiunea oncotică a sângelui. De aceea, hipoalbuminemia cauzează hipofiză, poliurie și extravazarea lichidelor din vase în spațiul interstițial (edem) și în cavitățile seroase ale organismului (hidropsie).

Hipoproteinemia de orice etiologie are manifestări clinice comune. Astfel, hipoalbuminemia duce la hipopurie, poliurie, edeme, deshidratare și hidropsie. Deficitul de proteine cu funcții specifice - ca de exemplu proteina coagulantă, ceruloplasmina, proteinele sistemului complement, determină respectiv scăderea coagulării sângelui, scăderea capacităților antioxidante și scăderea imunității nespecifice a organismului.

*Hiperaminoacidemia.* Scăderea capacității ficatului de a efectua transaminarea aminoacizilor face imposibilă sinteza aminoacizilor 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 ajutorul urinei (*aminoacidurie*) și conduc în final la dezvoltarea unui bilanț azotat negativ.

*Hiperamoniemia.* 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 (respirația Kussmaul), hiperventilație pulmonară și eliminare excesivă de CO2 și, ca urmare, dezvoltarea unei alcaloze respiratorii. Trebuie menționat faptul că, acumularea ridicată de corpuri cetonice, caracteristică și insuficienței hepatice, poate provoca acidoză metabolică.

Scăderea funcției de detoxifiere a ficatului duce la autointoxicarea gastrointestinală cu produse metabolice toxice sintetizate de microflora intestinală în timpul proceselor de putrefacție.

Consecințele perturbării metabolismului proteinelor sunt: procese patologice celulare - distrofie, necroză, hiporegenerare, scleroză și procese patologice integrale - scăderea coagulării sângelui, imunodeficiență, hiporeactivitate.

**MALNUTRIȚIA PROTEIN-ENERGETICĂ (PEM)**

PEM severă este o boală gravă, adesea letală, care afectează copiii. Aceasta este frecventă în țările cu venituri mici, unde până la 25% dintre copii pot fi afectați și unde reprezintă un factor major al ratelor ridicate de mortalitate în rândul copiilor mai mici de 5 ani. Scăderea consumului de alimente poate apărea, de asemenea, ca urmare a creșterii puternice a prețurilor, așa cum s-a observat în prima jumătate a anului 2008. În țările dezvoltate, PEM apare la pacienții vârstnici și debilitați din aziluri și spitale.

*Malnutriția* este determinată în funcție de *indicele de masă corporală* (IMC, greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri pătrați). Un IMC mai mic de 16 kg/m2 este considerat malnutriție (intervalul normal 18,5 - 25 kg/m2 ). În mod mai practic, 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 se va discuta mai târziu. Alți parametri utili sunt evaluarea depozitelor de grăsime (grosimea pliurilor pielii), a masei musculare (circumferința redusă a mijlocului brațului) și a proteinelor serice (măsurătorile albuminei și transferrinei oferă o măsură a adecvării compartimentului proteic visceral).

**Marasmul și kwashiorkor**

La copiii subnutriți, PEM se prezintă sub forma unei game de sindroame clinice, toate caracterizate printr-un aport alimentar de proteine și calorii insuficient pentru a satisface nevoile organismului. Cele două capete ale spectrului de sindroame PEM sunt cunoscute sub numele de *marasm* și *kwashiorkor*. Din punct de vedere funcțional, există două compartimente proteice reglementate diferențiat în organism: *compartimentul somatic*, reprezentat de proteinele din 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 marasm, iar compartimentul visceral este sărăcit mai grav în kwashiorkor.

Se consideră că un copil suferă de marasm atunci când greutatea scade la 60% din greutatea normală pentru sex, înălțime și vârstă. Un copil marasmatic suferă o întârziere a creșterii și o pierdere de mușchi, aceasta din urmă rezultând din catabolism și epuizarea compartimentului de proteine somatice. Acesta pare a fi un răspuns adaptativ care furnizează organismului aminoacizi ca sursă de energie. Compartimentul proteic visceral, care este probabil mai prețios și mai important pentru supraviețuire, este doar marginal epuizat și, prin urmare, nivelurile de albumină serică sunt normale sau doar ușor reduse. În plus față de proteinele musculare, grăsimea subcutanată este, de asemenea, mobilizată și utilizată drept combustibil. Producția de leptină este scăzută, ceea ce poate stimula axa hipotalamo-pituitar-suprarenală să producă niveluri ridicate de cortizol care contribuie la lipoliză. Cu astfel de pierderi de mușchi și grăsime subcutanată, extremitățile sunt emaciate; prin comparație, capul pare prea mare pentru corp. Anemia și manifestările deficiențelor vitaminice multiple sunt prezente și există dovezi de deficiență imunitară, în special imunitatea mediată de celulele T. Prin urmare, sunt de obicei prezente infecții concomitente, care impun cerințe nutriționale suplimentare. Din nefericire, imaginile cu copii morți sau aproape morți cu marasm au devenit aproape obișnuite în reportajele televizate și în ziare despre foamete și dezastre în diferite zone ale lumii.

*Kwashiorkor* apare atunci când privarea de proteine este relativ mai mare decât reducerea numărului total de calorii. Aceasta este cea mai frecventă formă de PEM întâlnită la copiii africani care au fost înțărcați prea devreme și hrăniți ulterior, aproape exclusiv, cu carbohidrați (denumirea kwashiorkor provine din limba ga din Ghana, care descrie o boală a unui copil cauzată de sosirea unui alt copil). Prevalența kwashiorkor este, de asemenea, ridicată în țările sărace din Asia de Sud-Est. Forme mai puțin severe pot apărea la nivel mondial la persoanele cu stări diareice cronice în care proteinele nu sunt absorbite sau la cele cu pierdere cronică de proteine din cauza unor afecțiuni precum enteropatiile cu pierdere de proteine, sindromul nefrotic sau după arsuri grave. În Statele Unite au fost raportate cazuri de kwashiorkor ca urmare a dietelor la modă sau a înlocuirii laptelui cu băuturi pe bază de orez.

În kwashiorkor, deprivarea proteică accentuată 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 marasm, grăsimea subcutanată și masa musculară sunt relativ reduse. Copiii cu kwashiorkor prezintă leziuni cutanate caracteristice, cu zone alternante de hiperpigmentare, zone de descuamare și hipopigmentare, dând un aspect de "vopsea solzoasă". Modificările părului includ pierderea generală a culorii sau benzi alternante de păr pal și mai închis la culoare. Alte caracteristici care diferențiază kwashiorkor de marasm includ un ficat gras mărit (ca urmare a sintezei reduse a componentei proteice de transport a lipoproteinelor) și apariția apatiei, lenei și pierderii poftei de mâncare. Este probabil să existe deficiențe de vitamine, precum și defecte ale imunității și infecții secundare.

După cum s-a menționat deja, marasmul și kwashiorkor sunt două capete ale unui spectru, iar între aceste afecțiuni există o suprapunere considerabilă.

*PEM secundară* apare adesea la bolnavii cronici, la vârstnici și la pacienții imobilizați la pat. Pentru măsurarea stării nutriționale a persoanelor vârstnice se utilizează adesea un chestionar cu 18 elemente cunoscut sub numele de evaluare mininutrițională (MNA). Se estimează că mai mult de 50 % dintre persoanele vârstnice rezidente în căminele de bătrâni din Statele Unite sunt subnutrite. Pierderea în greutate mai mare de 5% asociată cu PEM crește de aproape cinci ori riscul de mortalitate la pacienții din căminele de bătrâni. Pacienții subnutriți imobilizați la pat sau spitalizați prezintă un risc crescut de infecție, sepsis, vindecare deficitară a rănilor și deces după intervenții chirurgicale.

**Cachexia**

PEM este o complicație frecventă la pacienții cu SIDA sau cu cancere avansate, iar în aceste situații este cunoscută sub numele de *cașexie*. Cachexia apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu cancer, cel mai frecvent la persoanele cu cancere gastrointestinale, pancreatice și pulmonare, și este responsabilă pentru aproximativ 30% din decesele cauzate de cancer. Este o afecțiune extrem de debilitantă caracterizată prin pierdere extremă în greutate, oboseală, atrofie musculară, anemie, anorexie și edem. Mortalitatea este în general consecința atrofiei diafragmei și a altor mușchi respiratori. Cauzele exacte ale cașexiei nu sunt cunoscute, dar este clar că agenții secretați de tumori și răspunsurile gazdei contribuie la apariția acesteia. Agenții cachetici produși de tumori includ:

**- PIF *(****factor care induce proteoliza*), care este o polipeptidă glicozilată excretată în urina pacienților cu pierdere în greutate cu cancer pancreatic, de sân, de colon și alte tipuri de cancer

