

DEREGLAREA METABOLISMULUI

Dismetabolismul glucidelor

Dismetabolismul lipidelor

Dismetabolismul proteinelor

Metabolismul celulei



Suport pentru:

- funcție
- structură
- reactivitatea organului
- adaptare
- compensare

Dismetabolismul

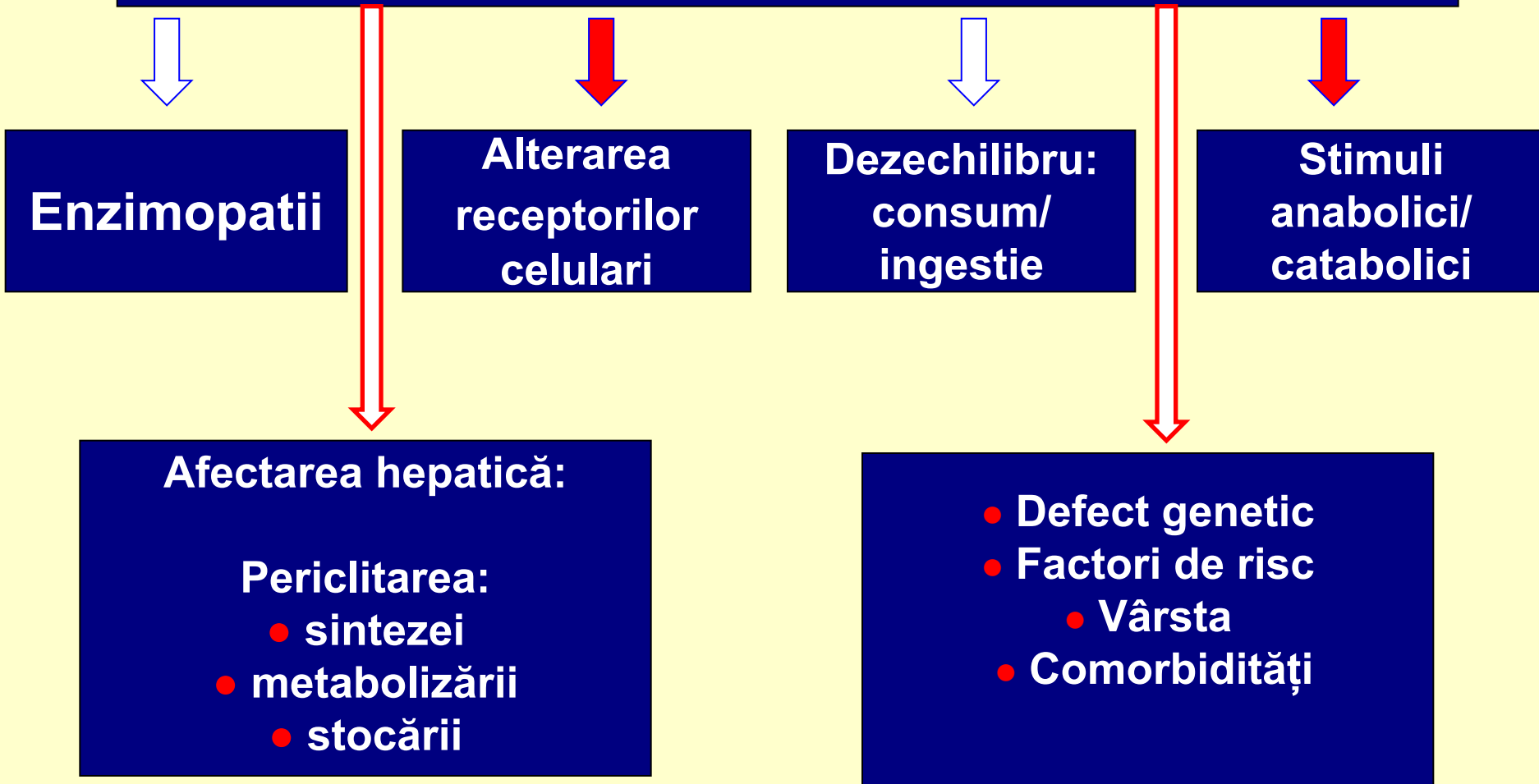


Afectare

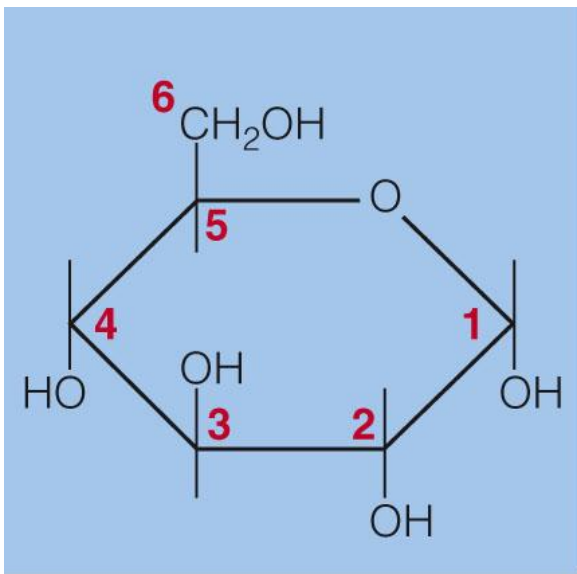


Disfuncție
Dezintegrare structurală
Proces patologic
Boală

DISMETABOLISMUL

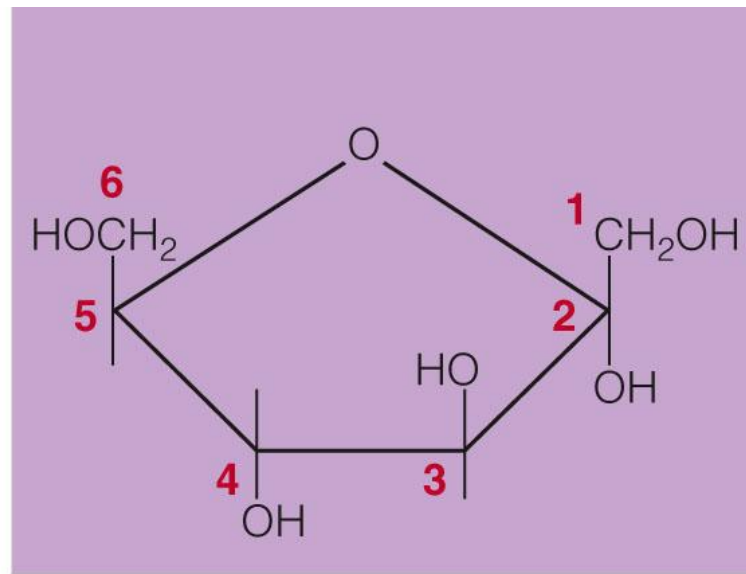


Dismetabolismul glucidelor

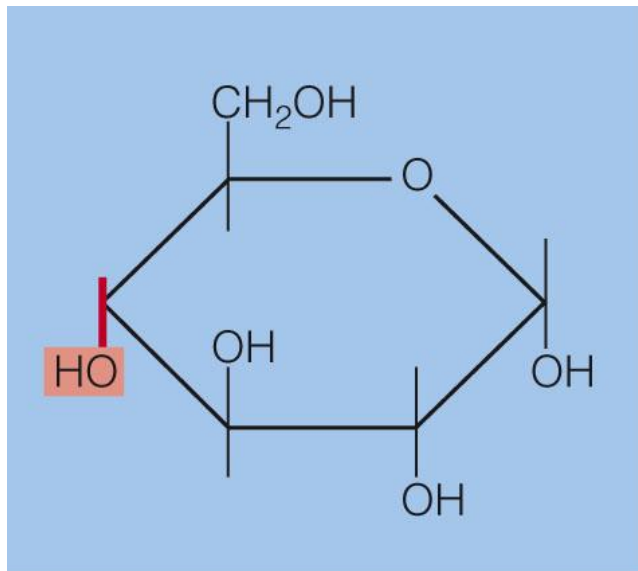


Glucose

© 2007 Thomson Higher Education

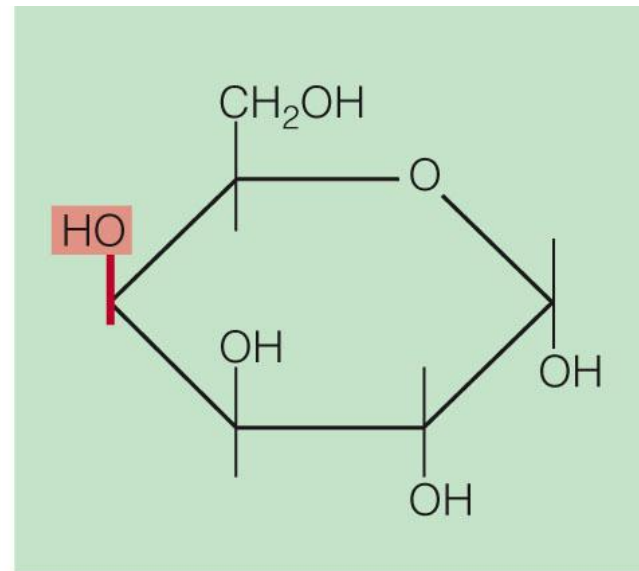


Fructose



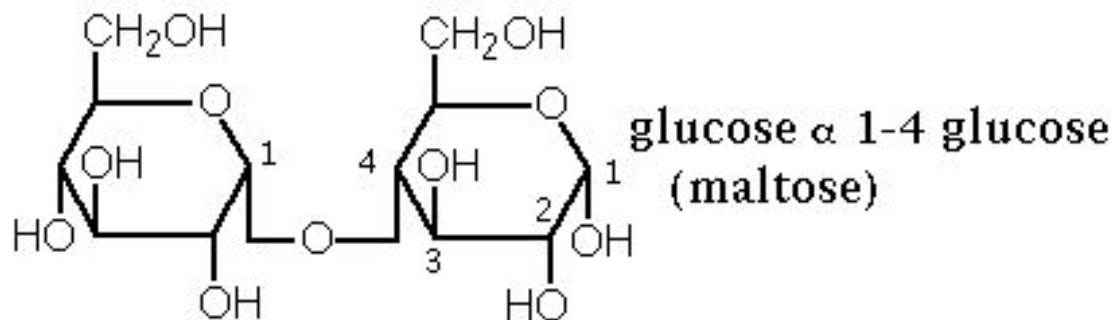
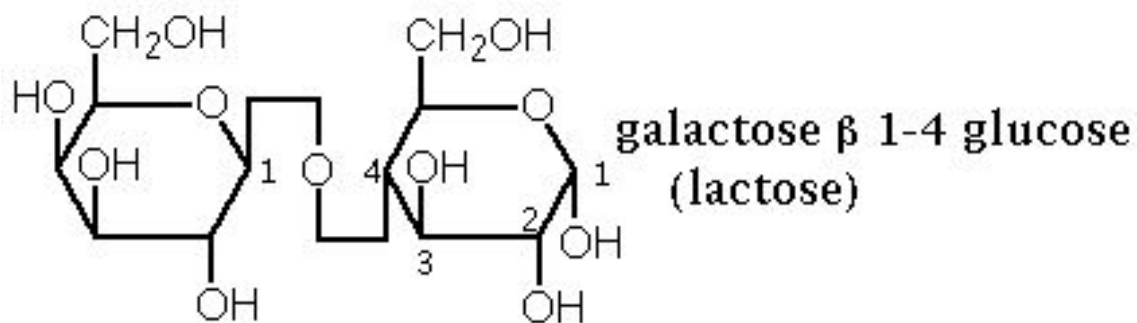
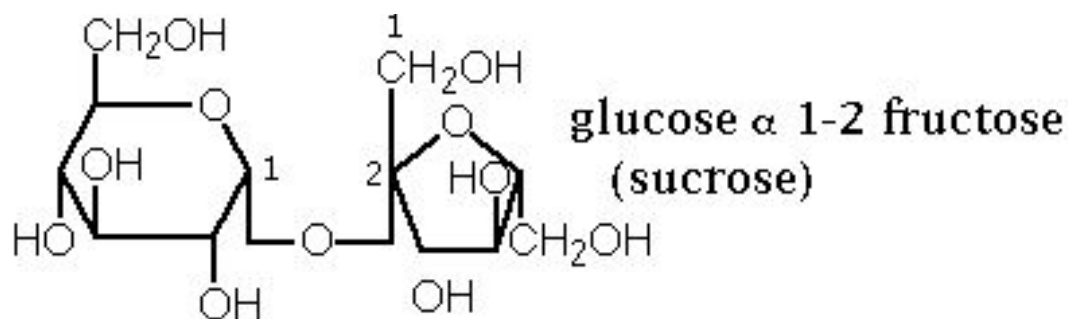
Glucose

© 2007 Thomson Higher Education

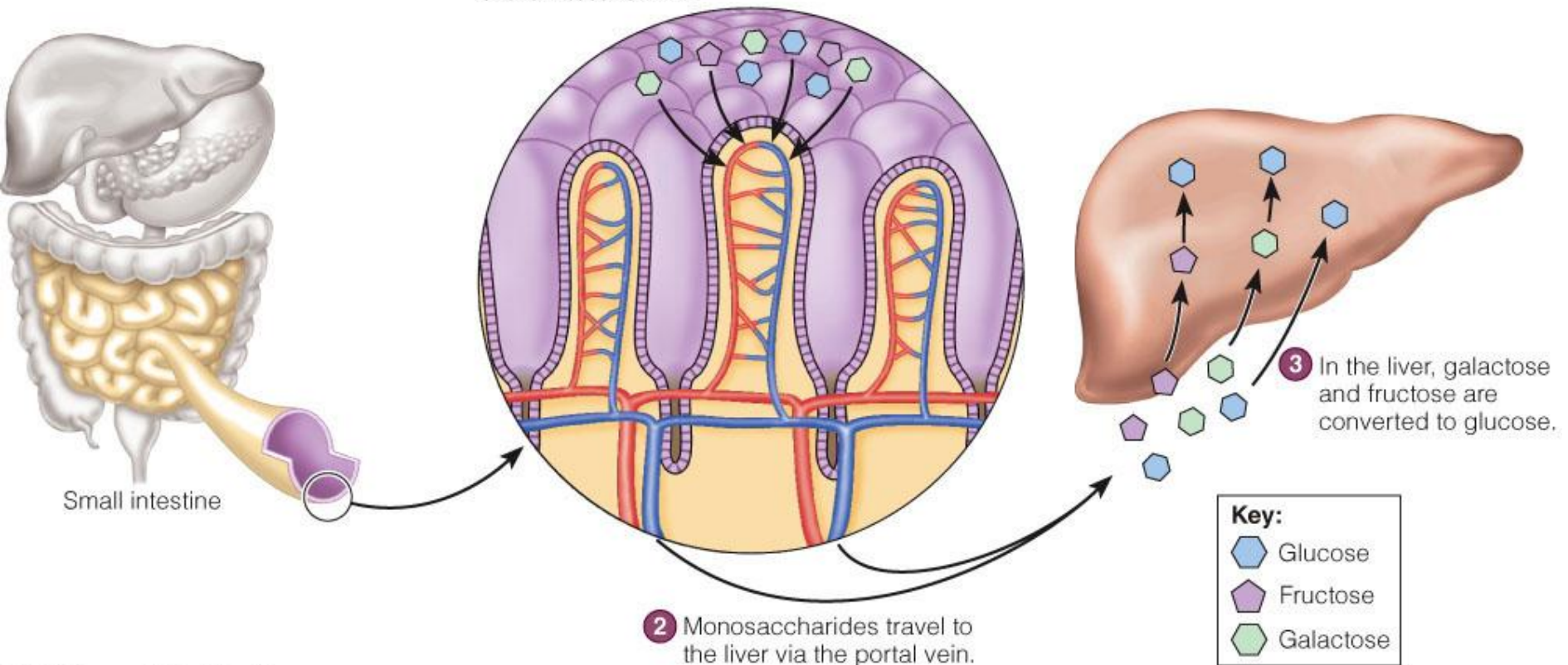


Galactose

Dizaharide



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



Indicele Glicemic



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

Ce ne oferă natura?