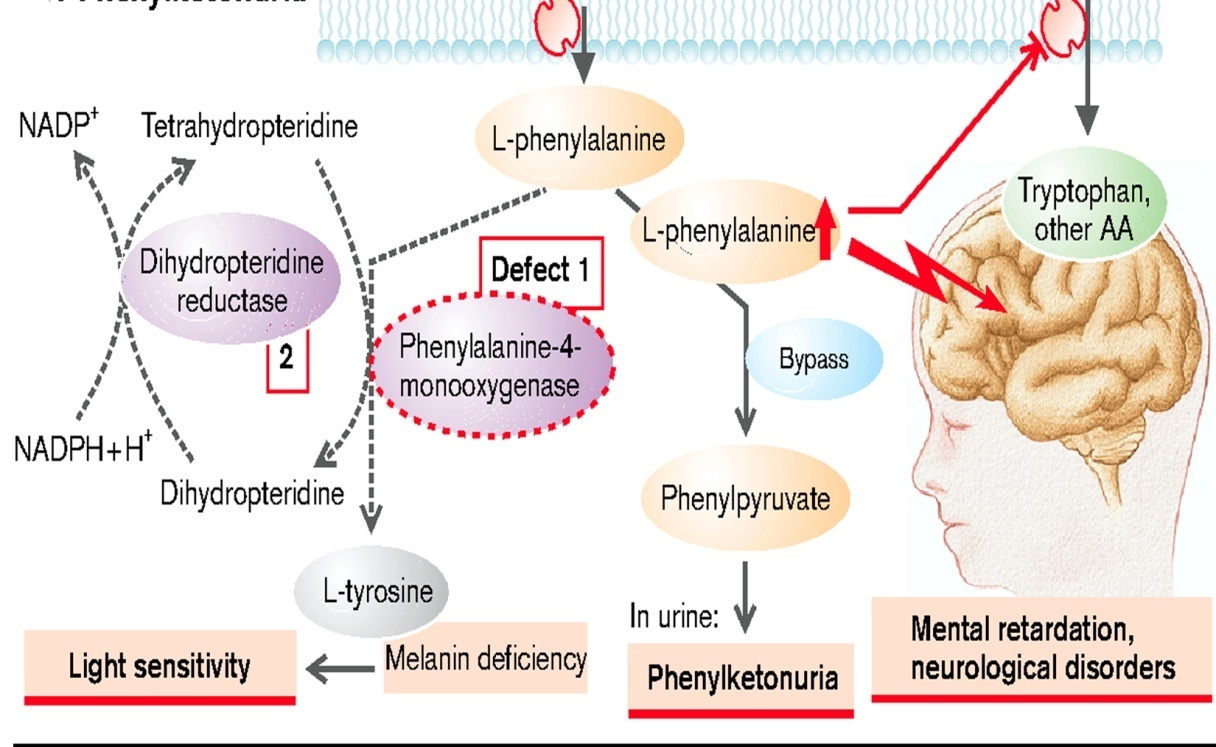
**- LMF** (*factor de mobilizare a lipidelor*), care crește oxidarea acizilor grași, și citokine proinflamatorii precum TNF (cunoscut inițial sub numele de *cachetină*), interleukina-2 (IL-2) și IL-6. TNF și IL-6 declanșează un răspuns de fază acută din partea gazdei, crescând secreția de proteină C reactivă și fibrinogen și scăzând concentrațiile plasmatice de albumină.

Factorul de inducere a proteolizei (PIF) și citokinele proinflamatorii determină degradarea mușchiului scheletic prin activarea indusă de NFκB (*factorul nuclear kappa-beta*) a căii ubiquitin proteazomului, ceea ce duce la degradarea lanțului greu de miozină. Date mai recente implică, de asemenea, alterări ale membranei miofibrilare a mușchiului scheletic cu pierderea *distrofinei* cauzată de alterări ale complexului distrofină-glicoproteină ca factori care contribuie la atrofia musculară, printr-un mecanism similar celui care apare în unele distrofii musculare.

**Fenilcetonuria** (PKU)

PKU se caracterizează prin anomalii ale metabolismului fenilalaninei, ducând la *hiperfenilalaninemie* (Fig.4). PKU este o afecțiune autosomal recesivă, iar marea majoritate a PKU este cauzată de deficitul enzimei *fenilalanină hidroxilază* (PAH). Sugarii cu mutații care duc la lipsa activității PAH prezintă caracteristicile clasice ale PKU, în timp ce cei cu până la 6% activitate reziduală prezintă o boală mai ușoară. În plus, unele mutații determină doar creșteri modeste ale nivelului de fenilalanină din sânge, fără leziuni neurologice asociate. Această ultimă afecțiune, denumită *hiperfenilalaninemie benignă.* Măsurarea fenilalaninei serice diferențiază hiperfenilalaninemia benignă de PKU clasică, concentrațiile fiind de obicei mai mari de 600 μM în PKU (concentrațiile normale de fenilalanină, în schimb, sunt mai mici de 120 μM).

Anomalia biochimică în PKU este o incapacitate de a transforma fenilalanina în tirozină. La copiii normali, mai puțin de 50% din aportul alimentar de fenilalanină este necesar pentru sinteza proteinelor. Restul este transformat ireversibil în tirozină de către PAH în ficat, ca parte a unei căi metabolice complexe.



**Fig. 4. Mecanisme ale fenilcetonuriei** (de la S. Silbernagl și F. Lang; Atlas color de fiziopatologie)

Persoanele cu PKU "clasică" au o deficiență severă de HPA, ceea ce duce la *hiperfenilalaninemie* și la consecințele sale patologice. În cazul blocării metabolismului fenilalaninei din cauza lipsei de HAP, intră în joc căi de derivare minore, care produc *acid fenilpiruvic, acid fenillactic, acid fenilacetic* și *acid* o-hidroxifenilacetic, care sunt excretate în cantități mari în urină în PKU. Unii dintre acești metaboliți anormali sunt excretați în transpirație, iar acidul fenilacetic, în special, conferă un miros puternic de mucegai sau de șoarece sugarilor afectați. Se crede că fenilalanina în exces sau metaboliții acesteia contribuie la afectarea creierului în PKU. Bebelușii afectați sunt normali la naștere, dar în câteva săptămâni prezintă o creștere a nivelului plasmatic de fenilalanină, care afectează într-un fel dezvoltarea creierului. De obicei, până la 6 luni de viață, retardul mental sever devine evident. Aproximativ o treime dintre acești copii nu vor putea niciodată să meargă, iar două treimi nu vor putea vorbi. Convulsiile, alte anomalii neurologice, pigmentarea redusă a părului și a pielii și eczemele însoțesc adesea retardul mental la copiii netratați. Hiperfenilalaninemia și retardul mintal rezultat pot fi evitate prin restricționarea aportului de fenilalanină la începutul vieții. Prin urmare, mai multe proceduri de screening sunt utilizate în mod curent pentru detectarea PKU în perioada imediat postnatală.

**Dezechilibru metabolic lipidic**

Dieta americană medie furnizează aproximativ 33% din calorii sub formă de grăsimi. Spre deosebire de glucoză, care produce doar 4 kcal/g, fiecare gram de grăsime produce 9 kcal/g. Alte 30% până la 50% din carbohidrații consumați în dietă sunt transformați în trigliceride pentru depozitare. O trigliceridă conține trei acizi grași legați de o moleculă de glicerol. Acizii grași și trigliceridele pot proveni din surse alimentare, pot fi sintetizați în organism sau pot fi mobilizați din depozitele de grăsimi. Carbohidrații în exces sunt transformați în trigliceride și transportați la celulele adipoase pentru depozitare. Un gram de grăsime anhidră (fără apă) stochează de peste șase ori mai multă energie decât 1 gram hidratat de glicogen. Unul dintre motivele pentru care pierderea în greutate este mai mare la începutul unui post sau al unui program de scădere în greutate este că atunci organismul își folosește depozitele de glicogen care conțin apă. Mai târziu, când organismul începe să utilizeze energia stocată sub formă de trigliceride, pierderile de apă sunt reduse, iar pierderea în greutate tinde să se stabilizeze. Mobilizarea acizilor grași pentru a fi utilizați în producerea de energie este facilitată de acțiunea *lipazelor* (enzime) care descompun 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 ajung la ficat, unde sunt eliminați din sânge și utilizați ca sursă de energie sau transformați în cetone. Arderea eficientă a acizilor grași necesită un echilibru între metabolismul carbohidraților și cel al grăsimilor. Raportul dintre utilizarea acizilor grași și a carbohidraților 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 utiliza; acest exces este eliberat în sânge. Cetonele pot fi o sursă importantă de energie, deoarece chiar și creierul se adaptează la utilizarea cetonelor în timpul perioadelor prelungite de înfometare. Cu toate acestea, apare o problemă atunci când degradarea grăsimilor este accelerată și producția de cetone depășește utilizarea țesutului. Deoarece cetonele sunt acizi organici, acestea provoacă *cetoacidoză* atunci când sunt prezente în cantități excesive.

Grăsimile alimentare 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 cocos și de palmier (care sunt saturate), grăsimile nesaturate se găsesc în uleiurile vegetale și sunt de obicei lichide la temperatura camerei. Grăsimile alimentare furnizează energie, servesc drept suport pentru vitaminele liposolubile, sunt precursori ai prostaglandinelor și reprezintă o sursă de acizi grași. Acidul gras polinesaturat acid linoleic este singurul acid gras necesar. O deficiență de acid linoleic duce la dermatită. A fost stabilit un aport adecvat atât pentru acidul linoleic, cât și pentru acidul . 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 alimentație. Grăsimea este cea mai concentrată sursă de energie. Food and Nutrition Board a stabilit un interval acceptabil de distribuție a macronutrienților (AMDR) pentru grăsimi de nu mai puțin de 20% pentru a preveni scăderea colesterolului lipoproteic de densitate înaltă (HDL) asociată dietelor foarte sărace în grăsimi. Liniile directoare ale National Cholesterol Education Program recomandă ca 25% până la 35% din caloriile din dietă să provină din grăsimi. Colesterolul este principalul constituent al membranelor celulare și este sintetizat de organism. Recomandarea dietetică zilnică pentru colesterol este mai mică de 300 mg.

**Digestia lipidelor**. Consumul mediu de grăsimi (unt, ulei, margarină, lapte, carne, mezeluri, 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 alimentație (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 puțin solubile în apă, astfel încât sunt necesare mecanisme speciale pentru digestia lor în mediul apos al tractului gastrointestinal 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 de a putea fi absorbite eficient. Activitatea enzimatică optimă necesită emulsionarea mecanică prealabilă a grăsimilor (în principal în stomacul distal), deoarece picăturile lipidice emulsionate (1-2 μm) oferă o suprafață mult mai mare (în raport cu masa de grăsime) pentru lipaze. *Lipazele*, enzimele care digeră grăsimile, provin din glandele linguale, fundul gastric (celulele șefului și mucoasei gâtului) și pancreas. Aproximativ 10-30% din aportul de grăsimi alimentare este hidrolizat în stomac, în timp ce restul de 70-90% este descompus în duoden și jejunul 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 hidrolază*) își dezvoltă activitatea lipolitică (max. 140 g grăsime/min) în prezența colipazei și a Ca2+ . Pro-colipaza din sucul pancreatic produce colipază după ce este activată de tripsină. În majoritatea cazurilor, lipazele pancreatice scindează triacilglicerolul (TG) la nivelul legăturilor esterice 1st și 3rd . Excesele de Ca2+ sau deficiențele de monoacilglicerol duc la transformarea acizilor grași în săpunuri de calciu, care sunt ulterior excretate.

*Fosfolipaza A2* (din pro-fosfolipaza A2  din sucul pancreatic - activată de tripsină) rupe legătura ester 2nd  a fosfolipidelor (în principal fosfatidilcolină = lecitină) conținute în micelii. Prezența sărurilor biliare și a Ca2+ este necesară pentru această reacție. O carboxilesterază nespecifică (lipază nespecifică = colesterol ester hidrolază) din secrețiile pancreatice acționează, de asemenea, asupra esterilor de colesterol din micelii, precum și asupra tuturor celor trei legături ester ale TG și asupra esterilor vitaminelor A, D și E. Această lipază este prezentă și în laptele matern uman (dar nu și în laptele de vacă), astfel încât sugarii alăptați la sân primesc împreună cu laptele enzima digestivă necesară pentru descompunerea grăsimilor din lapte. Deoarece enzima este sensibilă la căldură, pasteurizarea laptelui uman reduce semnificativ capacitatea sugarului de a digera grăsimile din lapte. 2-Monoacilglicerolii, acizii grași liberi cu lanț lung și alte lipide se agregă cu sărurile biliare pentru a forma spontan *micelii* în intestinul subțire. (Deoarece acizii grași cu lanț scurt sunt relativ polari, aceștia pot fi absorbiți direct și nu necesită săruri biliare sau micelii). Micelulele au un diametru de numai 20-50 nm, iar raportul lor suprafață/volum este de aproximativ 50 de ori mai mare decât cel al picăturilor lipidice din emulsii. Ele facilitează contactul strâns între produsele digestiei grăsimilor și peretele intestinului subțire și sunt, prin urmare, esențiale pentru absorbția lipidelor. Partea polară a substanțelor implicate (în principal săruri biliare conjugate, 2-monoacilglicerol și fosfolipide) este orientată spre mediul apos, iar partea nepolară spre interiorul micelii. Lipidele complet apolare (de exemplu, esterii de colesterol, vitaminele liposolubile și otrăvurile lipofile) sunt situate în interiorul micelulelor. Astfel, lipidele apolare rămân în mediul lipofil (continuum de hidrocarburi) în timpul tuturor acestor procese până când ajung la membrana lipofilă de margine în perie 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 completă în momentul în care chimul ajunge la capătul jejunului, sărurile biliare eliberate din micelii sunt absorbite numai în ileonul terminal și apoi reciclate (circulația enterohepatică).

**Distribuția și stocarea 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 esterii de colesterol (CHO-esteri), înconjurat de un strat de lipide amfipate (fosfolipide, colesterol). LP 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 (de exemplu ApoAII și ApoB48), *liganzi* (ApoB100, ApoE etc.) pentru receptorii LP de pe membranele celulelor țintă ale LP și ca *activatori enzimatici* (de exemplu ApoAI și ApoCII).

*Chilomicronii* transportă lipide (în principal triacilglicerol, TG) din intestin la periferie (prin limfa intestinală și circulația sistemică;), unde *Apo CII-ul* lor activează *lipoproteina lipaza endotelială* (LPL), care scindează FFA din TG. FFA sunt absorbite în principal de miocite și de celulele grase. Cu ajutorul ApoE, resturile de chilomicroni transportă restul încărcăturii lor de TG, colesterol și ester de colesterol la hepatocite prin endocitoză mediată de receptor. Colesterolul (CHO) și TG importate din intestin și nou sintetizate în ficat sunt exportate în *VLDL (lipoproteine cu densitate foarte scăzută)* din ficat către periferie, unde, prin intermediul ApoCII, activează și LPL, ducând la eliberarea de FFA. Aceasta duce la pierderea ApoCII și expunerea ApoE. Rămân *resturile de VLDL* sau *IDL* (*lipoproteine cu densitate intermediară*). Ca. 50% din IDL se întorc în ficat (legate în principal de ApoE pe receptorii LDL) și sunt reprocesate și exportate din ficat ca VLDL. Celelalte 50% din IDL sunt transformate în *LDL (lipoproteine de joasă densitate*) după ce intră în contact cu lipaza hepatică (rezultând pierderea ApoE și expunerea ApoB100). două treimi din LDL își livrează CHO și esterii CHO către ficat, iar cealaltă treime își transferă CHO către țesutul extrahepatic. Legătura ApoB100 la receptorii LDL este esențială pentru ambele procese. *Lipoproteinele de înaltă densitate (HDL*) schimbă anumite apoproteine cu chilomicronii și VLDL și absorb CHO superfluă din celulele extrahepatice și din sânge. Cu ajutorul ApoAI, ele activează enzima plasmatică LCAT (lecitină-colesterol aciltransferază), care este responsabilă de esterificarea parțială a CHO. De asemenea, HDL livrează colesterol și esteri CHO către ficat și glandele producătoare de hormoni steroizi cu receptori HDL (ovare, testicule, cortex suprarenale).

***Triacilglicerol (TG).*** TG alimentare sunt descompuse în acizi grași liberi (FFA) și 2-monoacilglicerol (MG) în tractul gastrointestinal. Deoarece FFA cu lanț scurt sunt solubili în apă, aceștia pot fi absorbiți și transportați la 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 necesari pentru sinteza TG sunt transportați de proteinele de legare a FFA de la membrana celulară la locul lor de sinteză, și anume reticulul endoplasmatic neted. Deoarece TG nu sunt solubile în apă, acestea sunt ulterior încărcate pe *chilomicroni*, care sunt exocitozați în lichidul extracelular, apoi trecuți în limfa intestinală (ocolind astfel ficatul), de unde ajung în final în marea circulație. (Plasma devine tulbure timp de aproximativ 20-30 de minute după o masă grasă din cauza conținutului său de chilomicroni). Ficatul sintetizează, de asemenea, TG, preluând astfel FFA necesari din plasmă sau sintetizându-i 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 de glucoză poate duce la acumularea de TG în ficat (ficat gras).

***Acizii grași liberi (AGL)*** sunt substraturi cu conținut energetic ridicat utilizate în metabolismul energetic. Acizii grași care circulă în sânge sunt transportați în principal sub formă de TG (în lipoproteine), în timp ce FFA plasmatici sunt complexați cu albumina. Acizii grași sunt eliminați din TG din chilomicroni și VLDL de *lipoproteina lipază* (LPL) localizată pe suprafața luminală a endoteliului capilar din multe organe (în principal în țesutul adipos și mușchi). ApoCII de pe suprafața TG și VLDL activează LPL. Insulina secretată după masă induce LPL, care favorizează degradarea rapidă a TG dietetice reabsorbite. LPL este, de asemenea, activată de heparină (din țesutul endotelial, mastocite etc.), care contribuie la eliminarea chilomicronilor din plasma tulbure; prin urmare, este denumită *factor de clearance*. AGL complexate cu albumină din plasmă sunt transportate în principal la următoarele locuri țintă: 1) mușchiul cardiac, mușchiul scheletic, rinichii și alte organe, unde sunt oxidate la CO2 și H2 O în mitocondrii (oxidare) și utilizate ca sursă de energie; 2) celulele grase, care fie stochează AGL, fie le utilizează pentru a sintetiza TG. Atunci când necesarul de energie crește sau aportul scade, FFA sunt scindate din triacilglicerol în celulele grase *(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 a sintetiza TG.

***Colesterolul (CHO).*** Esterii de colesterol (CHO-esteri), ca și TG, sunt lipide apolare. În mediul apos al organismului, acestea 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 ca rezerve și, în unele cazuri, ca formă transportată de CHO. Esterii CHO sunt prezenți în toate lipoproteinele, dar sunt mai abundenți (42%) în LDL.