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

DISMETABOLISME GLUCIDICE

ETAPELE CARE POT FI PERICLITATE

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

1. MOTIVAȚIA CONSUMULUI

DEREGLĂRILE MOTIVAȚIEI ALIMENTARE:

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

Consecințele finale:

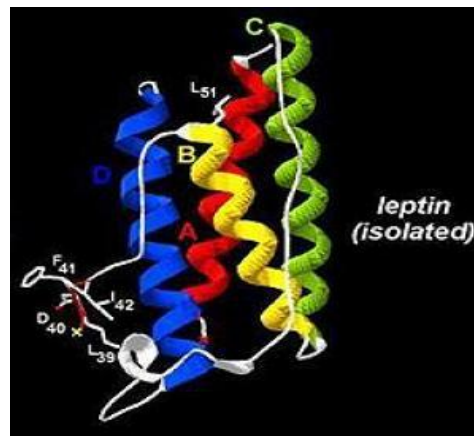
- HIPOGLICEMIA PERSISTENTĂ
- HIPERSECREȚIA GLUCOCORTICOSTEROIZILOR:
 - gluconeogeneza,
 - proteoliza,
 - atrofia.
- LIPOLIZA:
hiperlipidemia, infiltrația grasă

1. MOTIVAȚIA CONSUMULUI

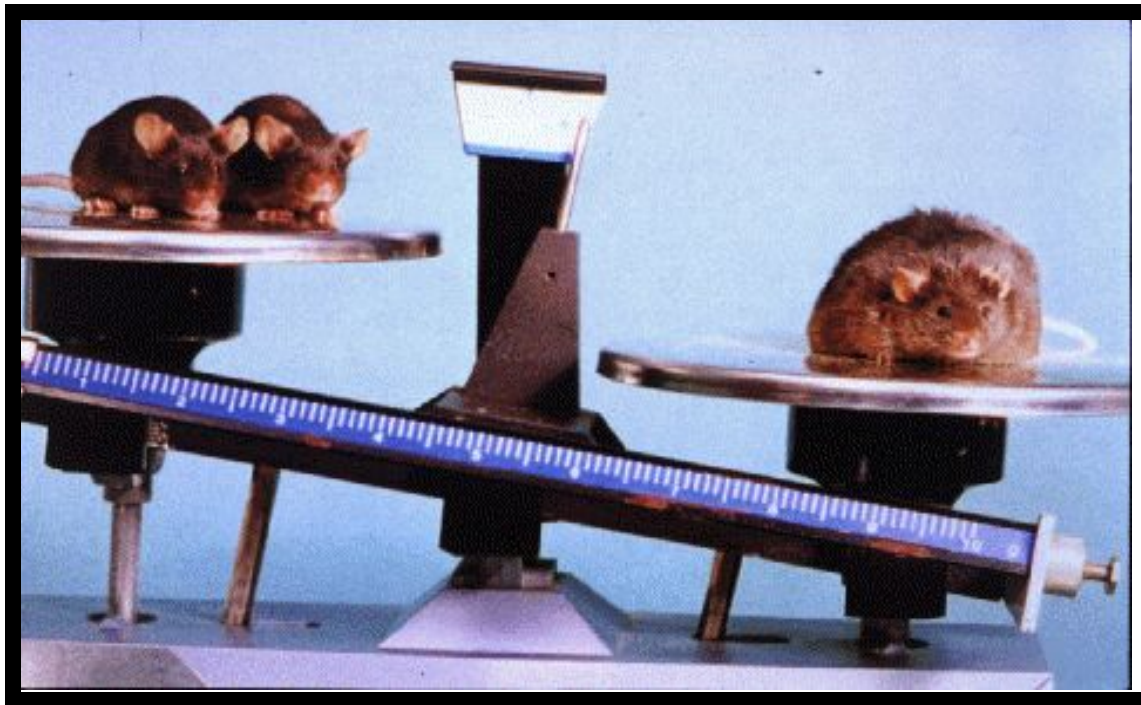
POLIFAGIA (bulimia) –
consumul exagerat de glucide

Consecințele finale ale consumului
exagerat de glucide:

hiperglicemie persistentă
hipersecreția insulinei
lipogeneza
obezitate



**Descoperită în 1994,
constă din 167
amino-acizi**



Leptina

Funcțiile leptinei

- Inhibă centrul de foame

- Reduce ingestia substratelor organice

- Stimulează expresia citokinelor proinflamatoare

- Reduce afinitatea receptorilor față de insulină

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

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

ALIMENTAȚIA DISPROPORȚIONALĂ

Consumul exagerat de glucide:

Predominarea glucidelor în rata alimentară:

Consecințele finale:

hiperglicemie persistentă

hipersecreția insulinei

lipogeneza

obezitate

3. DIGESTIA GLUCIDELOR

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

Maldigestie glucidică: relativă și absolută

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

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

Consecințele maldigestiei glucidelor:

Consecințele metabolice:

1. HIPOGLICEMIA

(Activarea hormonilor anti-insulari)



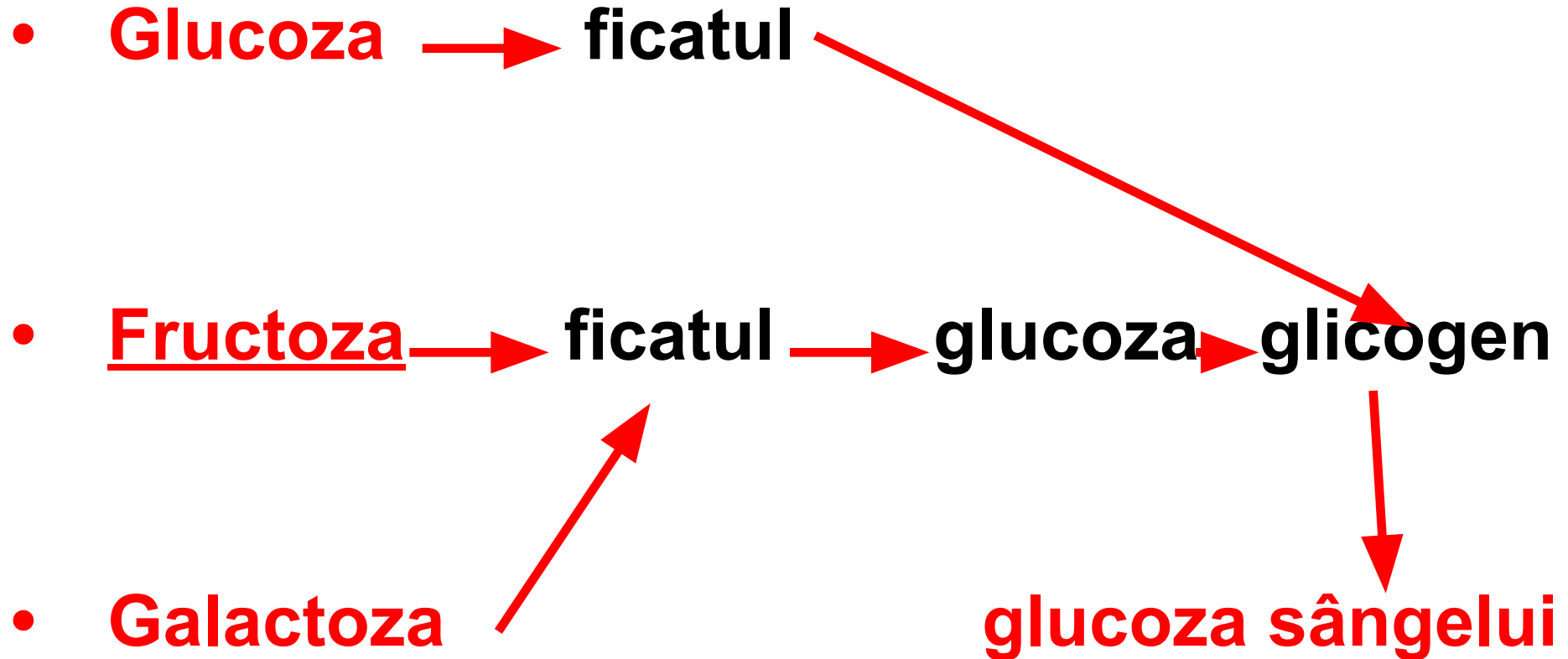
- ▶ 2. Gluconeogeneza
- ▶ 3. Intensificarea proteolizei
- ▶ 4. Intensificarea lipolizei
 - hiperlipidemia de transport
 - infiltrația grasă a ficatului

Consecințele maldigestiei glucidelor:

CONSECINȚE DIGESTIVE:

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

4. ABSORBȚIA INTESTINALĂ



5. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

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

5. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

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

5. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

- **Galactozemia**

→ tipul I, clasică (genetic determinată, mutația în gena GALT – deficiența **galactose-1-phosphate uridyl transferase**) – se manifestă deja la infanți (nou-născutul 1-4 săptămâni) → alterarea cristalinului (opacitate-cataractă), afectarea imunității, retardul mental. Afectarea fertilității la fetele care vor supraviețui.

5. TRANSPORTUL GLUCIDELOR

- **Galactozemia**

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

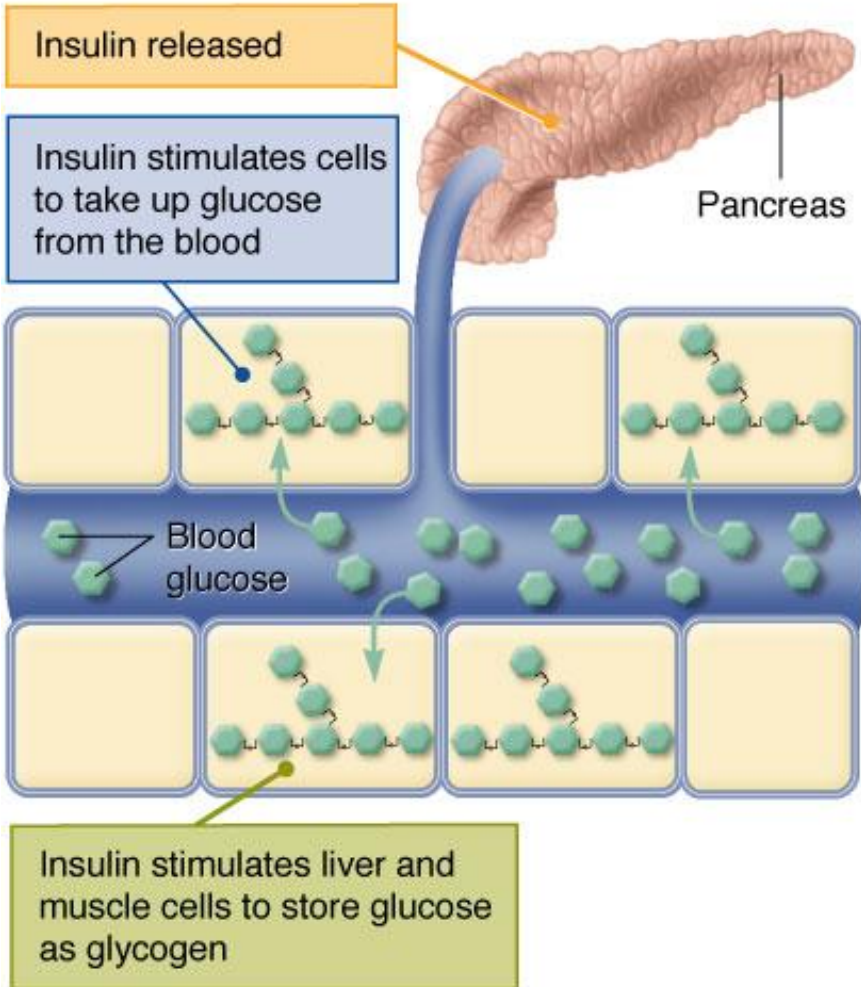
→ tipul III, (deficiența **galactozoepimerazei**) → manifestări mai atenuate față de tipul I și II.

Homeostazia cantitativă:

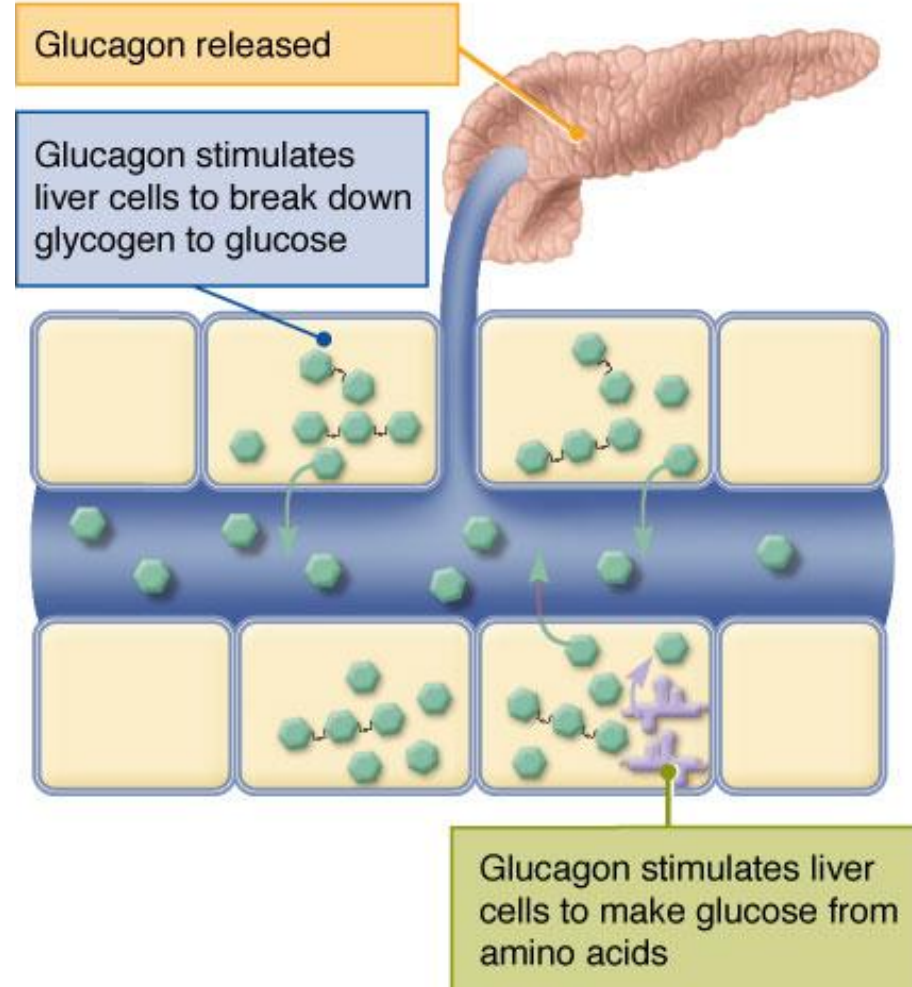
- **Normoglicemia** – 3,9 – 5,5 mMol/L
(x180=g/L sau g/dL)
1 Mol glucoză = 180 g
- **Nivelele critice ale glicemiei:** <2,7mMol/L;
>27 mMol/L

Reglarea glicemiei

High blood glucose



Low blood glucose



FACTORII HIPOGLICEMIANȚI:

INSULINA: stimularea glicogenogenezei
stimularea lipogenezei din glucoză

Factorii hiperglicemianți:

GLUCAGONUL,
CATECOLAMINELE,
HORMONI TIROIDIENI,
SOMATOTROPINA:

stimularea glicogenolizei

GLUCOCORTICOIZII:

stimularea gluconeogenezei

**Tipurile
principale
de
periclitare
a glucidelor**

Hipoglicemia

Hiperglicemia

Galactozemia

Glicogenozele

Aglicogenozele

DISHOMEOSTAZIILE GLUCIDICE CANTITATIVE (HIPOGLICEMIA)

Glicemia < 4,5 mMol/L

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

hipoglicemia critică: < 2,7 mMol/L

Cauzele hipoglicemiei:

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

HIPOGLICEMIA COMPENSATĂ

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

REAȚIILE COMPENSATORII:

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

HIPOGLICEMIA COMPENSATĂ

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

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



NORMOGLICEMIE

▶ HIPERLIPIDEMIE

HIPOGLICEMIA CRITICĂ

Hipoglicemie (2,7 mMol/L)

Glucokinaza neuronală nu captează glucoza din sânge -

Hiponutriția neuronului -

Hipoenergogeneza -

Penuria energetică a neuronului -

Sistarea funcționării pompelor ionice -

Anihilarea potențialului de repaus -

Inhibiția depolarizantă –

Coma hipoglicemică

Sistarea funcției centrilor vitali

MOARTEA

HIPERGLICEMIA

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

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

**Hiperglicemia critică
peste 27 mMol/L**

HIPERGLICEMIA

CAUZELE HIPERGLICEMIEI:

Aportul excesiv de glucide

Activarea glicogenolizei:

Reducerea glicogenogenezei:

Hipoinsulinism

Activarea sistemului simpatoadrenal

Hipercatecolaminemie

Insulinorezistența

Hipertiroidism

Hiperpituitarism

Stimularea gluconeogenezei:

Hipercorticism

HIPERGLICEMIA COMPENSATĂ

HIPERGLICEMIA (6,6 – 10 mMol/L)

REAȚIILE COMPENSATORII:

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



NORMOGLICEMIE

CONSECINȚELE HIPERGLICEMIEI COMPENSATE

Hipersecreția insulinei -

**Intensificarea lipogenezei -
OBEZITATE ALIMENTARĂ**

Hipersecreția insulinei –

**suprasolicitarea β -celulelor –
insuficiența insulinică**

HIPERGLICEMIA CRITICĂ –

(peste 500 mg%; 27 mMol/L)

**Hiperosmolaritatea sângelui,
lichidului interstițial -**

Exicoza celulară (neuronilor) -

Coma hiperosmolară (non-cetodiabetică)

MOARTEA

6. UTILIZAREA GLUCOZEI

**Pătrunderea în celule –
transportul transmembranar.**

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

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

6. UTILIZAREA GLUCOZEI

**Pătrunderea în celule –
transportul transmembranar:**

**Transportorii membranari pentru glucoză
(GLUT):**

GLUT-4 ► insulindependenți:

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

Etapa inițială – fosforilarea intracelulară a glucozei –

Glukokinaza – ficat – inducibilă sub acțiunea
insulinei

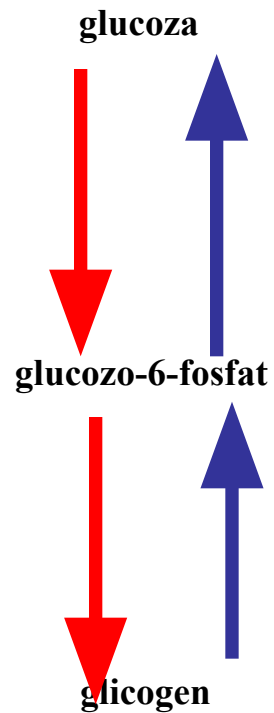
Hexokinaza – majoritatea organelor,
SNC - insulinindependentă

METABOLISMUL GLUCOZEI HEPATOCIT

Transportul intracelular - Glut-2 (insulinindependent)

Glicogenogeneza:

glukokinaza (+Insulina)



Tiroidienii,

Catecolaminele,

Glucagonul,

glucozo-6-fosfataza

Glicogenoliza:

METABOLISMUL GLUCOZEI MUSCHI

Transportul intracelular - Glut-4 (insulindependenți)

Hexokinaza

Glucoza

Glucozo-6-fosfataza – abs.

**Glicoliza aerobă
(anaerobă)**

Glucozo-6-fosfat

Glicogen

**ATP; H₂O; O₂;
(Acid lactic)**

METABOLISMUL GLUCOZEI ADIPOCIT

Transportul intracelular

Glut-4 (insulindependent)

Lipogeneza :

+ insulina

-

glucagonul

- CA

- T3,4



Lipoliza:

- insulina

+ glucagonul

+ CA

+ T3,4



METABOLISMUL GLUCOZEI CREIER

Transportul intracelular - GluT-3 insulin-independent

Hexokinaza neuronală – insulin - independentă

Glucoza este utilizată pentru glicoliza aerobă:

Glucoza → Piruvat → Acetil CoA → ATP; H₂O; CO₂

METABOLISMUL GLUCOZEI LEUCOCIT

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

Predominarea ciclului pentozofosforic
(insulin – dependent)

Glucoza  **NADP.H2**



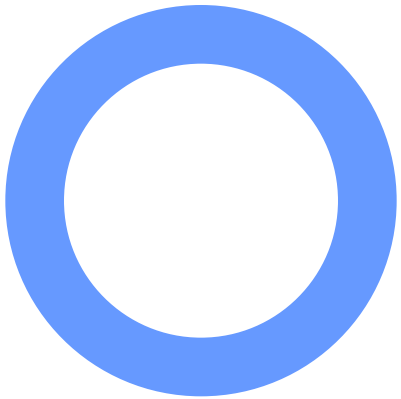
Radicali liberi de oxigen, halogeni și azot -
anihilarea xenobionților

METABOLISMUL GLUCIDELOR IN DIABETUL ZAHARAT tip I

Patogenia:

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

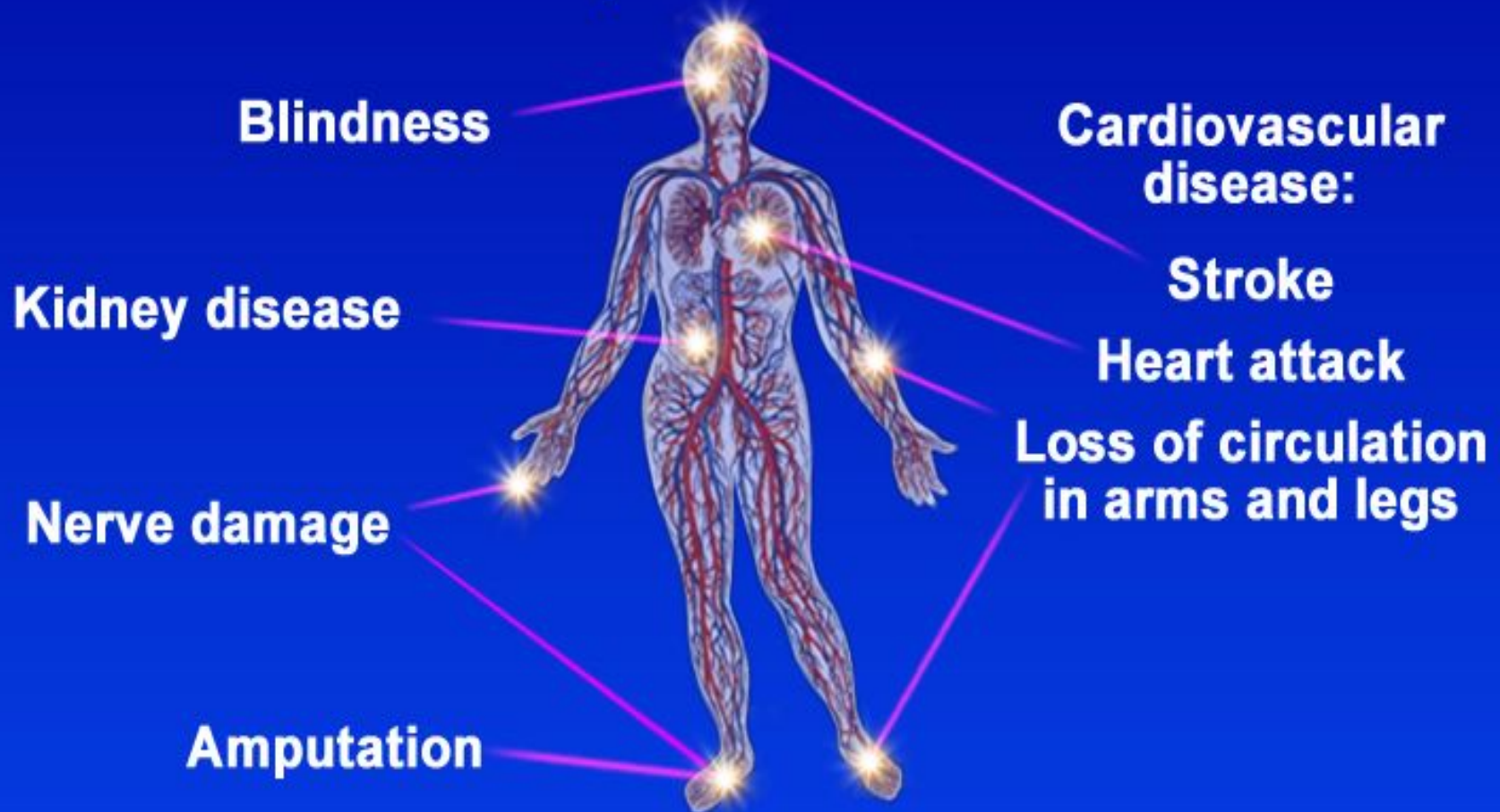
DIABETUL ZAHARAT



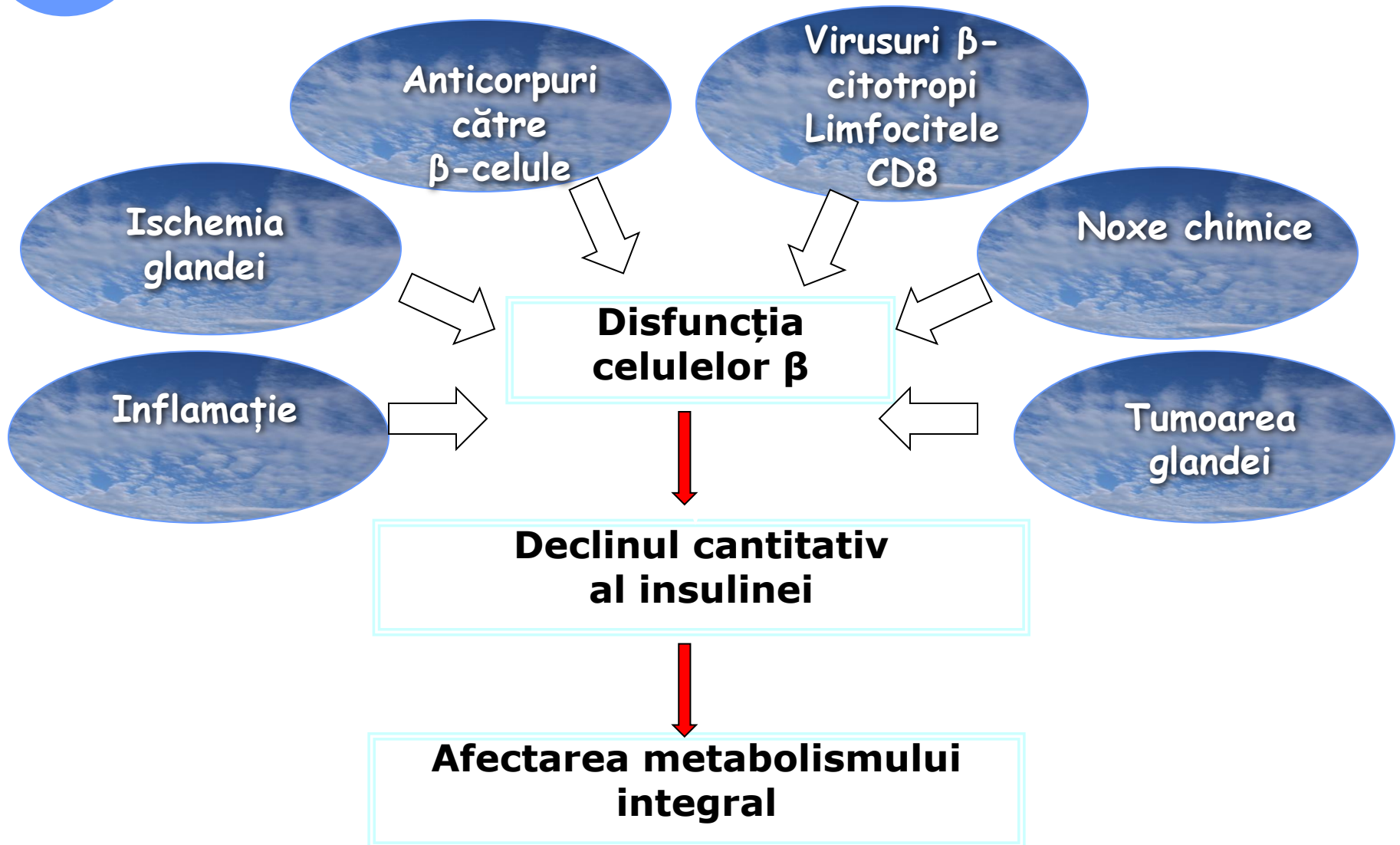
Patologia endocrină cu cea mai multe și serioase complicații