Colesterolul este un constituent important al membranelor celulare. În plus, este un precursor pentru sărurile biliare, vitamina D și hormonii steroizi. În fiecare zi, aproximativ 0,6 g de CHO se pierde în fecale (redus la coprosterol) și se elimină prin piele. Pierderile de săruri biliare se ridică la aproximativ 0,5 g/zi. Aceste pierderi (minus aportul alimentar de CHO) trebuie compensate prin resinteza continuă de CHO în tractul intestinal și în ficat. CHO furnizat prin dietă este absorbit parțial ca atare și parțial sub formă esterificată. Înainte de a fi reabsorbiți, esterii de CHO sunt divizați de carboxilesterază pancreatică nespecifică în CHO, care este absorbit în partea superioară a intestinului subțire. Celulele mucoase conțin o enzimă care reesterifică o parte din CHO absorbit: ACAT (acil-CoA-colesterol aciltransferază), astfel încât atât colesterolul, cât și esterii CHO pot fi integrați în chilomicroni. CHO și esterii CHO din resturile de chilomicroni (a se vedea mai sus) sunt transportați la ficat, unde lipazele acide lizozomale 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 transformare în săruri biliare care intră de asemenea în bilă; 3. prin încorporare în VLDL, lipoproteina hepatică pentru exportul lipidelor către alte țesuturi. Sub influența LPL , VLDL dau IDL și ulterior LDL. LDL transportă CHO și esterii CHO către celulele cu receptori LDL (celule hepatice și extrahepatice;). Densitatea receptorilor de pe suprafața celulară este ajustată în funcție de necesarul predominant de CHO.

La fel ca celulele hepatice (a se vedea mai sus), celulele extrahepatice preiau LDL prin endocitoză mediată de receptor, iar lipazele acide lizozomale reduc esterii CHO la CHO. Celulele pot apoi să introducă CHO în membranele lor celulare sau să îl utilizeze 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 în aportul de lipide**

Lipidele alimentare disponibile sunt: *trigliceride* (lipide neutre), *fosfolipide, colesterol, vitamine liposolubile* și *lipoproteine.* Din trigliceride sunt cunoscute lipidele animale și uleiurile vegetale. În compoziția grăsimilor animale există în principal acizi grași saturați. În compoziția uleiurilor vegetale există în principal uleiuri mono- și polinesaturate: acid oleinic, linolic, linolenic și arahidonic.

Rolul biologic al lipidelor este în principal energetic și plastic. Acestea furnizează 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 - acizi biliari, steroizi, din acizii grași polinonsaturați se sintetizează prostaglandinele și alte substanțe biologice.

Deficitul alimentar de lipide, deși este rar din punct de vedere cantitativ, se poate manifesta uneori prin deficitul parțial de diferite substanțe lipidice. Deficitul de trigliceride este compensat atât prin substituție energetică cu alte substanțe (ex. carbohidrați), cât și prin sinteza de novo a lipidelor (din acetat).

Acizii grași nesaturați reprezintă substanțe esențiale, deoarece organismul este incapabil să le sintetizeze, de aceea aportul lor alimentar este indispensabil. Necesarul zilnic în acizi grași nesaturați este de 6 g pentru adulți. Deficitul de acizi grași nesaturați este întâlnit atunci când lipsește din alimentație uleiul vegetal, iar manifestările acestui deficit sunt dependente de rolul biologic al acestor substanțe în organism. Astfel, deficitul de acizi grași nesaturați la nivelul membranei citoplasmatice, modifică proprietățile mecanice ale acestor membrane, vâscozitatea și fluiditatea, metabolismul trans-membranar, scăderea sintezei de prostaglandine. Vitaminele liposolubile A, D, E, K reprezintă de asemenea substanțe esențiale cu rol biologic important în regenerare și proliferare, în metabolismul fosfor-calciu, funcționarea normală a sistemelor antioxidant și de coagulare.

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

* **Tulburări ale digestiei lipidelor - *maldigestie lipidică***

Din cantitatea totală de lipide ingerate, 99% reprezintă lipide neutre - trigliceride. Pentru absorbția și asimilarea normală a lipidelor din tubul digestiv sunt obligatorii următoarele condiții: prezența acizilor biliari necesari pentru emulsionarea grăsimilor, prezența enzimelor lipolitice care sunt necesare pentru descompunerea lipidelor, capacitatea mucoasei intestinale de a absorbi produșii lipolizei și capacitatea enterocitelor de a resintetiza trigliceridele și de a forma chilomicroni. Astfel, respectiv, cele mai frecvente cauze ale tulburărilor digestiei lipidelor sunt: insuficiența bilei (respectiv insuficiența acizilor biliari), insuficiența lipazei, defectele și leziunile enterocitelor.

Acizii biliari sintetizați în ficat din colesterol sunt secretați în duoden și reprezintă substanțe amfipatice cu proprietăți hidrofobe și hidrofile. Datorită acestor proprietăți, acizii biliari au proprietăți detergente - emulsifică grăsimile, formând o suspensie stabilă, subțire, în mediul apos. Emulsificarea lipidelor crește considerabil suprafața de contact cu lipaza, crescând astfel lipoliza. O altă structură formată din acizi biliari cu lipide sunt *micelulele.* Micelulele reprezintă o emulsie formată din mai multe picături mici (nanometri) formate dintr-un strat monomolecular de acizi biliari, colesterol, acizi grași și fosfolipide. Datorită acestora, suspensia de micelii este transparentă, iar micelulele cele mai mici sunt ușor absorbite de celulele epiteliale ale intestinului. În cazul lipsei acizilor biliari în tractul gastrointestinal, emulsificarea lipidelor nu se poate realiza la fel de bine ca formarea micelulelor, ceea ce împiedică descompunerea lipidelor de către lipaza pancreatică și apariția maldigestiei grăsimilor.

Maldigestia lipidelor duce la alte fenomene patologice la nivelul tractului gastrointestinal - steatorree, maldigestie a altor substanțe nutritive (proteine, zaharuri), formare de săpun și tulburări în absorbția mineralelor. Maldigestia lipidelor afectează asimilarea vitaminelor liposolubile și a colesterolului cu următoarele consecințe: hipovitaminoză, sinteză insuficientă de acizi biliari.

* **Tulburări ale absorbției lipidelor - malabsorbția lipidelor**

Tulburările de absorbție a grăsimilor (malabsorbția grăsimilor) pot fi o consecință a maldigestiei lipidelor, mai exact o consecință a emulsificării insuficiente și a formării micelarelor (trigliceridele sunt absorbite numai sub formă de micelare), a lipolizei insuficiente (numai mono- și digliceridele pot fi absorbite), a proceselor patologice la nivelul epiteliului intestinal (atrofie, inflamație).

Sub acțiunea lipazei pancreatice, trigliceridele se descompun în di- și monogliceride (se formează și o cantitate mică de acizi grași liberi). Din acești produși de lipoliză, numai acizii grași cu un lanț mai scurt de 10 atomi de carbon din lapte pot fi absorbiți direct în sânge. Mono- și digliceridele sunt înghițite de celulele epiteliale intestinale unde sunt supuse reesterificării (resintezei) trigliceridelor. Acest proces poate fi afectat în cazul leziunilor enterocitelor (enterită, atrofie, distrofie), hipovitaminozelor A și B, deficitului de glicerofosfat, inhibării fosforilării (intoxicație cu acid mono-iodinacetic), inhibării sintezei fosfolipidelor în absența colinei. Ulterior, resintetizate în trigliceridele enterocitului, sunt reunite în *chilomicroni* și sunt eliberate în limfă și pe această cale 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. Dintre procesele catabolice trebuie remarcate lipoliza și oxidarea acizilor grași, în timp ce dintre procesele anabolice: sinteza acizilor grași, lipogeneza, biosinteza colesterolului, sinteza acizilor biliari, precum și sinteza fosfolipidelor și a lipoproteinelor. Conținutul mediu de lipide în ficat este de aproximativ 1% din greutatea organului.

Insuficiența hepatică, cauzată de tulburări nemetabolice (inflamație, distrofie și fibroză), duce la tulburări secundare ale funcțiilor metabolice hepatice, inclusiv tulburări metabolice ale grăsimilor. Dintre tulburările lipidice majore în insuficiența hepatică pot fi menționate: incapacitatea de a descompune lipidele și colesterolul, cu retenția acestora în țesutul hepatic, determinând steatoză hepatică, infiltrație grasă și distrofie grasă; incapacitatea de a sintetiza fosfolipide, lipoproteine, acizi grași; tulburări ale proceselor metabolice ale glucidelor - tulburări ale glicogenogenezei, scăderea depozitelor de glicogen în ficat, cetogeneză. Sinteza proceselor patologice se manifestă prin epuizarea glicogenului, acidoză metabolică, cetonemie, infiltrat gras secundar și distrofie grasă a ficatului.

* **Tulburări endocrine**

Tulburările metabolismului lipidic pot fi consecințe ale deficitului de insulină, hiposecreției de tiroxină, hipersecreției de glucocorticoizi.

***Hiperlipidemie***

*Hiperlipidemia* reprezintă creșterea concentrației lipidelor în sânge.

*Normolipidemia* reprezintă o concentrație constantă de lipide, precum și un spectru normal de lipide în sânge.