Hyperglycemia Can Cause Serious Long-Term Problems

Chronic complications of diabetes



Etiopatogenie





Afinitate la insulină

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

INSUFICIENȚA INSULINEI:

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

INSUFICIENȚA INSULINEI:

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

INSUFICIENȚA INSULINEI:

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

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

EXCESUL DE GLUCAGON, CATECOLAMINE

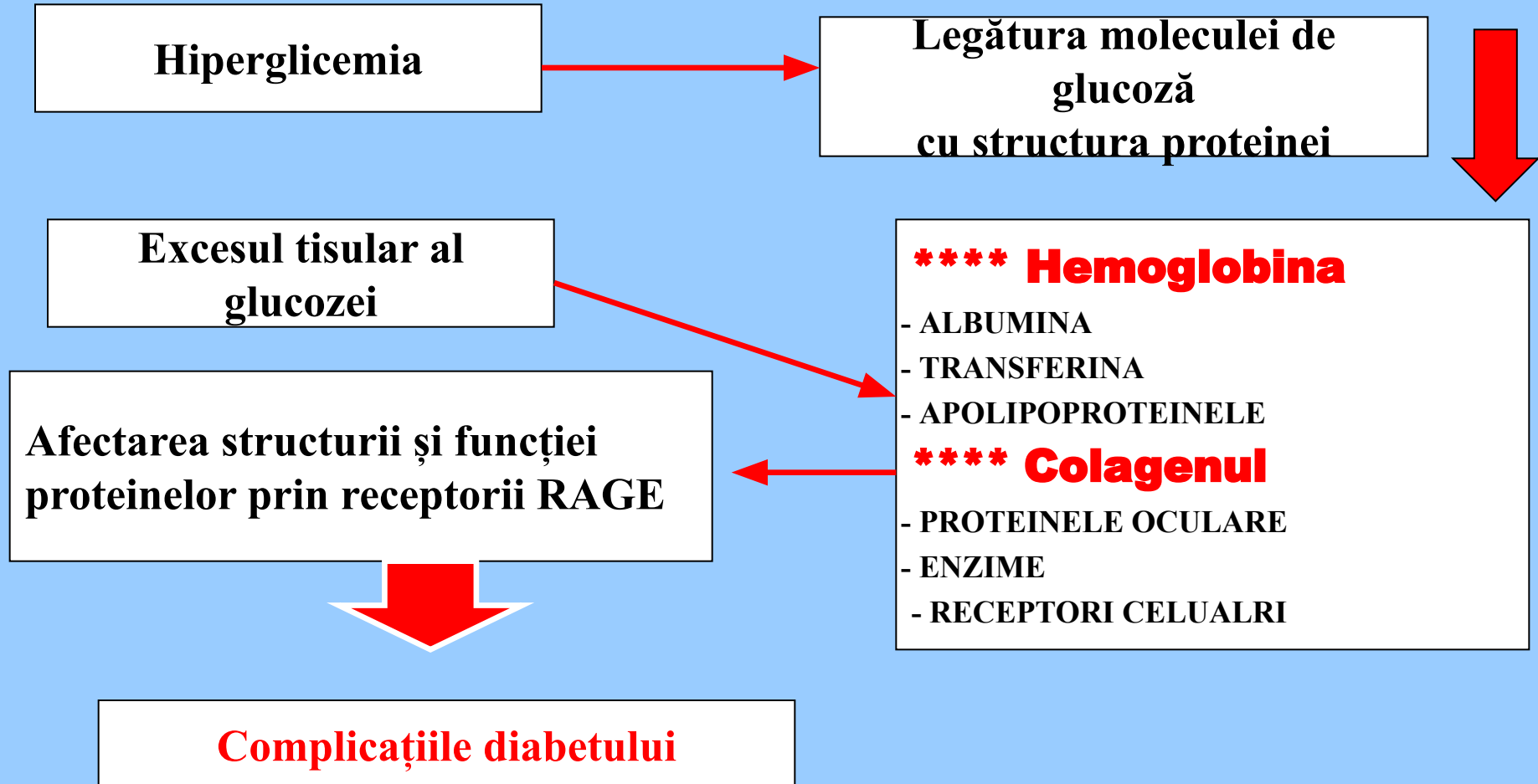
Glicogenoliza intensificată - epuizarea glicogenului din ficat;
hiperglicemia

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

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

Hiperglicemia – intensificarea **GLICĂRII**
apoproteinelor
receptorilor pentru lipoproteine

Glicolizarea și glicarea proteinelor



Diabet

HbA_{1c} (*hemoglobina glicată*)

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

Fructozamina

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

EXCESUL DE GLUCOCORTICOIZI

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

Gluconeogeneza intensificată ► hiperglicemie

Apoptoza limfocitelor T – imunodeficiență

Rezistența receptorului la insulină – hiperglicemie

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

SINDROAMELE CHEIE ÎN DIABETUL TIP I

Toleranța scăzută la glucoză – hiperglicemia - glucozuria.

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

Glicarea proteinelor – microangiopatii, macroangiopatii.

Hiperlipidemia – infiltrația grasă a organelor (ficatului).

Cetogeneză - hipercetonemie – coma cetoacidotică.

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

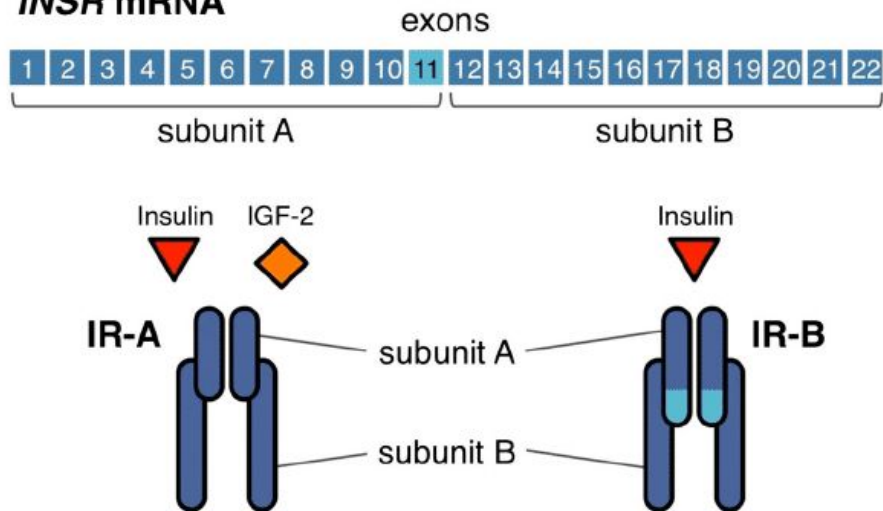
● Insulinorezistența = Diabet zaharat de tip II:

- ▶ preredeptorie
- ▶ redeptorie
- ▶ postredeptorie

CONSECINȚE GENERALE:

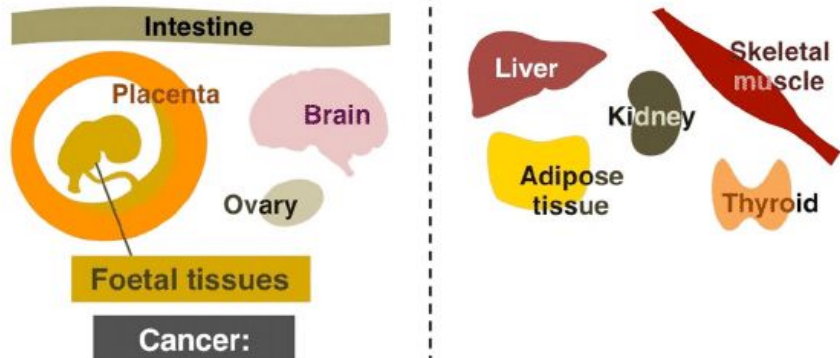
**insulinorezistența –
hiperinsulinism - epuizarea celulelor β**

INSR mRNA



IR-A

IR-B



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

Receptorul la insulină.

Receptor transmembranar.

Codificat de 22 de exoni ai cromozomului 19.

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

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

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



Insulinorezistența

Diabet zaharat de tip II:



PATERNUL PRERECEPTOR

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

DZ II PATERNUL RECEPTOR

anomalii de receptori

antagoniștii nehormonali

(acizii grași, TNF- α , leptina, rezistina)

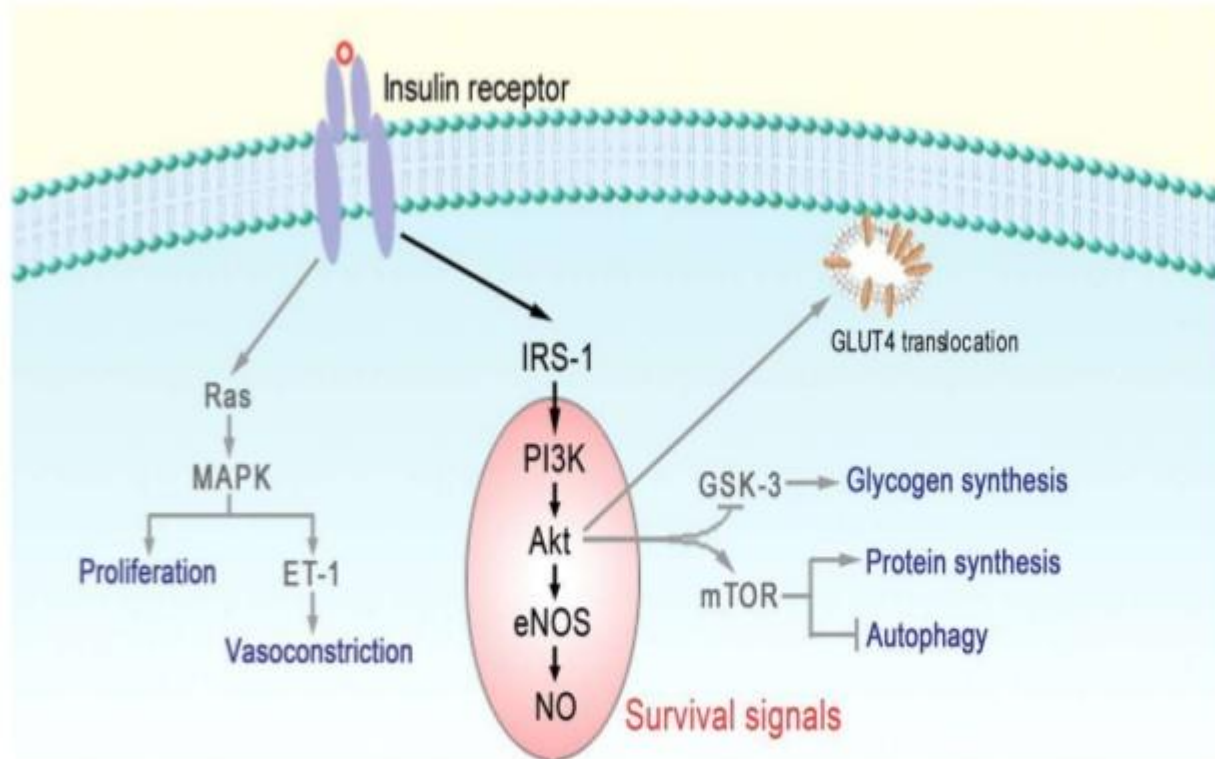
antagoniștii hormonal (glucagonul?)

anticorpi anti-receptori (Ig1, Ig2, Ig3, IgM) →

→ blocada receptorilor insulinici

• DZ II PATERNUL POSTRECEPTOR

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





Insulinorezistența

Diabet zaharat de tip II:

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

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

- creșterii producției radicalilor liberi de O₂**
- expresiei citokinelor proinflamatoare**
- reducerii sintezei de NO în urma inhibiției NOS3**

Dismetabolismul lipidelor

DISPONIBILITATEA SUBSTANȚELOR LIPIDICE

1. **Trigliceridele cu acizi grași saturați (grăsimi neutre):**
grăsimile de origine animală:
acizii palmitinic, stearinic
2. **Trigliceridele cu acizi grași nesaturați (uleiurile vegetale):**

acizii oleinic,
linoleic,
linolenic,
arahidonic
3. **Fosfolipide (lecitină)**
4. **Colesterol: grăsimile animale, ouă, icrele de pește**
5. **Vitamine liposolubile – A, D, E, K**

DEREGLĂRILE CONSUMULUI LIPIDELOR

I. Consumul insuficient de lipide:

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

DEREGLĂRILE CONSUMULUI LIPIDELOR

II. Consumul exagerat de lipide:

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

Infiltrația și distrofia grasă a organelor

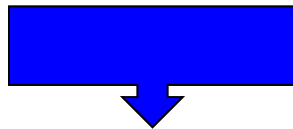
2. Obezitate alimentară

III. Consumul excesiv de colesterol:

hipercolesterolemia, aterogenitate

DIGESTIA LIPIDELOR

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



acizi grași, mono- și digliceride, izolecitina

MALDIGESTIA LIPIDELOR

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

5. Afecțiuni intestinale – enterite, atrofia mucoasei – malabsorbția

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

Carența de vitamină D în patologii

NORMA D3(OH) în SÂNGE: 50-80 nm/ml

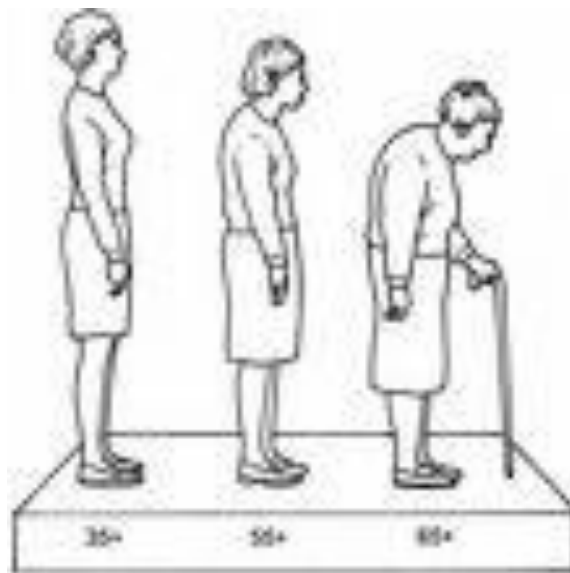
- 1. Diabetul zaharat de tip I și II.**
- 2. Cancer la colon, sân și prostată.**
- 3. Acumularea beta-amiloidului și Alzheimer.**
- 4. Schizophrenia și depresie.**
- 5. Sarcopenie.**
- 6. Hipertensiune arterială.**
- 7. Cataractă.**
- 8. Infertilitate.**
- 9. Afectarea imunității**