Cantitatea totală de lipide din sânge reprezintă 0,5±0,2%. Spre deosebire de carbohidrați, homeostazia lipidelor în sânge nu se menține foarte strict, concentrația lor variind în mare măsură. De asemenea, unde nu sunt valori critice pentru lipidemie, mai importante fiind spectrul de lipide din sânge, durata acestor fluctuații și starea organelor care realizează metabolismul lipidic. 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*. În funcție de substanțele lipidice din compoziția lor (trigliceride, fosfolipide, colesterol, acizi grași) lipoproteinele au densitate diferită și în funcție de acest criteriu acestea sunt împărțite în *lipoproteine cu densitate foarte mică, densitate mică, densitate mare* și *densitate foarte mare*. Astfel, în alte secții, forma de transport a lipidelor în sânge sunt chilomicronii, lipoproteinele cu densitate foarte mică (prebeta-lipoproteine, VLDL), lipoproteinele cu densitate mică (beta-lipoproteine, LDL), lipoproteinele cu densitate mare (alfa-lipoproteine, HDL) și lipoproteinele cu densitate foarte mare (acizi grași în asociere cu albumina, VHDL).

*Chilomicronii* reprezintă forma de transport a lipidelor exogene de la tubul digestiv la organe și sunt formați din trigliceride absorbite direct din intestin și 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 fiind eliberat de lipide. Lipopexia reprezintă procesul de fixare a lipidelor pe suprafața celulelor mezenchimale, în special în plămân. Deci, plămânul reprezintă prima barieră metabolică a lipidelor absorbite în intestin. Din alte organe care fixează chilomicroni se pot remarca miocardul, țesutul adipos, celulele endoteliale vasculare. Al doilea proces consecutiv lipopexiei este *lipoliza chilomicronilor*. Lipoliza este reprezentată de un șir de procese consecutive. Inițial, chilomicronii stimulează mastocitele și celulele endoteliale care secretă heparină. Heparina stimulează lipaza din organele lipopectice menționate mai sus, iar lipaza, la rândul său, descompune lipidele în acizi grași neesterificați. Prezența chilomicronilor în sânge face ca plasma sanguină să aibă un aspect opalescent; din acest motiv, lipoproteina lipaza care descompune chilomicronii din sânge este denumită "*factor de clearance al plasmei*". Astfel, lipidele din chilomicroni sunt descompuse în acizi grași care sunt transportați la țesuturile de stocare și de consum.

*Lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (lipoproteine pre-beta) (VLDL)* au dimensiunea de 30-80 nm și densitatea de 1,006-1,019. Acestea sunt formate din trigliceride (50%), colesterol (25%) și fosfolipide (25%). VLDL reprezintă forma de transport pentru trigliceridele endogene sintetizate în ficat către alte organe consumatoare - țesut adipos, mușchi etc. Deoarece VLDL-urile sunt la fel de bine hidrolizate de lipoprotein lipaza plasmatică și citoplasmatică, acizii grași rezultați sunt accesibili tuturor țesuturilor pentru consum.

*Lipoproteinele de joasă densitate (LDL) (beta-lipoproteine)* au o densitate de 1,019-1,063 și un diametru al particulelor de aproximativ 20 nm. Acestea se formează în sânge ca urmare a eliberării trigliceridelor din VLDL sub influența lipoprotein lipazei și reprezintă forma de transport pentru colesterol către organe. LDL sunt formate din colesterol (50%), fosfolipide (40%) și trigliceride (10%). Substanțele din compoziția LDL sunt utilizate de organele consumatoare: acizii grași sunt utilizați ca sursă de energie, iar colesterolul pentru reînnoirea membranelor plasmatice, sinteza acizilor biliari, corticosteroizi.

*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-urile sunt sintetizate în ficat ca precursori, iar în sânge acestea se îmbogățesc cu colesterol și reversibil sunt transformate în HDL. Deci, HDL reprezintă forma de transport a fosfolipidelor către organe și cea a excesului de colesterol (colesterolul neutilizat) către 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 sunt formate din acizi grași în asociere cu albumina plasmatică. Acestea reprezintă forma de transport a acizilor grași neesterificați formați în țesutul adipos ca urmare a lipolizei și transportul lor către organele consumatoare. Deși concentrația sanguină de VHDL este egală doar cu 20 mg%, aceasta reprezentând doar 3% din totalul lipidelor sanguine, datorită metabolismului lor foarte intens, VHDL asigură aproximativ 80% din nevoile energetice ale organismului.

*Fosfolipidele* reprezintă compusul glicerolului, în care două grupe hidroxil sunt esterificate prin acizi grași, iar a treia grupă hidroxil prin radical fosfat. Din grupul fosfolipidelor trebuie menționate: colina, inozitolul etc.. Aproximativ 3/4 din fosfolipidele ficatului și ale altor organe reprezintă compuși care au *colină* și etanolamină, în timp ce celelalte fosfolipide reprezintă doar ¼ din cantitatea totală. Fosfolipidele reprezintă compușii esențiali ai membranei celulare. Datorită proprietăților amfipatice (hidrofilă și hidrofobă) ale moleculei de fosfolipide, acestea formează straturi bilipidice (porțiunea hidrofilă orientată spre exterior și porțiunea hidrofobă în interiorul stratului). Cea mai mare cantitate de fosfolipide din organism este localizată în membranele celulare, astfel încât doar o cantitate mică din acestea se află în compoziția micelulelor sau în soluții. Fosfolipidele în soluții sunt asociate cu proteine, formând *lipoproteine*. Ca lipoproteine, fosfolipidele sunt transportate de la reticulul endoplasmatic, unde acestea sunt sintetizate, la membrana citoplasmatică sau la membrana organitelor celulare. Biosinteza fosfolipidelor în ficat satisface următoarele nevoi: aprovizionarea cu diacetilgliceride necesare sintezei 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 ducând la consecințe grave atât pentru ficat, cât și pentru întregul organism. Aceleași consecințe pot fi observate în cazul incapacității congenitale a ficatului de a sintetiza proteinele de transport, acest lucru perturbând transportul sanguin normal al colesterolului și fosfolipidelor.

În ceea ce privește lipidele, spre deosebire de carbohidrați, nu este importantă scăderea, ci creșterea concentrației de lipide în fluxul sanguin - *hiperlipidemie*. Tipurile de hiperlipidemie sunt diferențiate în funcție de originea 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 atotcuprinzător.

*Hiperlipidemia alimentară se* dezvoltă la 2-3 ore de la ingestia lipidelor, maximul fiind după 4-6 ore și revine la valoarea normală în aproximativ 9 ore. Hiperlipidemia 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 resintetizare a trigliceridelor și de VLDL (prebeta-lipoproteine resintetizate în ficat din acizii grași absorbiți). Hiperlipidemia duce la lipopexie - fixarea lipidelor de către celulele pulmonare, macrofage și celulele endoteliale. Între timp are loc eliberarea de heparină din mastocite și bazofile, care activează lipoproteina lipaza. Ca urmare, trigliceridele din chilomicroni și prebeta-lipoproteine sunt transformate în acizi grași neesterificați, care sunt fixați și transportați de albuminele plasmatice. În cele din urmă, acizii grași sunt utilizați de organele consumatoare - ficatul și țesutul adipos, care resintetizează trigliceridele, de miocard și de mușchii scheletici, care utilizează 0,8 și respectiv 0,1 meq de acizi grași la fiecare 100 de grame de țesut pe oră. Hiperlipidemia alimentară este amplificată de blocarea sistemului macrofagal, de splenectomie, de diminuarea proceselor lipopectice în ficat (fibroză, parenchim redus). De menționat că excesul alimentar de NaCl inhibă lipoproteina lipaza plasmatică, deci menținerea hiperlipidemiei alimentare  pentru o perioadă lungă de timp. Hiperlipidemia poate fi rezultatul consumului excesiv nu numai de lipide, ci și de glucide, cantități care depășesc capacitatea anabolică a ficatului și mușchilor, iar glucidele neutilizate sunt supuse 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 consumatoare. Lipoliza din țesutul adipos este declanșată de scăderea depozitelor de glicogen din ficat, inaniție, hipersecreția de catecolamine în excitația sistemului nervos simpatic, hipersecreția de ACTH și hipersecreția de glucocorticoizi în reacția de stres, hipersecreția de tiroxină, efort fizic etc... Ca urmare a lipolizei se eliberează acizi grași neesterificați, aceștia legându-se de albuminele plasmatice. Astfel, hiperlipidemia de transport este reprezentată de creșterea nivelului plasmatic de VHDL. Acizii grași nesaturați sunt transportați cu sângele către ficat, unde sunt transformați în trigliceride și colesterol, către miocard și mușchii scheletici unde sunt utilizați ca resurse energetice.

*Hiperlipidemia de retenție* reprezintă persistența timp îndelungat în sânge a lipidelor, când capacitatea organelor de a le metaboliza este diminuată. În ateroscleroză există o reactivitate scăzută a lipoprotein lipazei la heparină, din acest motiv lipoliza este inhibată. În sindromul nefritic, datorită albuminuriei există scăderea concentrației de albumină în sânge și respectiv scăderea capacităților lipopectice și lipolitice ale plasmei (hipoproteinemia inhibă lipoliza datorită scăderii absorbției și legării trigliceridelor de receptorii celulari specifici de pe celulele endoteliale și alte celule de origine mezenchimală sau parenchimatoasă). În nefroză, există o capacitate lipolitică inhibată a rinichilor, aceasta contribuind și la persistența hiperlipidemiei. În diabetul zaharat, deficitul de insulină duce la reducerea glicogenezei și a depozitelor de glicogen în ficat, ceea ce declanșează lipoliza în țesutul adipos. Acest proces este amplificat de faptul că insulina însăși antagonizează lipoliza. Astfel, hiperlipidemia care este inițial prezentă și condiționată de scăderea lipolizei este completată de hiperlipidemia de transport declanșată de deficitul de insulină. Acestea conduc la sinteza excesivă în ficat a trigliceridelor sub formă de acizi grași prezenți în plasma sanguină, ducând în final la infiltrarea grasă a organului. Din cauza scăderii concentrației de insulină, ciclul fosfogluconat al glucozei și deficitul de NADPH și imposibilitatea de a resintetiza acizii grași. În aceste condiții, surplusul de acetil-KoA, neutilizat în sinteza acizilor grași, este utilizat pentru sinteza corpilor cetonici - *cetogeneza* cu *cetonemia* și *cetonuria*. În ateroscleroză, hiperlipidemia este o consecință a inhibării heparinei și, în final, a inhibării lipoprotein lipazei.

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

În *hiperlipidemia congenitală de tip I lipsește* lipoproteina lipaza - enzima care descompune trigliceridele plasmatice din chilomicroni și prebeta-lipoproteine (VLDL). Aceasta duce la niveluri ridicate de lipide în sânge chiar înainte de a mânca și la o hiperlipidemie pe termen lung după consumul de lipide. Prezența chilomicronilor în sânge (hiperchilomicronemie ) determină depunerea de lipide la nivelul pielii - *xantoame*, la nivelul ficatului și splinei - hepato- splenomegalie, uneori poate implica și pancreasul, cu sindroamele 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 predominant sub formă de beta-lipoproteine (LDL). Clinic se manifestă prin depunerea lipidelor (colesterolului) în piele, tendoane și vase de sânge chiar și la persoanele tinere. În acest tip de hiperlipidemie, riscul de ateroscleroză este foarte mare. Terapia constă în reducerea aportului de colesterol, inhibarea sintezei colesterolului endogen și creșterea eliminării acestuia din organism.

*Hiperlipidemia congenitală de tip III* - se manifestă prin creșterea nivelului de trigliceride și colesterol în sânge. Se manifestă clinic prin ateroscleroza arterelor coronare și a arterelor periferice și este întâlnită mai ales la adulți.

*Hiperlipidemia de tip IV* - există o concentrație crescută de prebeta-lipoproteine (VLDL) concomitent cu hiperlipidemia glucidică. Acest tip de hiperlipidemie se numește și *hiperlipidemie endogenă*, deoarece în patogenia sa există o sinteză hepatică crescută de trigliceride din carbohidrații alimentari. Acest tip de hiperlipidemie este caracterizat prin scăderea toleranței la glucoză.

*Hiperlipidemia de tip V* - aceasta este o combinație de hipertrigliceridemie 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***

Spre deosebire de trigliceride, care sunt utilizate doar ca resurse energetice, colesterolul și esterii săi sunt compuși esențiali ai membranelor celulare și precursori pentru sinteza acizilor biliari, a hormonilor steroizi și a vitaminei D. Metabolismul colesterolului se realizează în ficat, vezica biliară, intestin și sistemul de recirculare intrahepatică (ficat-bile-intestin subțire-vena porta- ficat). Colesterolul alimentar și acizii biliari sunt componente ale micelilor din intestinul subțire, care sunt înghițite de enterocite unde sunt descompuse în trigliceride, acizi biliari și colesterol. Triacilgliceridele și colesterolul sunt încorporate în chilomicroni și pe această cale sunt absorbite în sângele portal. Trebuie menționat că absorbția intestinală a colesterolului este limitată la o valoare maximă de 0,5 g pe zi, surplusul fiind eliminat cu fecalele. Colesterolul din chilomicroni este reținut de ficat, unde este transformat în acizi biliari (proces predominant) sau este esterificat și sub formă de esteri este încorporat în membrana hepatocitelor (proces minor). Acizii biliari eliberați în enterocite din micelii sunt eliminați în sânge, ajung în ficat și sunt din nou returnați în bilă. Trebuie menționat faptul că acizii biliari reabsorbiți și returnați în ficat au un rol negativ de feed-back, cum ar fi inhibarea unei neo-sinteze a acizilor biliari din colesterol. Astfel, mai mulți acizi biliari vor fi reabsorbiți în sânge și transportați la ficat, mai puțin colesterol va fi utilizat pentru sinteza lor și mai mare va fi cantitatea de colesterol neutilizat. Dimpotrivă, eliminarea intensă a acizilor biliari prin fecale va scădea colesterolul și aceasta impune utilizarea intensă a acestuia pentru sinteza acizilor biliari, aceasta reducând stocarea colesterolului în organism. Acest principiu de reglare a nivelului de colesterol este utilizat în practica medicală pentru scăderea colesterolemiei și respectiv pentru scăderea riscului de ateroscleroză cu colestiramină - substanță care formează cu acizii grași din intestin compuși neabsorbiți care sunt eliminați cu fecalele. O altă sursă de colesterol în organism este colesterolul sintetizat endogen de mucoasa intestinală și ficat din *acetil- KoA* (aproximativ 2-4 g/zi). Suma colesterolului hepatic (exogen și endogen) este eliminată în sânge pe două căi: 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-lipoproteinele (LDL) reprezintă forma specifică uzuală de transport al colesterolului către organele periferice, ale căror celule au receptori speciali pentru aceste complexe. Receptorii membranari 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 fixarea pe receptorii membranari, LDL (beta-lipoproteinele) pătrund în lizozomii celulelor, unde sunt degradate în colesterol liber, greu disociabil, care reprezintă o parte componentă a alfa-lipoproteinelor. Alfa-lipoproteinele (HDL) au doar 20% colesterol - acesta reprezintă o formă de conjugare și o formă de întoarcere a colesterolului liber, neutilizat, la ficat, unde acesta este secretat împreună cu bila. Așadar, aceste două clase de lipide reprezintă un antagonism metabolic: LDL (beta-lipoproteinele) transportă colesterolul de la ficat la organe, contribuind la hipercolesterolemie și reprezintă un factor aterogen, în timp ce HDL (alfa-lipoproteinele) transportă colesterolul de la organe la ficat, ducând la scăderea concentrației de colesterol din sânge și reprezentând astfel un factor non-aterogen.

**Hipercolesterolemia** reprezintă creșterea concentrației de colesterol în sânge.

În concluzie, hipercolesterolemia poate fi rezultatul final al consumului excesiv de colesterol, al creșterii sintezei colesterolului, al scăderii sintezei acizilor biliari din colesterol, al scăderii numărului de receptori celulari pentru LDL, al scăderii concentrației de HDL (formă de transport a colesterolului către ficat).

La majoritatea pacienților care au *hipercolesterolemie* (> 200-220 mg/dL seric) există o prevalență familială crescută a afecțiunii, dar cauza rămâne necunoscută (*hipercolesterolemie poligenică*). Cu toate acestea, excesul de greutate și dieta joacă un rol important. Colesterolul LDL poate fi redus cel mai important printr-o preferință în alimentație pentru grăsimile vegetale (nesaturate). Pe de altă parte, grăsimile animale (saturate) cresc sinteza colesterolului în ficat și, în consecință, scad densitatea receptorilor LDL ai acestuia, astfel încât concentrația de LDL bogate în colesterol din ser este crescută (LDL-colesterol > 135 mg/dL). Ca urmare, există o legătură crescută a LDL la 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 cazul *hipercolesterolemiei familiale* (*hiperlipoproteinemie de tip IIa*), colesterolul din plasmă este crescut semnificativ de la naștere, astfel încât infarctul miocardic poate apărea chiar și la copii. Cauzele principale sunt defecte ale genei pentru receptorul LDL de mare afinitate care împiedică absorbția celulară a LDL. Defectul poate cauza: 1) transcripția diminuată a receptorului; 2) proteine ale receptorului care rămân în reticulul endoplasmatic; 3) o încorporare redusă a receptorului în membrana celulară; 4) o legare redusă a LDL; sau 5) endocitoză anormală. Colesterolul seric crește ca urmare, în primul rând, a reducerii absorbției celulare a LDL bogate în colesterol și, în al doilea rând, a faptului că țesuturile extrahepatice sintetizează mai mult colesterol, deoarece absorbția redusă a LDL în aceste țesuturi nu reușește să inhibe acțiunea 3-HMGCoA reductazei. Tratamentul constă, pe lângă un regim alimentar adecvat, în administrarea de rășini de schimb ionic (*colestiramină*) care leagă sărurile biliare în intestin și împiedică astfel recircularea lor enterohepatică. Aceasta crește sinteza proaspătă de săruri biliare din colesterol în ficat și reduce astfel concentrația intracelulară de colesterol.

*Ateroscleroza* reprezintă depunerea de lipide (în principal colesterol și esterii acestuia) pe intima și parțial în stratul mediu al arterelor, formând la nivelul pereților vaselor plăci sau aterom. Aceste aterome sunt formate din esteri de colesterol, precum și din trigliceride, glucozaminoglicani, colagen, elastină, calciu, macrofage și resturi celulare. Ateromul format poate obtura lumenul arterial, ducând la ischemia organelor interne (creier, inimă, rinichi etc.). Atunci când membrana fibroasă a acestor plăci este ruptă, acestea devin centre de agregare a trombocitelor, de depunere a fibrinei și de trombogeneză. Factorii etiologici ai aterosclerozei sunt considerați hiperlipidemia, în special creșterea nivelului de colesterol (LDL), hipertrigliceridemia, scăderea nivelului de HDL; hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, factorii trombogeni.