Tratamentul tuberculozei prin expunere la soare



Vitamina D: consecințe osoase

- Rahitismul
- Osteomalația
- Osteoporoza



Distribuirea receptorului nuclear al vitaminei D

Sistemul

Ținta

Imun Timus, măduva oaselor, macrofage, T și B limfocite

Gastrointestinal Esofag, stomac, intestin subțire, colon

Cardiovascular Endoteliocit, miocit neted vascular

Respirator Alveocite

Hepatic Celulele parenchimului

Renal Tubii proximali și distali, colectorul

Distribuirea receptorului nuclear al vitaminei D

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

Gena Klotho – Proteina Klotho – Vitamina D3

Klotho – Zeița Tinereții

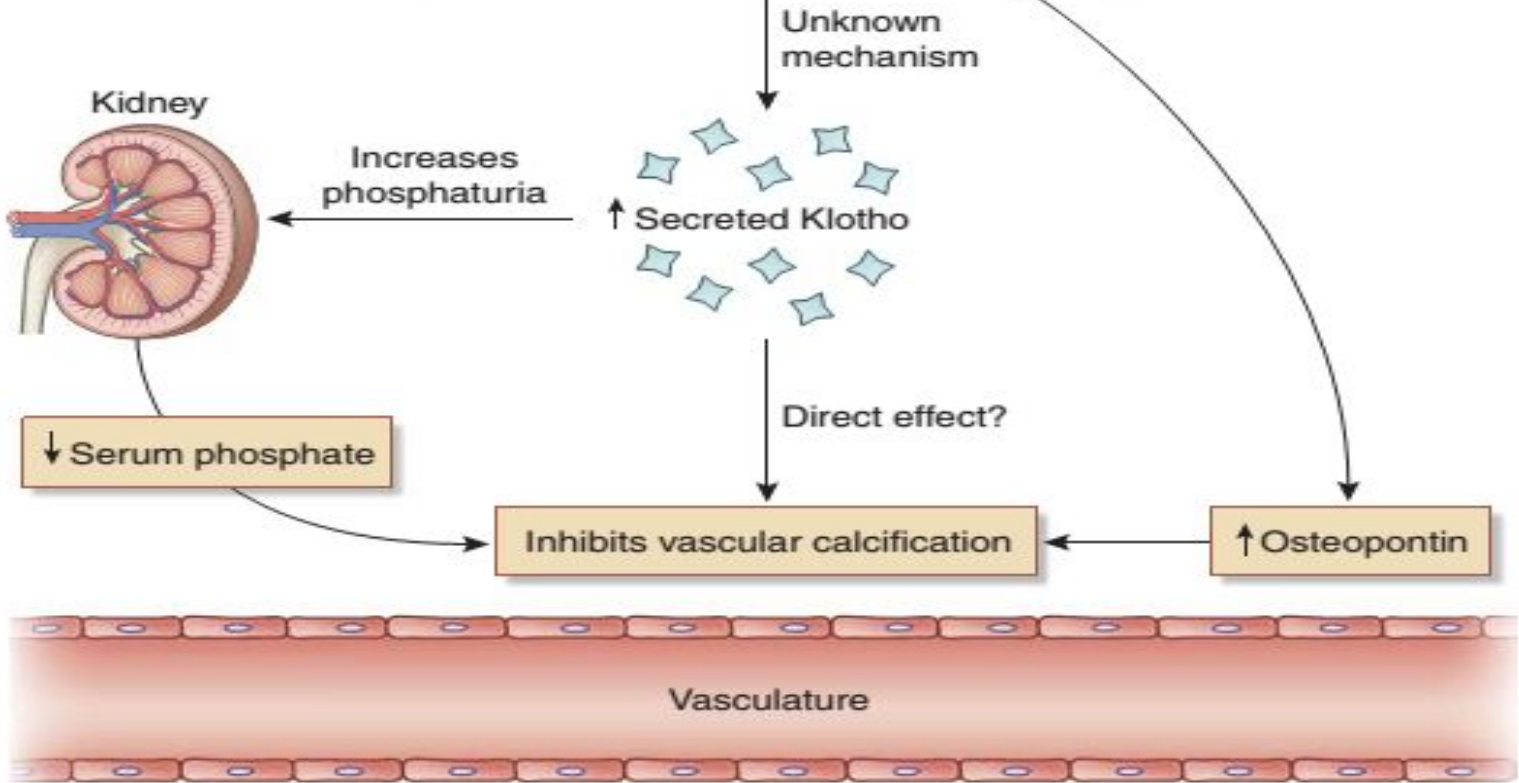
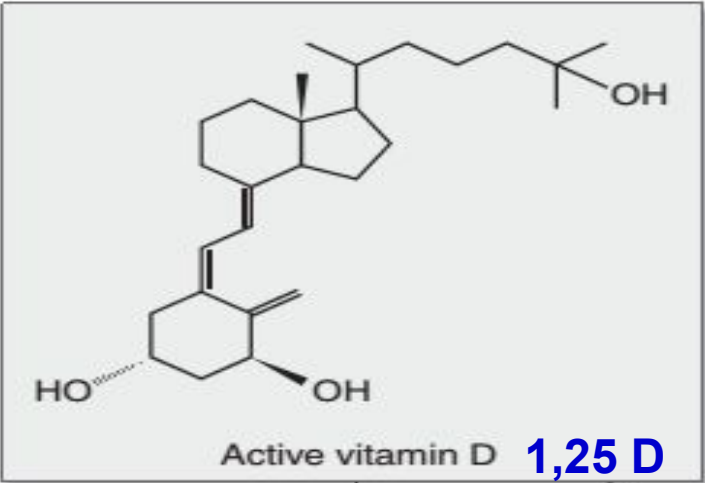
Gena de supresie a bătrâneții (M.Koro, 1997)

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

Este expresată predilect în rinichi și glanda paratiroidă

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

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



ABSORBȚIA LIPIDELOR

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

4. Metabolismul substanțelor lipidice în enterocite:

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

exocitoza chilomicronilor în limfă

trecerea chilomicronilor din limfă în sânge.

Vitamina D circulă spre ficat în componența Chilomicronilor!

ABSORBȚIA LIPIDELOR

5. Recirculația enterohepatică a acizilor biliari din componența micелеlor:

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

MALABSORBȚIA LIPIDELOR

Cauze:

1. Afecțiunile intestinale (enterite, atrofie)

Consecințe:

metabolice →

carența energetică (recuperabilă)

carența acizilor grași nesaturați (irecuperabilă)

carența vitaminelor liposolubile (irecuperabilă)

digestive →

steatorea

formarea săpunurilor – dereglarea absorbției Ca

TRANSPORTUL LIPIDELOR

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

Compoziția lipoproteinelor:

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

TRANSPORTUL LIPIDELOR

LIPOPROTEINELE PRINCIPALE:

VLDL – cu densitatea foarte joasă

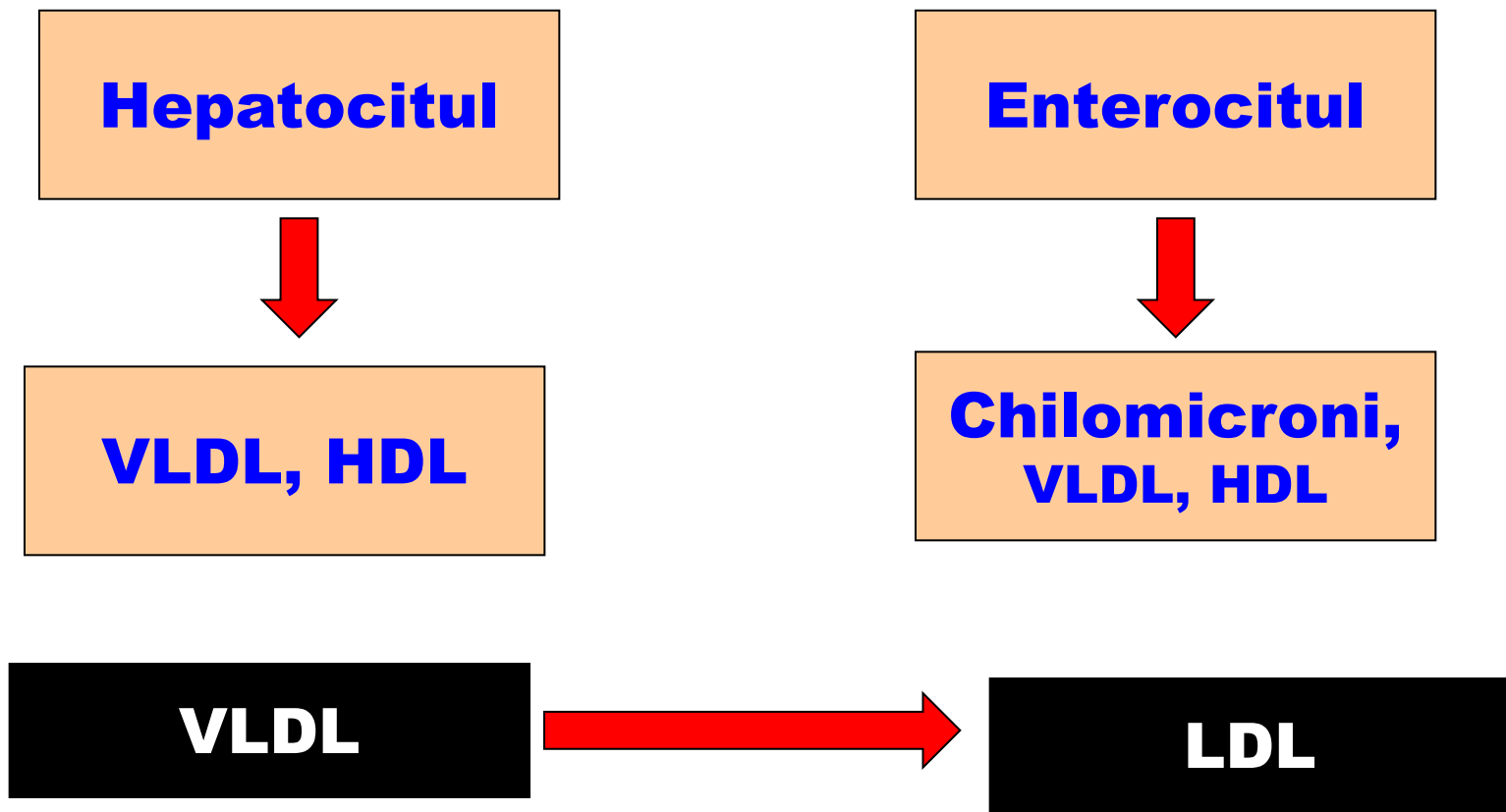
IDL – cu densitate intermediară

LDL – cu densitate joasă

HDL - cu densitate înaltă

VHDL – densitate foarte înaltă

Chilomicronii



Hidroliza VLDL se realizează sub acțiunea lipoproteinlipazei și lipazei hepatice.

Drept urmare: trigliceridele se reduc, iar colesterolul crește.

APOPROTEINE

Cofactori și liganzi pentru receptorii celulelor periferice și hepatice

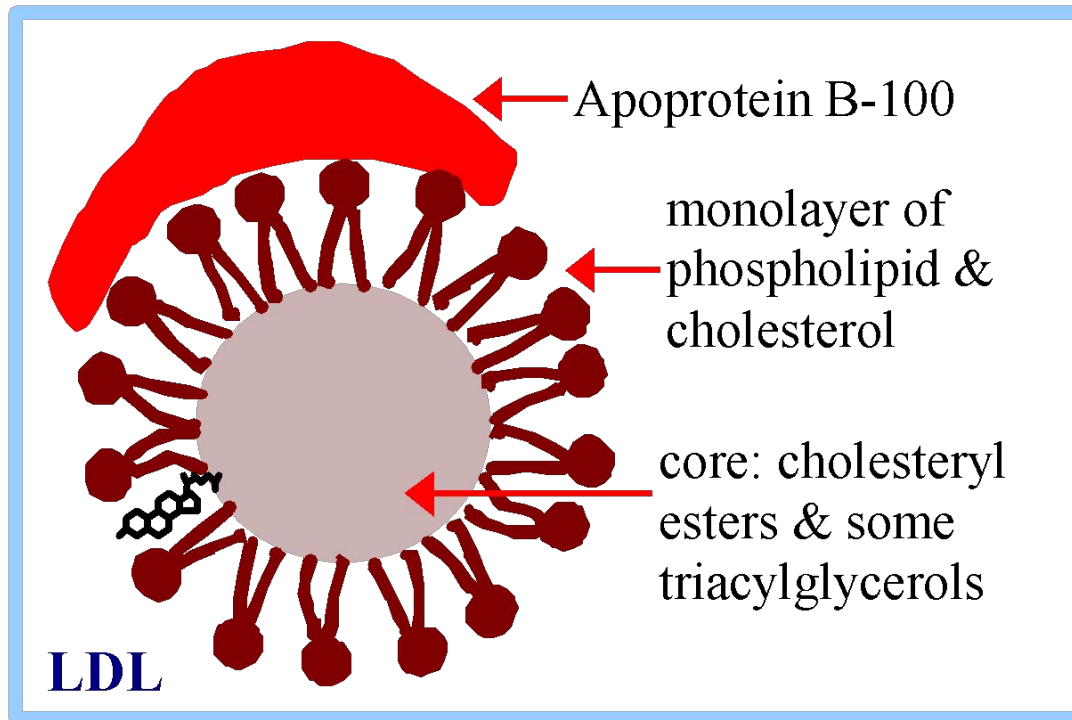
Chilomicronii: Apo-B48, APO-E

LDL: Apo- B100

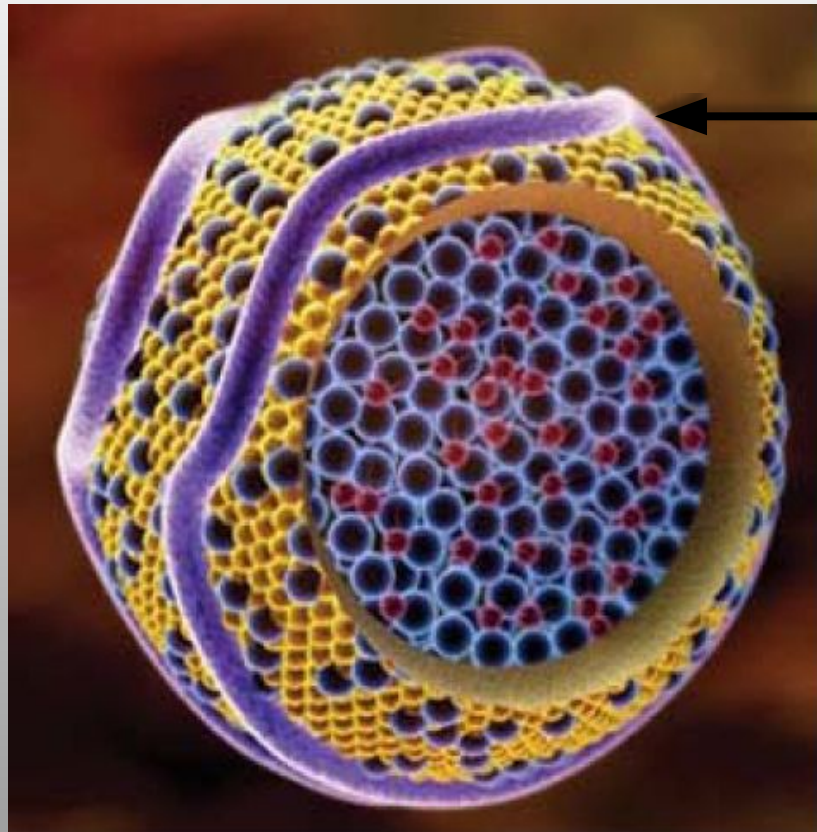
VLDL: Apo- B100, CI, CII, CIII, E

HDL: Apo- A, E

IDL: Apo- E



LDL



ApoB

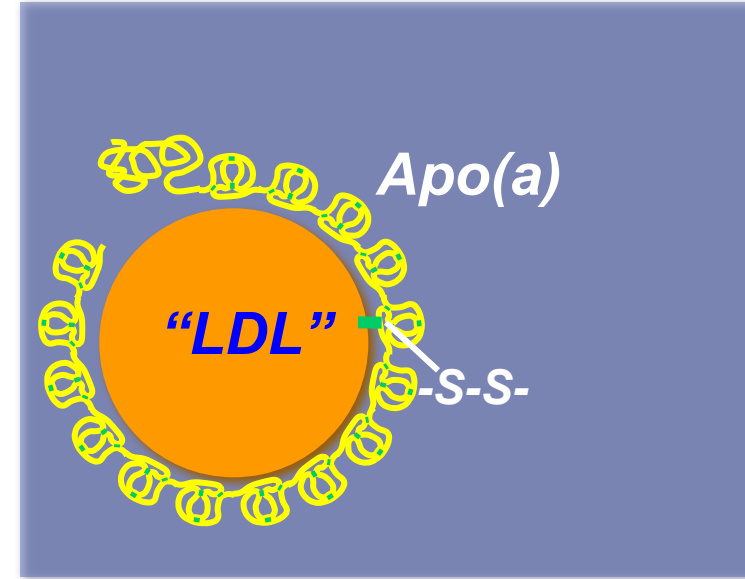
Riscul majorat al aterogenității

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

Posedă aterogenitate marcată.

Riscul cardiovascular crește cu 20-30%.

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



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

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

Colesterolul ester pierde solubilitatea → incorporarea în miezul carierului.

În plasmă enzima este legată de membrana HDL.

LCAT este recunoscut drept un factor anti-aterogen.

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

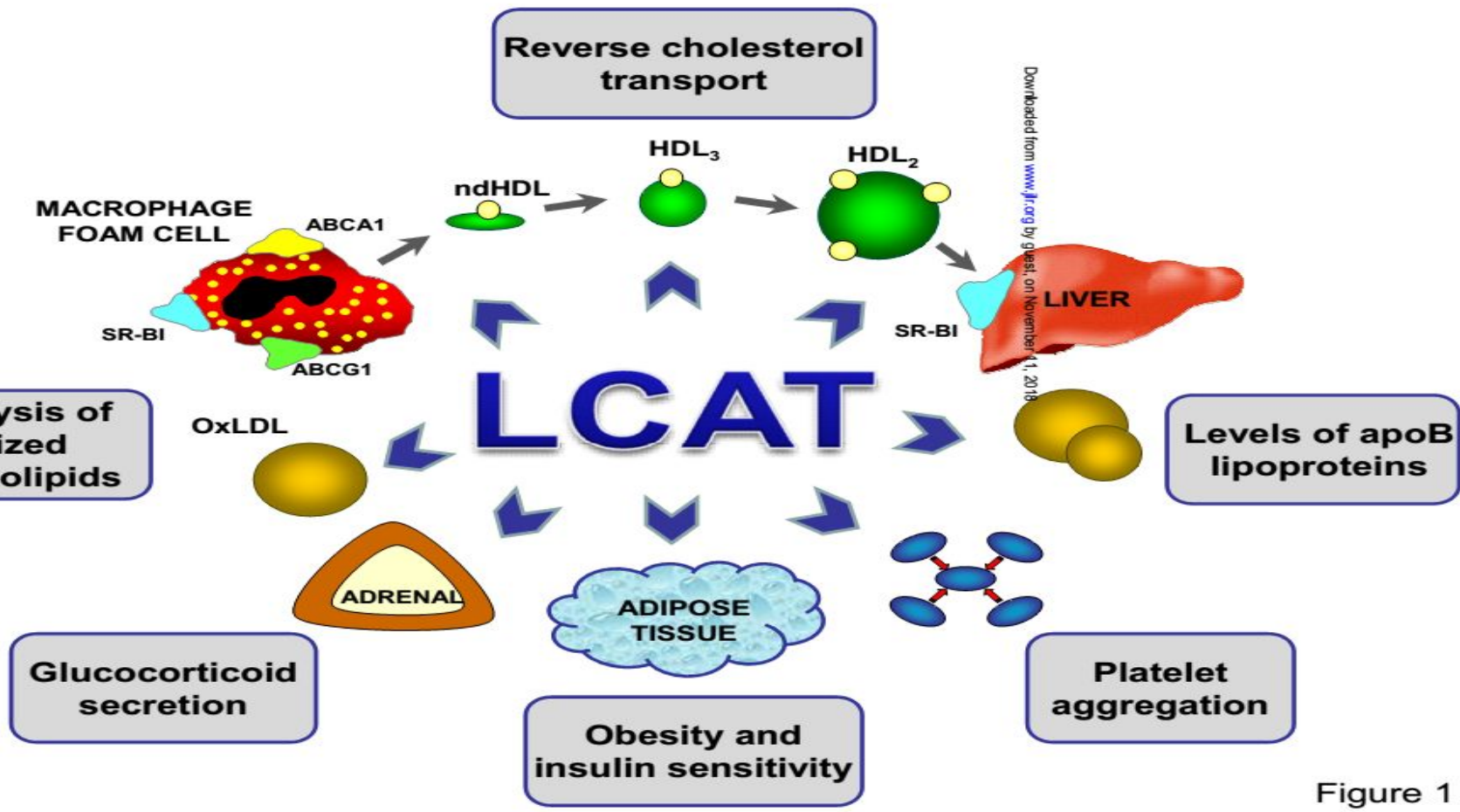


Figure 1

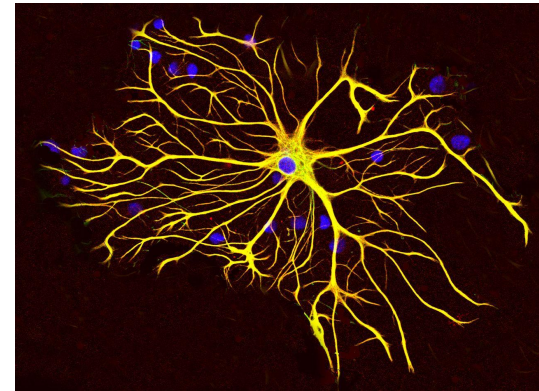
Apo E-4 este un factor de risc pentru boala Alzheimer.

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

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

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

Plasticitatea sinaptică este afectată.



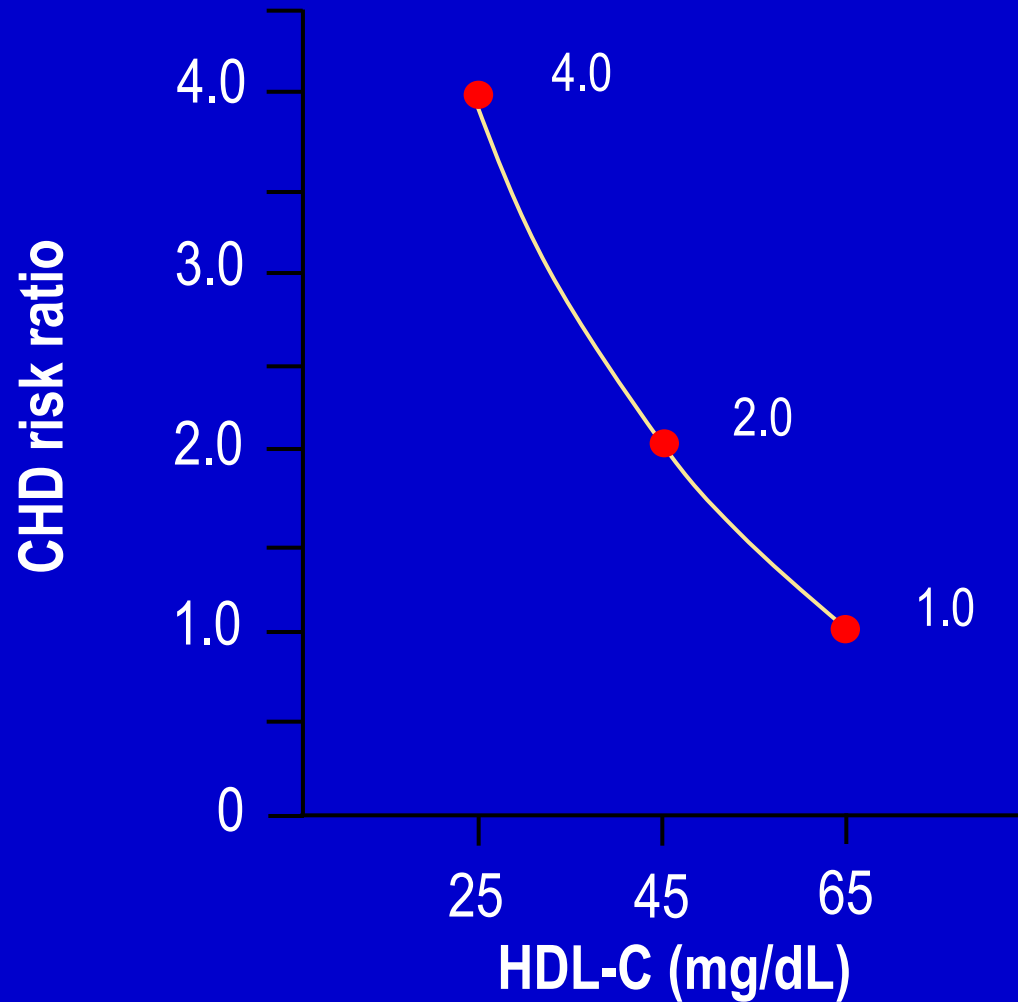
Apo- C - activatorul lipoproteinlipazei

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

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

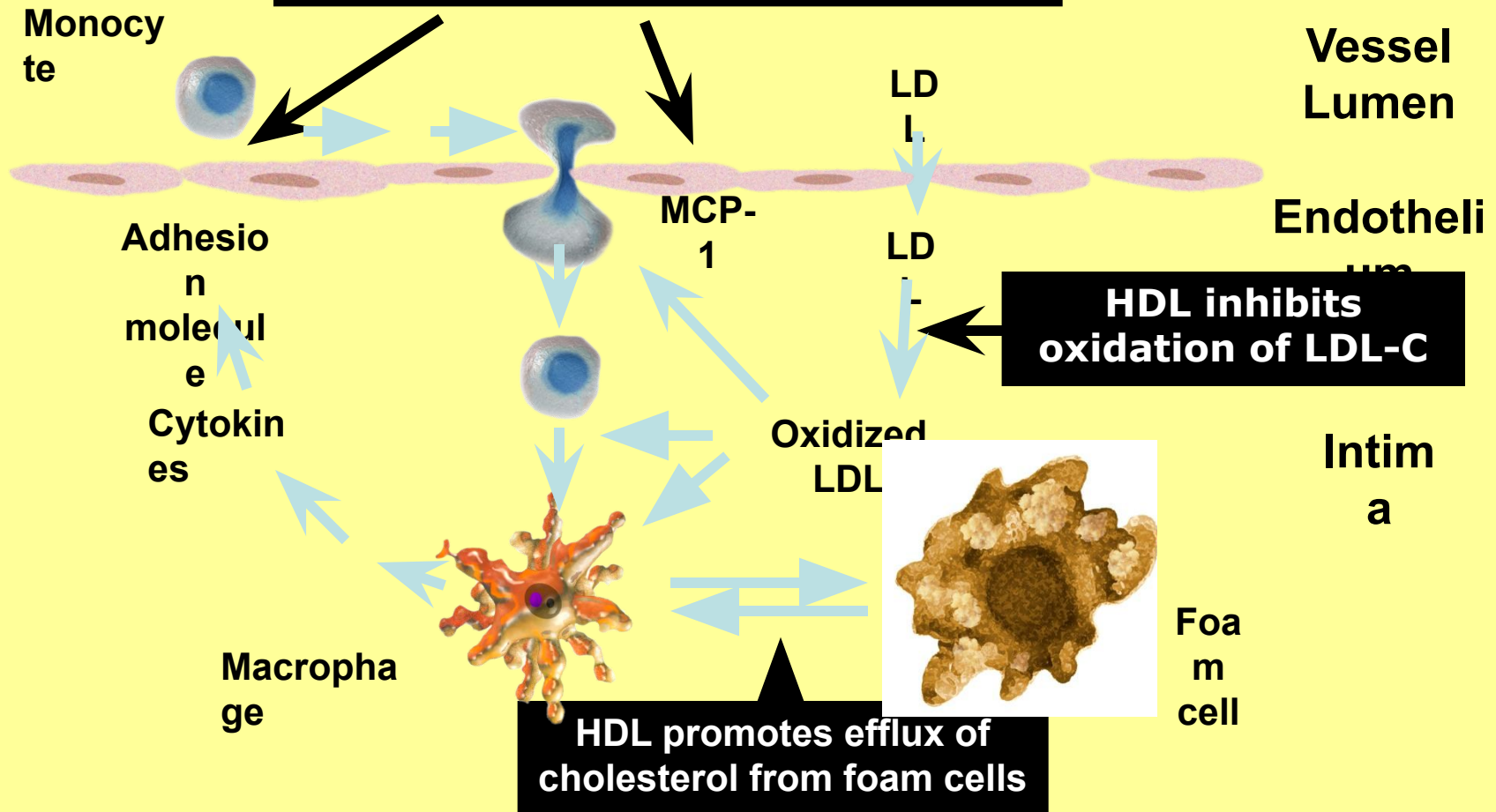
**APO-E1 ESTE RECEPTORUL HDL IMPORTANT ÎN CAPTURAREA
COLESTEROLULUI DIN CELULELE SPUMOASE.**

The Framingham Heart Study



Anti-atherogenitatea HDL

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



MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1

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

HOMEOSTAZIA CANTITATIVĂ A LIPIDEMIEI

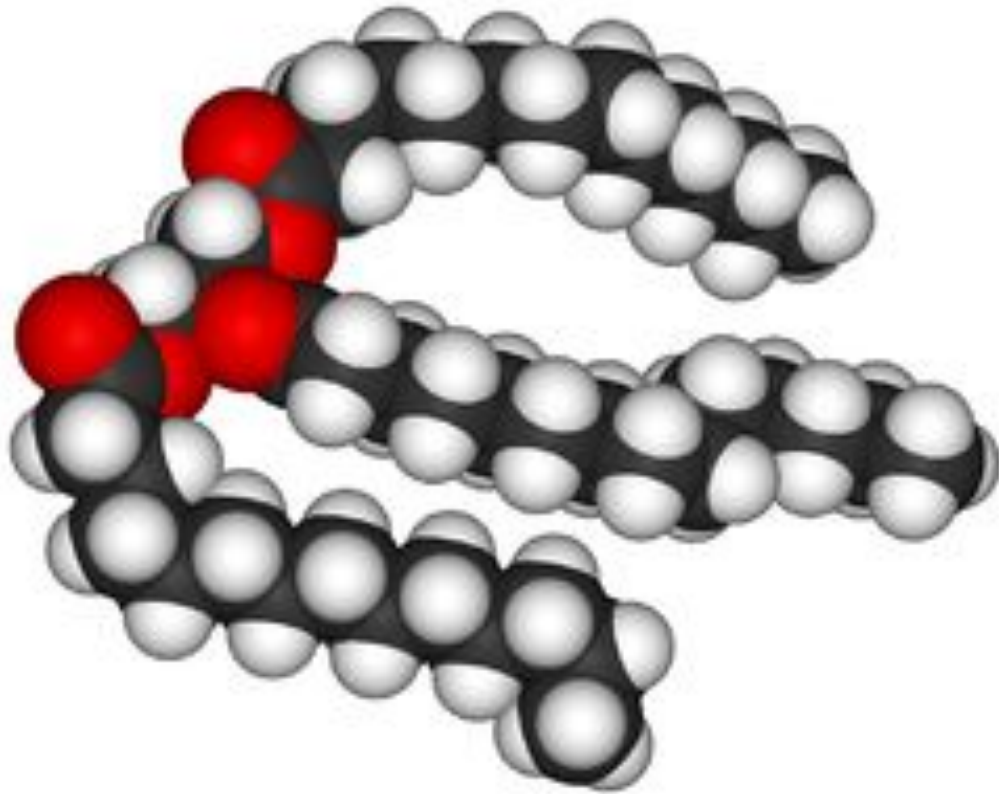
- Conținutul total de substanțe lipidice în sânge – **normolipidemia** – 0,4 – 0,8%
- depășirea normei lipidemiei sau deviațiile spectrului lipidic -
hiperlipidemia

Particularitatea metabolismului lipidelor: tendința activă de depunere

Paterne patologice:

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

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



Trigliceridele – esteri ai glicerolului cu acizi grași.