Principala manifestare morfologică a aterosclerozei este formarea ateromului, care reprezintă un proces complex. La o persoană sănătoasă, LDL transportă colesterolul la endoteliu și la alte celule unde acesta este utilizat pentru formarea membranelor celulare. În caz de hiperlipidemie cu LDL (echivalentă cu *hipercolesterolemia*), lipoproteinele interacționează cu receptori membranari specifici și sunt fagocitate de monocite, care migrează și se imbie în spațiul subendotelial. În lizozomii monocitelor, colesterolul este eliberat din LDL cu sinteza esterilor de colesterol, aceștia formând în final picături cu citoplasmă "spumoasă". În spațiul subendotelial, "celulele spumoase" mor cu eliberarea colesterolului, ceea ce formează placa ateromatoasă. În acest fel, LDL, precum și VLDL, reprezintă două lipoproteine foarte aterogene. HDL reprezintă antagoniști ai HDL (*factori antiaterogeni*). Aceste lipoproteine au o masă moleculară de 10 ori mai mică decât masa moleculară a lipoproteinelor aterogene, datorită acestui fapt HDL pot trece cu ușurință peretele vascular, pătrund în spațiile inter-endoteliale, extrag colesterolul din celule și din alte lipoproteine prin intermediul enzimei *lecitină-colesterol-ciltransferază* și transportă excesul de colesterol la ficat, unde acesta este transformat în principal în acizi biliari. Astfel, patogenia aterosclerozei poate fi considerată nu numai hipercolesterolemia, ci și *dislipoproteinemia* - predominanța LDL și VLDL asupra HDL.

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

Factorii profilactici ai aterosclerozei sunt: limitarea aportului alimentar de lipide și colesterol, consumul de uleiuri vegetale care conțin acizi polinonsaturați), aportul de celuloză (leagă colesterolul în intestin și contribuie la eliminarea acestuia și scade colesterolemia), administrarea de substanțe care împiedică absorbția colesterolului în tubul digestiv (ex. beta-citosterina un steroid vegetal), substanțe care scad colesterolemia - estrogeni, tiroxină, acid nicotinic, piridoxină, substanță care scade reabsorbția intestinală a acizilor biliari astfel obligând ficatul să folosească pentru sinteza acizilor biliari surplusul de colesterol din organism (colestiramină) sau substanțe care scad sinteza colesterolului - clofibrat.

**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 dismetabolismului general (hiperlipidemie în obezitate, dislipidemie, hiperglicemie, malnutriție) (Fig. 5.)

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

Dintre cauzele majore de infiltrare grasă și distrofie hepatică trebuie amintite: leziuni celulare toxice (acțiunea substanțelor hepatotoxice - alcool, cloroform, tetraclorură de carbon), hipoxie, infecții (hepatită), diabet zaharat, inaniție proteică totală și parțială, aport crescut de lipide, mobilizare crescută a lipidelor endogene din depozite, epuizarea depozitelor de glicogen din ficat, hipersecreție de catecolamine și glucocorticoizi, diabet zaharat.

În patogenia infiltrației grase și a distrofiei grase a ficatului joacă un rol major: hiperlipidemia, în special hiperchilomicronemia, diminuarea activității lipolitice și oxidative a hepatocitelor, scăderea capacității celulelor hepatice de a sintetiza fosfolipide.

În funcție de patogenie și etiologie, există unele forme de infiltrare grasă a ficatului.

*Infiltrarea grasă alimentară* reprezintă invazia ficatului cu chilomicroni din tractul digestiv ca urmare a consumului 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 de scăderea depozitelor hepatice de glicogen (înfometare), activarea sistemului simpatic și hipersecreția de catecolamine (stres), hipoxie, inaniție, hipersecreția de ACTH și glucocorticoizi (sindrom Cushing sau boala Cushing), precum și hipersecreția de somatotropină (gigantism sau acromegalie).



**Fig. 5. Ficat gras**. **A**, Diagrama schematică a mecanismelor posibile 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 modificării ficatului gras. În majoritatea celulelor, nucleul bine conservat este înghesuit în marginea deplasată de citoplasmă din jurul vacuolei de grăsime (din Robbins-Cotran; Pathological Basis of Disease).

Un rol patogenetic ridicat îl are capacitatea hepatocitelor de a se elibera de lipide. Acest proces include lipoliza și oxidarea acizilor grași în hepatocite, precum și sinteza fosfolipidelor și a lipoproteinelor. Fosfolipidele, spre deosebire de lipidele neutre, au capacități hidrofile și asigură dispersia fină a lipidelor, în această formă fiind eliminate din hepatocit. Principalul fosfolipid hepatic este *lecitina*, a cărei sinteză necesită *colină*. Pentru sinteza colinei este nevoie de grupe metilice care sunt donate de metionină, în timp ce metionina la rândul ei reprezintă aminoacidul din cazeina din lapte. În afară de aceasta, pentru sinteza colinei este nevoie de vitamina B12 . Toate substanțele menționate anterior, care contribuie la metabolismul lipidic și ajută hepatocitul 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 consumatoare. Insuficiența sintezei în ficat a altor proteine de transport (*alfa- și beta-globuline*) perturbă transportul trigliceridelor, acizilor grași, colesterolului, fosfolipidelor, acestea ducând la infiltrarea grăsimilor și distrofia grăsimilor în organe. Acest lucru se întâmplă în inaniția proteică cronică sau când se administrează substanțe care inhibă sinteza proteinelor (ex. antibiotice).

Astfel, homeostazia lipidică a ficatului reprezintă echilibrul dintre două procese: sinteza și metabolismul lipidelor și eliminarea lor din ficat. Atunci când acestea sunt perturbate se vor dezvolta modificări grase la nivelul hepatocitelor. 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, sphyngomyelines, colesterol și doar o cantitate mică de acizi grași și grăsimi neutre. Toate aceste substanțe sunt utilizate predominant în procesele sintetice și nu sunt folosite pentru stocuri. Toate lipidele creierului sunt produse local din carbohidrați. Mitocondriile neuronilor nu sunt capabile să oxideze acizii grași, de aceea, toată energia necesară este furnizată de metabolismul carbohidraților. Numai într-o cantitate mică, în inaniție, creierul poate utiliza corpii cetonici (în principal acidul beta-oxibutiric).

Din anomaliile congenitale ale metabolismului lipidic în creier ar trebui să fie amintit *lipidoza.* Lipidozele sunt tulburări ale metabolismului grăsimilor, în care defectele enzimelor și ale altor proteine determină acumularea (și, prin urmare, depunerea) de lipide. La lipidoza cerebrală se referă *gangliozidoza, sphyngomyelinosis, glucocerebrosidosis. Gangliozidozele* (boala Tay-Sachs și boala Sandhoff) sunt cauzate de diferite defecte ale hexosaminidazei sau galactosidazei. În majoritatea formelor, gangliozidele acumulate duc la tulburări cerebrale foarte grave și la deces în copilăria timpurie. În boala Refsum, descompunerea acidului fitanic este blocată (defect al acidului fitanic-hidroxilază), în urma căruia acesta 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. În tipurile A (80% din toate cazurile de boală) și B există o deficiență de *sfingomielinază*, în timp ce în tipul C1 deficiența este a unei proteine (NPC1) care joacă un rol important în distribuția intracelulară a colesterolului. Efectele tipului A sunt extinderea mai multor organe și anomalii neurologice grave care pot fi fatale încă din copilărie.

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

**OBESITATE**

Excesul de adipozitate (cunoscut sub numele de *obezitate*) și excesul de greutate corporală sunt asociate cu incidența crescută a câtorva 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 o duzină de ani, a fost limitată la țările dezvoltate. De atunci, a devenit o problemă de sănătate importantă și 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% din adulții din Statele Unite sunt supraponderali sau obezi, iar 16% din copii sunt supraponderali. Creșterea obezității în Statele Unite a fost asociată cu conținutul caloric mai ridicat al dietei, cauzat în principal de creșterea consumului de zaharuri rafinate, băuturi îndulcite și uleiuri vegetale.

Obezitatea este definită ca o acumulare de țesut adipos care este suficient de mare pentru a afecta sănătatea. Greutatea excesivă este evaluată cel mai bine prin *indicele de masă corporală* sau IMC. Din motive practice, greutatea corporală, care în general se corelează bine cu IMC, este adesea utilizată ca substitut pentru măsurătorile IMC. Intervalul IMC normal este cuprins între 18,5 și 25 kg/m2 , deși intervalul poate diferi de la o țară la alta. Persoanele cu IMC mai mare de 30 kg/m2 sunt clasificate ca obeze; cele cu IMC între 25 kg/m2 și 30 kg/m2 sunt considerate supraponderale. Din motive de simplitate, dacă nu se specifică altfel, termenul de obezitate va fi aplicat atât persoanelor cu adevărat obeze, cât și celor supraponderale.

Au fost descrise două tipuri de obezitate bazate pe distribuția grăsimii: obezitatea corporală superioară și obezitatea corporală inferioară. *Obezitatea părții superioare a corpului* este denumită și obezitate *centrală, abdominală* sau *masculină*. Obezitatea părții inferioare 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 excesul de greutate sau obezitatea. Prezența excesului de grăsime în abdomen, disproporționat față de grăsimea corporală totală, este un predictor independent al factorilor de risc și al mortalității. Una dintre caracteristicile grăsimii abdominale este că acizii grași eliberați din viscere ajung direct la 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 la cele cu obezitate în partea superioară a corpului, sunt asociate cu multe dintre efectele adverse ale obezității. În general, bărbații au mai multă grăsime intraabdominală, iar femeile mai multă grăsime subcutanată. Pe măsură ce bărbații îmbătrânesc, proporția de grăsime intraabdominală față de grăsimea subcutanată crește. După menopauză, femeile tind să dobândească o distribuție mai centrală a grăsimii. Grăsimea viscerală este, de asemenea, asociată cu anomalii ale nivelului metabolic și al hormonilor sexuali.