● - Oxigen

● - Carbon

Alb- Hidrogen.

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

- **Hormonii lipolitici**

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

TRANSPORTUL LIPIDELOR

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

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

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

Trigliceride – **86%**.

Fosfolipide – 7%.

Colesterol – 1%.

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

Trigliceride – **60%**.

Colesterol – 15%.

Fosfolipide – 16%.

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

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

Cholesteol – **45%**.

Fosfolipide – 22%.

Trigliceride – 10%.

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

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

Cholesteol – **25%**.

Fosfolipide – 25%.

Trigliceride – 4%.

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

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

Acizi grași în asocieră cu albumine.

Niveluri circulante normale (mg/dl)

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

Paterne patologice



Primar
(congenital)



Secundar
(dobândit)

- Dislipidemia – modificarea compoziției și cantității diferitor lipide circulante

Dislipidemiile primare (congenitale)

- Hipertrigliceridemia familială (exogenă)**
- Hipercolesterolemia familială**
- Disbetalipoproteinemia familială**
- Hiper-prebetalipoproteinemia familială**
- Hipertrigliceridemia combinată
(exogenă și endogenă)**

Dislipidemiile secundare (achiziționate):

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

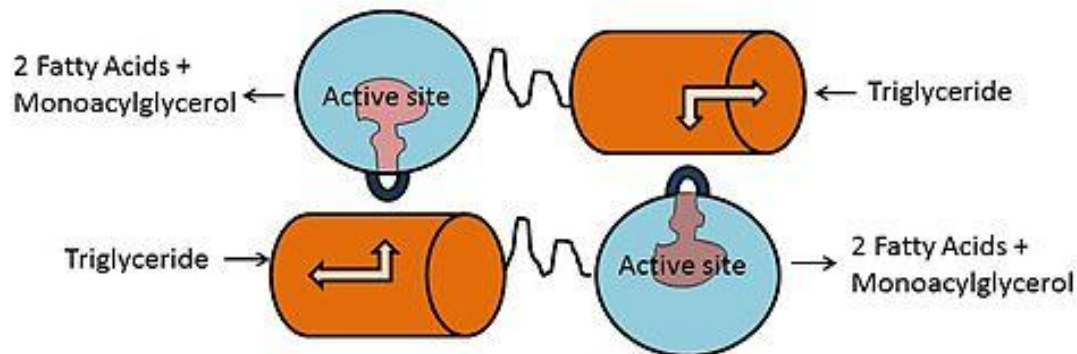
Consecințele finale ale hiperlipidemiei:

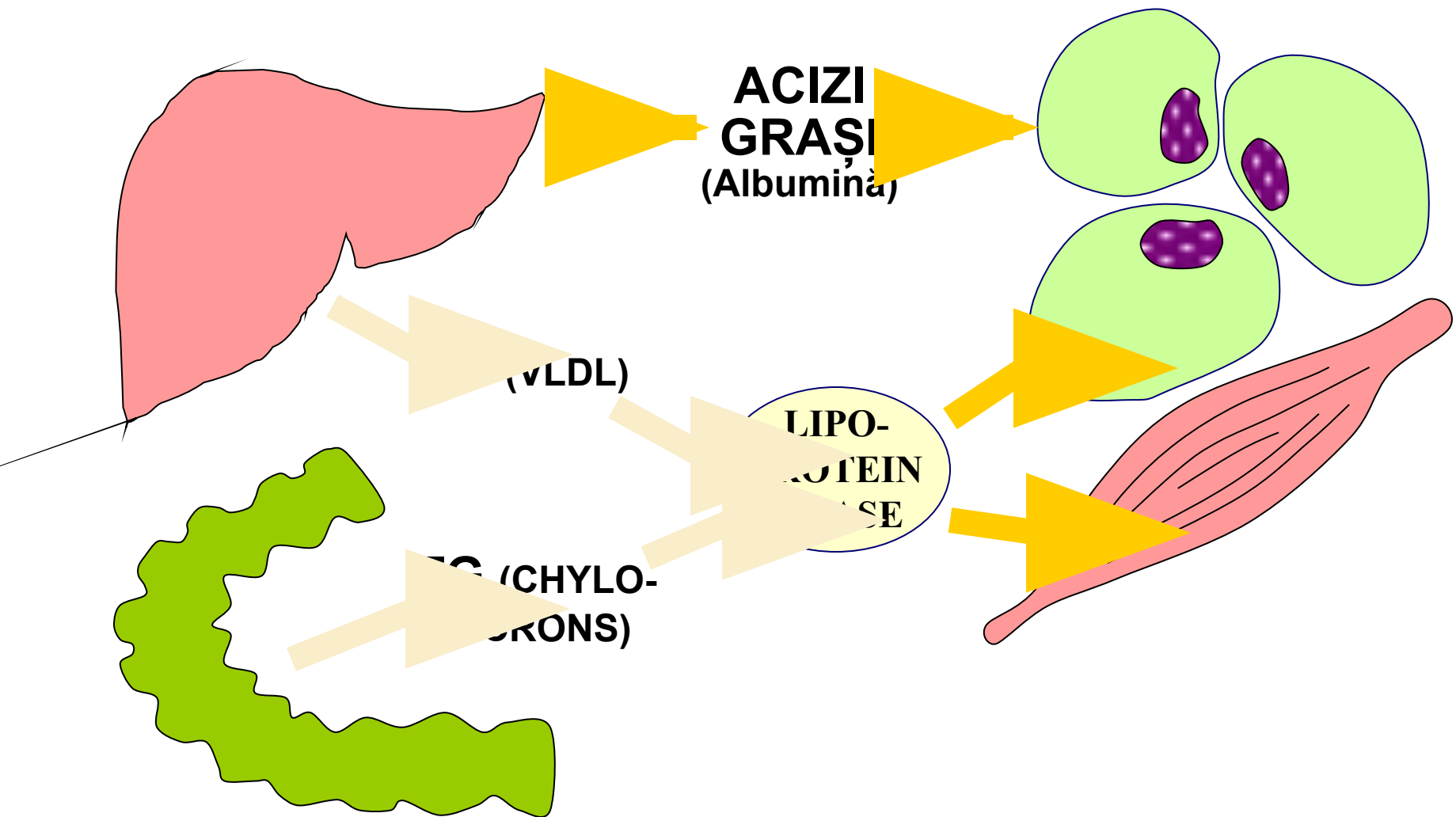
Obezitate. Infiltrația grasă a organelor.

Hipercolesteroemia – ateromatoză.

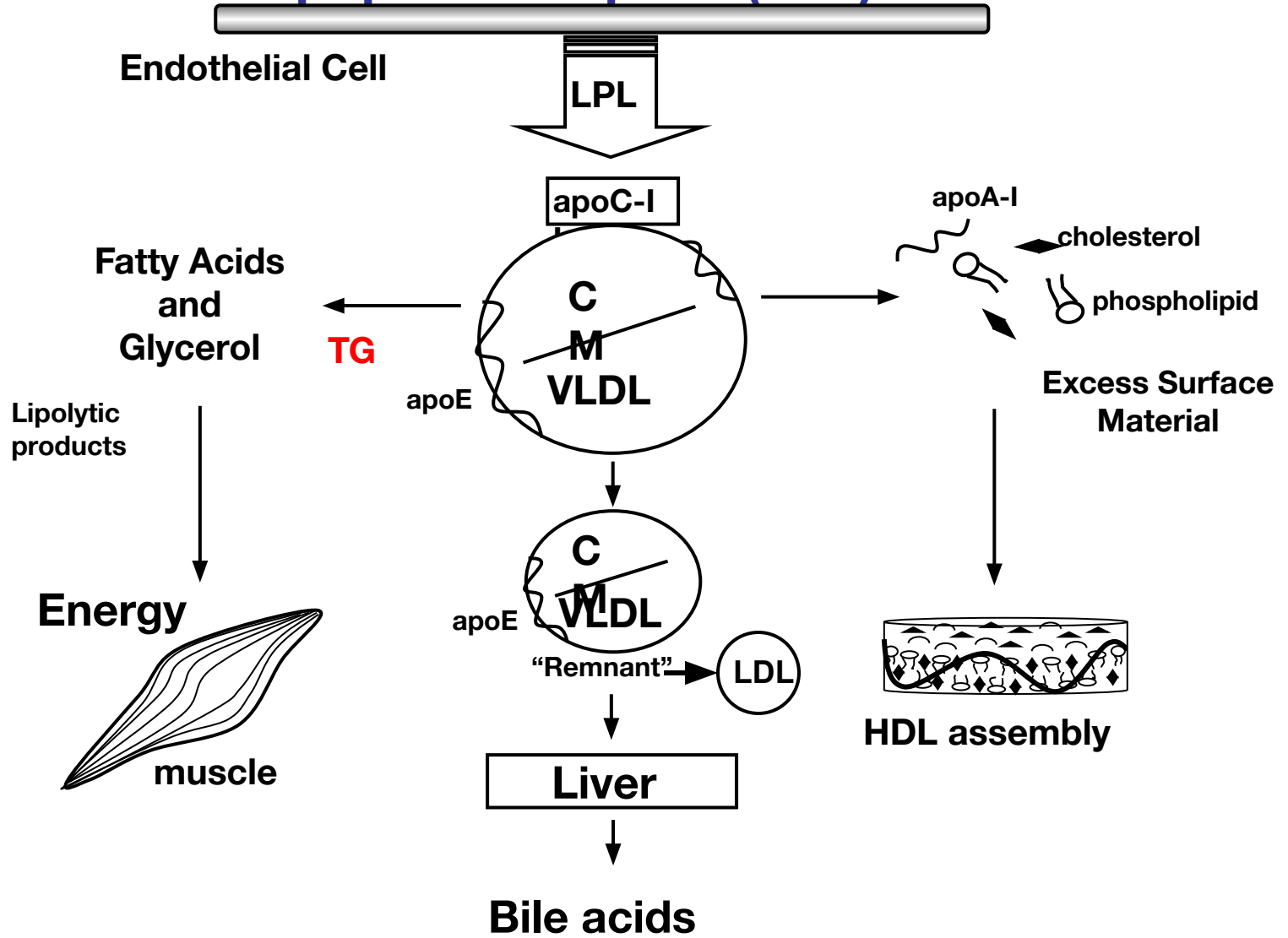
Hiperlipoproteinemie primară - tipul I

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





Lipoprotein Lipase (LPL)



TG = triglyceride

Hiperlipoproteinemie primară - tipul I

Hiperchilomicronemie (CH)

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

Hiperlipoproteinemie primară - tipul IIa

Creșterea colesterolului LDL.

Defect genetic al receptorului către LDL.

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

Hiperlipoproteinemie primară - tipul IIb

Hiperlipidemie combinată:

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

Hiperlipoproteinemie primară - tipul III

Dis- β -lipoproteinemia: afectarea conversiei VLDL în LDL și apariția lipoproteinelor anormale.

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

Hiperlipoproteinemie primară - tipul IV

Hiperlipidemie endogenă

Creșterea VLDL fără modificarea LDL, chilomicronilor și colesterolului.

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

Hiperlipoproteinemie primară - tipul V

Hiperlipidemie combinată:

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

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI COLESTEROLULUI.

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

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI COLESTEROLULUI.