La cel mai simplu nivel, obezitatea este o boală a dezechilibrului caloric care rezultă dintr-un aport excesiv de calorii față de consumul lor de către organism. Cu toate acestea, patogeneza obezității este extrem de complexă și nu este încă complet înțeleasă. Cercetările în curs au identificat mecanisme umorale și neuronale complexe care controlează apetitul și sațietatea. Aceste mecanisme neuroumorale răspund la semnale genetice, nutriționale, de mediu și psihologice și declanșează un răspuns metabolic prin stimularea centrelor situate în hipotalamus. Nu există nicio 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 ar apărea fără consumul de alimente.

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

1. *Sistemul periferic* sau *aferent* generează semnale din diverse locuri. Principalele sale componente sunt *leptina* și *adiponectina* produse de celulele grase, *grelina* din stomac, *peptida YY* (PYY) din ileon și colon și *insulina* din pancreas.

* **Leptină.** Denumirea *leptină* derivă din termenul grecesc leptos, care înseamnă "subțire". Leptina, un hormon de 16 kD sintetizat de celulele grase, este produsul *genei ob*. Șoarecii cu deficit genetic de leptină (șoareci ob/ob) sau de receptori de leptină (șoareci db/db) nu reușesc să detecteze adecvarea depozitelor de grăsime, mănâncă în exces și iau în greutate, comportându-se ca și cum ar fi subnutriți. Astfel, obezitatea acestor animale este o consecință a lipsei semnalului de suficiență energetică care este furnizat în mod normal de leptină.

Deși, într-un sens general, nivelurile de leptină sunt reglementate de adecvarea depozitelor de grăsimi, mecanismele precise care reglementează 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 grăsimi sunt abundente. În hipotalamus, leptina stimulează neuronii POMC/CART care produc neuropeptide anorexigenice (în principal hormonul de stimulare a melanocitelor) și inhibă neuronii NPY/AgRP care produc neuropeptide care induc alimentația (orexigenice). Atunci când rezervele de grăsime corporală sunt insuficiente, secreția de leptină este diminuată, iar aportul alimentar este crescut. În plus față de aceste efecte, leptina poate funcționa ca o citokină proinflamatorie și participă la reglarea hematopoiezei și a limfopoiezei.

* **Adiponectina.** Injecțiile de *adiponectină la* șoareci stimulează oxidarea acizilor grași în mușchi, determinând o scădere a masei de grăsime. 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 cele slabe. Adiponectina, care a fost numită "*molecula de ardere a grăsimilor*" și "îngerul păzitor împotriva obezității", direcționează acizii grași către mușchi pentru oxidarea lor. Ea scade afluxul de acizi grași în ficat și conținutul total de trigliceride hepatice și, de asemenea, scade producția de glucoză în ficat, determinând o creștere a sensibilității la insulină și o protecție împotriva sindromului metabolic. Adiponectina circulă ca un complex de trei, șase 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 bine exprimați în mușchii scheletici și, respectiv, în ficat. Legarea adiponectinei la receptorii săi declanșează semnale care activează proteina kinaza activată de adenozin monofosfat ciclic, care la rândul său fosforilează și inactivează acetil coenzima A carboxilază, 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 alimentar (*efect orexigenic*). Injectarea sa la rozătoare determină o alimentație vorace, chiar și după administrarea repetată. Injecțiile pe termen lung determină creșterea în greutate, prin creșterea aportului caloric și reducerea utilizării energiei. Ghrelina acționează prin legarea de receptorul secretagog al hormonului de creștere, care este abundent în hipotalamus și în hipofiză. Nivelul de grelină crește înainte de masă și scade între 1 și 2 ore după masă. Cu toate acestea, la persoanele obeze, suprimarea postprandială a ghrelinei este atenuată, ducând la menținerea obezității.
* ***Peptida YY***. PYY este secretat de celulele endocrine din ileon și colon. Nivelurile plasmatice ale PYY sunt scăzute în timpul postului și cresc la scurt timp după aportul alimentar. Administrarea intravenoasă de PYY reduce aportul energetic, iar nivelurile sale cresc în general după operația de bypass gastric. Aceste observații au condus la lucrări în curs de desfășurare pentru producerea de PYY pentru tratamentul obezității. *Amilina*, o peptidă secretată împreună cu insulina din celulele β pancreatice, care reduce aportul alimentar și creșterea în greutate, este, de asemenea, evaluată pentru tratamentul obezității și al diabetului. Atât PYY, cât și amilina acționează la nivel central prin stimularea neuronilor POMC/CART din hipotalamus, determinând o scădere a aportului alimentar.

1. *Nucleul arcuat din hipotalamus* procesează și integrează semnalele periferice neurohumorale și generează semnale eferente. Acesta conține două subseturi de neuroni de prim ordin: (1) neuroni *POMC* (pro-opiomelanocortină) și *CART* (transcripții reglementate de cocaină și amfetamină) și (2) neuroni care conțin NPY (neuropeptida Y) și AgRP (peptidă legată de agouti). Acești neuroni de ordinul întâi comunică cu neuronii de ordinul al doilea.
2. *Sistemul eferent* care transportă semnalele generate în neuronii de ordinul doi ai hipotalamusului pentru a controla aportul alimentar și cheltuielile energetice. Sistemul hipotalamic comunică, de asemenea, cu centrii din creierul anterior și mijlociu care controlează sistemul nervos autonom.

Neuronii POMC/CART sporesc cheltuielile energetice și pierderea în greutate prin producerea *hormonului* anorexigen *α-stimulator al melanocitelor* (MSH) și activarea receptorilor melanocortinei 3 și 4 (MC3/4R) în neuronii de ordin secundar. Neuronii NPY/AgRP promovează aportul alimentar (*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 sațietății. Aceste semnale reduc aportul alimentar prin inhibarea circuitelor anabolice și cresc cheltuielile energetice prin activarea circuitelor catabolice. PYY, peptida YY. (De la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolilor)

**Rolul țesutului adipos în obezitate**

În plus față de 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 subclinică (asimptomatică) care include niveluri ridicate de proteină C reactivă circulantă. 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 relegat la un rol obscur și pasiv de "Cenușăreasa celulelor metabolismului", este acum "Frumoasa balului", în fruntea cercetării metabolice.

Numărul total de adipocite este stabilit în timpul copilăriei și adolescenței și este mai mare la persoanele obeze decât la cele slabe. La adulți, numărul de adipocite rămâne constant, chiar și după pierderi sau creșteri în greutate, dar există o reînnoire continuă a populației de celule. Se estimează că aproximativ 10% din adipocite sunt reînnoite anual, indiferent de nivelul masei corporale a individului. Astfel, deși masa de grăsime a unei persoane adulte poate crește prin mărirea adipocitelor existente, numărul acestora este strâns controlat și este predeterminat în copilărie și adolescență. La persoanele care pierd în greutate în urma unui regim alimentar, dificultățile bine cunoscute în menținerea pierderilor în greutate sunt, în parte, o consecință a lipsei de scădere 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 alterări 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 *hiperinsulinemia*, caracteristici importante ale diabetului de tip 2, iar pierderea în greutate este asociată cu ameliorarea. S-a speculat că excesul de insulină, la rândul său, poate juca un rol în retenția de sodiu, creșterea volumului sanguin, producerea de norepinefrină în exces și proliferarea mușchilor netezi, care sunt semnele distinctive ale hipertensiunii. Indiferent de natura mecanismelor patogene, riscul de apariție a hipertensiunii arteriale la persoanele anterior normotensive crește proporțional cu greutatea.

- Persoanele obeze au, în general, hipertrigliceridemie și HDL scăzut, iar acestea pot crește riscul de *boală coronariană la persoanele* foarte obeze. Trebuie subliniat faptul că asocierea dintre obezitate și bolile de inimă nu este directă, iar legătura care poate exista se referă mai mult la diabetul și hipertensiunea asociate decât la greutate.

- Obezitatea este asociată cu *boala ficatului gras non-alcoolic*. Această afecțiune apare cel mai adesea la pacienții diabetici și poate evolua spre fibroză și ciroză. Colelitiaza (calculii biliari) este de șase ori mai frecventă la obezi decât la subiecții slabi. Creșterea colesterolului total din organism, creșterea rotației colesterolului și creșterea excreției biliare a colesterolului predispun la formarea de calculi biliari bogați în colesterol.

- Obezitatea este asociată cu *hipoventilația* și *hipersomnolența*. Sindromul hipoventilației este o constelație de anomalii respiratorii la persoanele foarte obeze. Acesta a fost denumit *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 eventual insuficiență cardiacă dreaptă.

- O adipozitate accentuată predispune la apariția *bolilor degenerative ale articulațiilor* (osteoartrită). Această formă de artrită, care apare de obicei la persoanele în vârstă, este atribuită în mare parte efectelor cumulative ale sarcinii crescute asupra articulațiilor care suportă greutate.