Dereglarea utilizării colesterolului:

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

HIPERCOLESTEROLEMIA

A. Hipercolesteolemia cu lipoproteine nemodificate

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

HIPERCOLESTEROLEMIA

A. Hipercolesterolemia cu lipoproteine nemodificate

3. Instalarea cercului vicios:

hiperlipidemia --- saturația hepatocitelor cu colesterol
--- inhibiția sintezei receptorilor pentru LDL
--- retenția LDL în sânge ► **HIPERCOLESTEROLEMIE.**

4. Afecțiuni hepatice:

--- diminuarea captării din sânge a LDL
--- diminuarea sintezei acizilor biliari din colesterol

5. Afecțiuni renale:

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

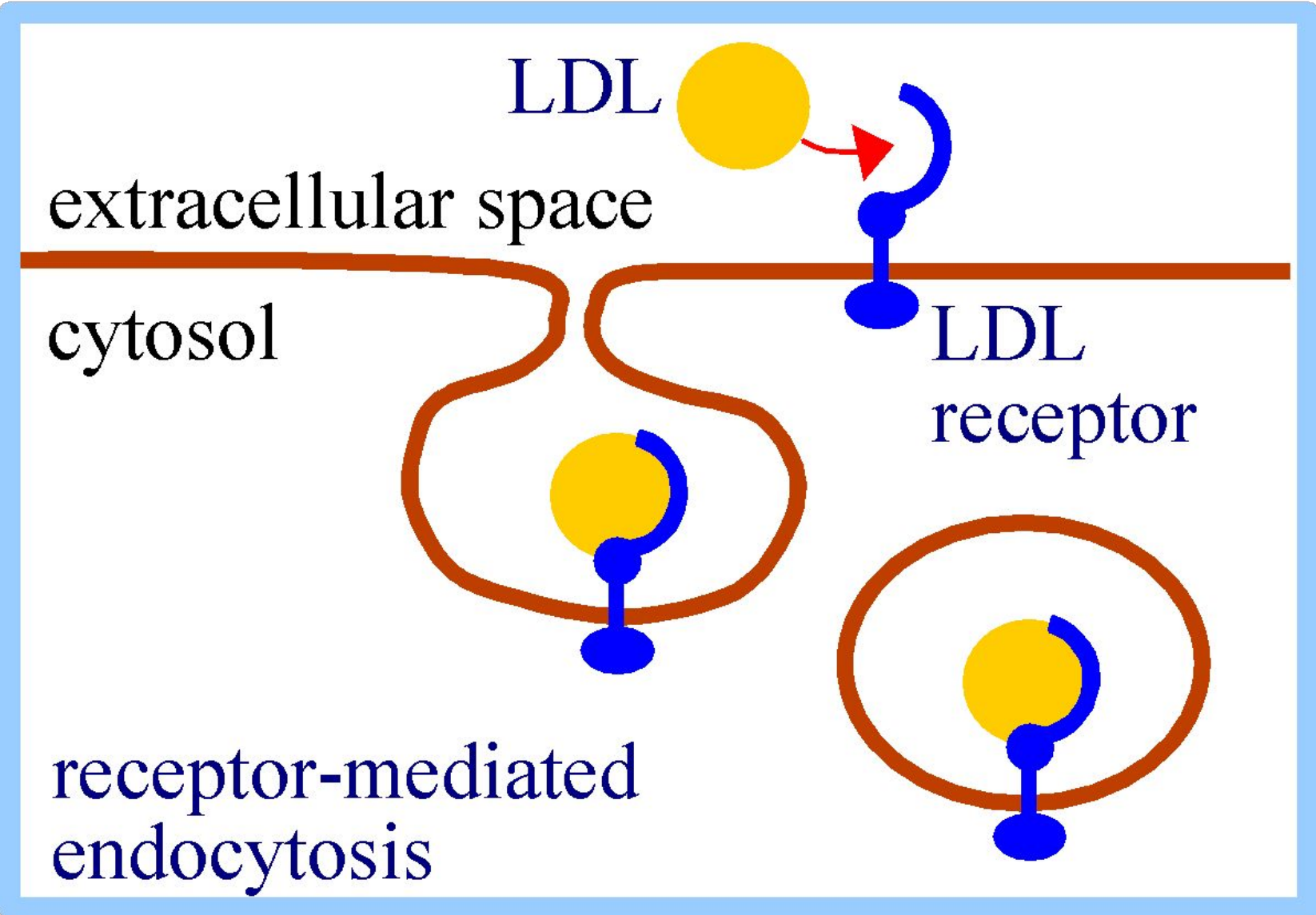
6. Modificarea receptorilor pentru apoB, apoE de pe hepatocite, endoteliocite:
mutații în genele receptorilor
(cromosomul 19);
peroxidarea receptorilor;
glicarea receptorilor;
acetilarea receptorilor

7. Procese autoimune:
autoanticorpi contra receptorilor
apoB și apoE.

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

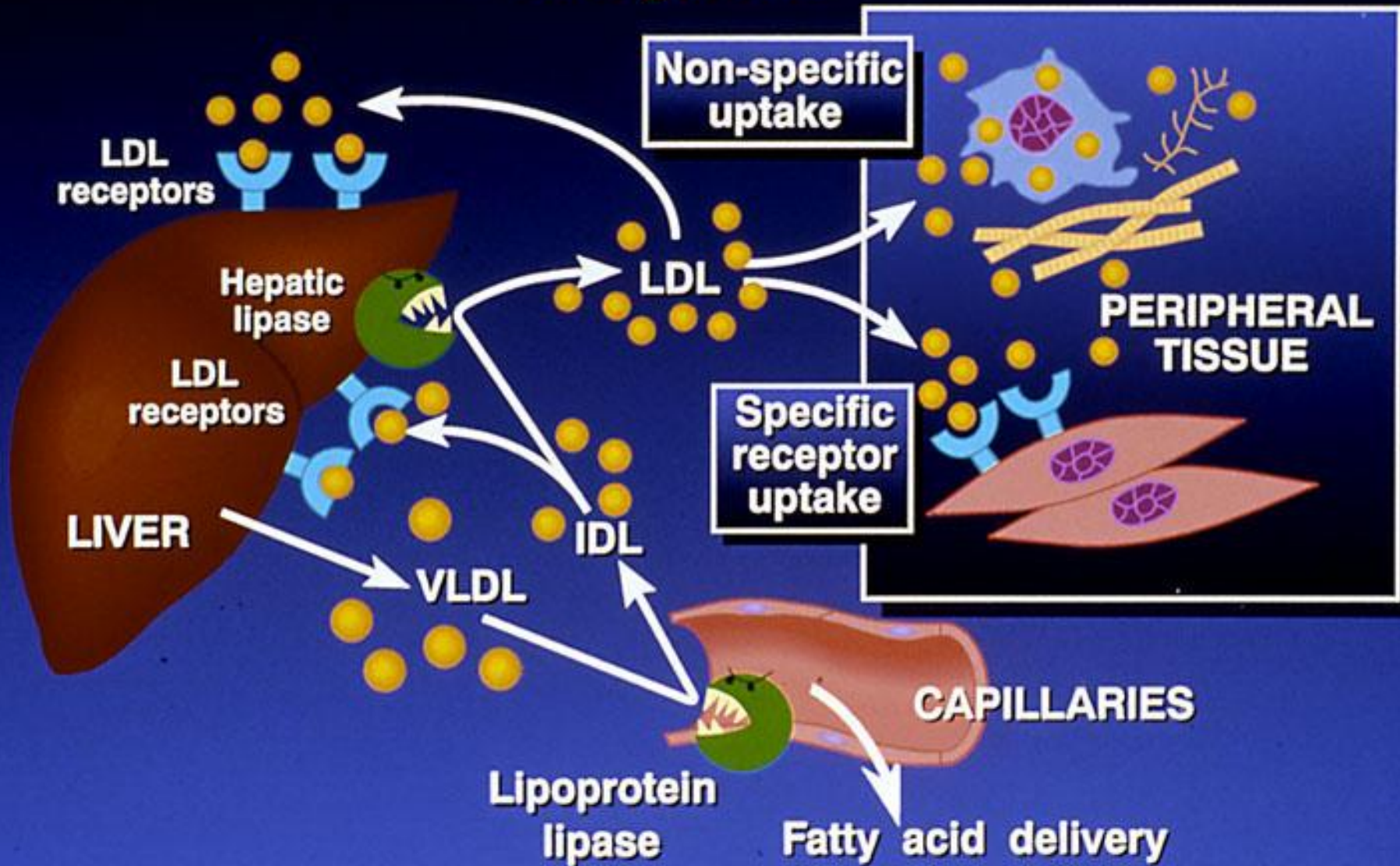
Din cauza afectării utilizării colesterolului de către celule se estimează elevarea lui în sânge și riscul concludent față de ateroscleroză.

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



LIPOPROTEIN PATHWAYS

Endogenous



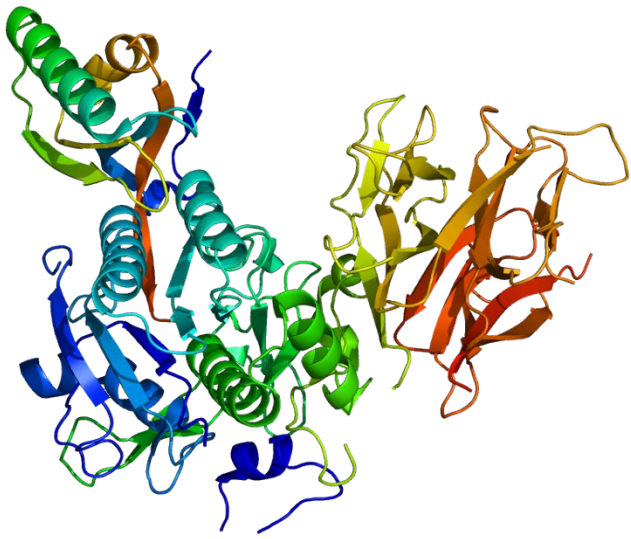
Mutația zero. ► Nu se expresează receptorul transmembranar.

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

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

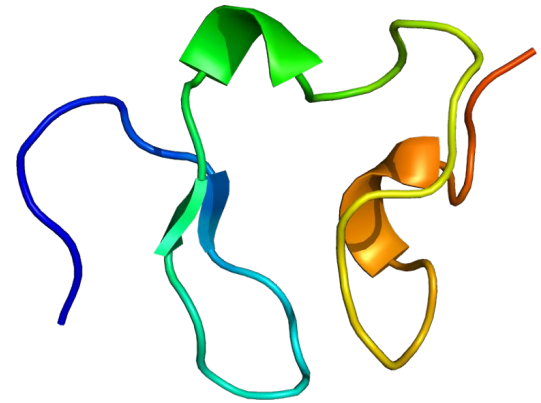
Defectul de internalizare a receptorului. ► Nu se realizează segregarea clatrinei.

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



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

→
Blocaj hepatic



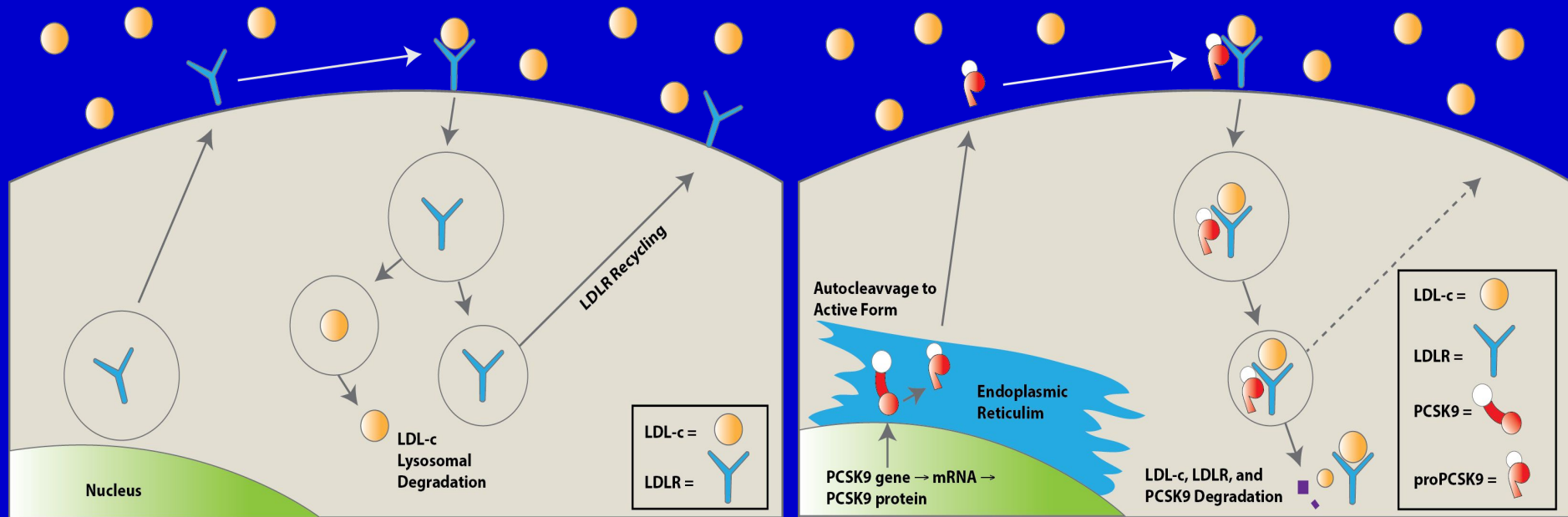
Receptorul LDL



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

PCSK9

LDL Receptor



- Evolocumab (AMG 145),

Un anticorp monoclonal specific contra PCSK9.

Reduce LDL-colesterolul cu până la 65%.

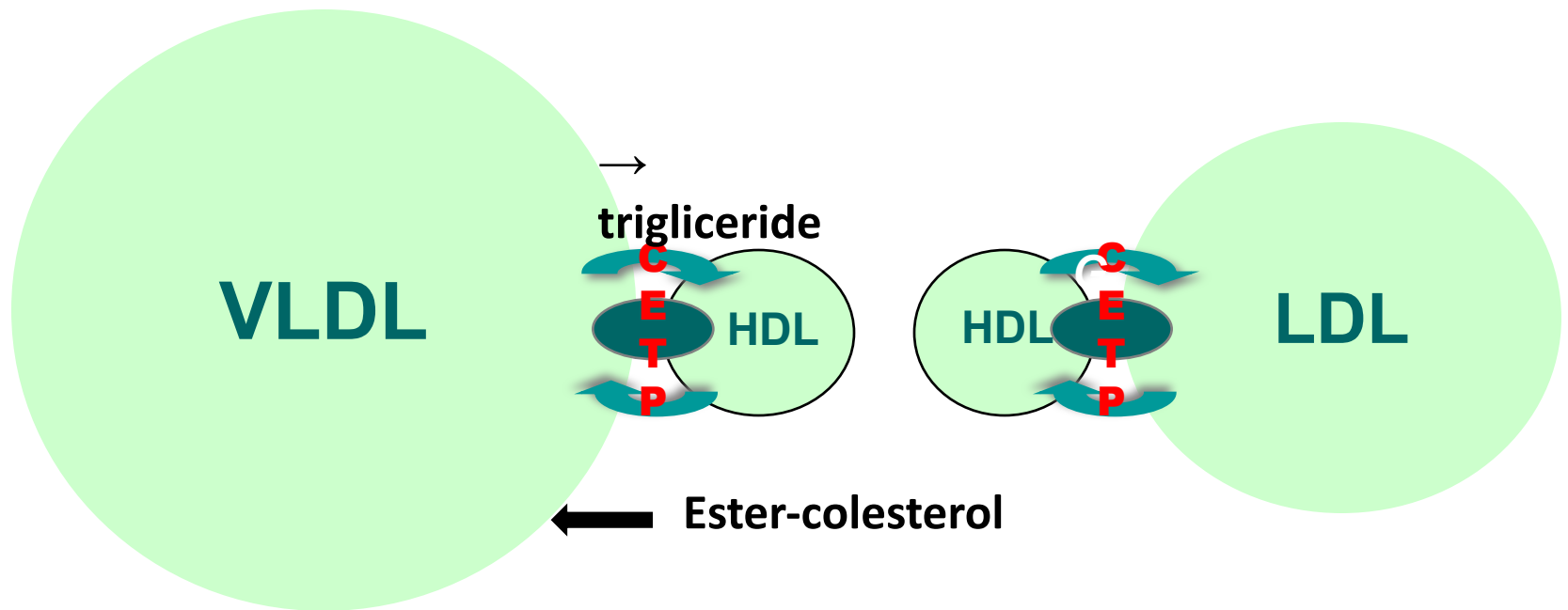
PATOGENIA ATEROMATOZEI

Factorii patogenetici principali:

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

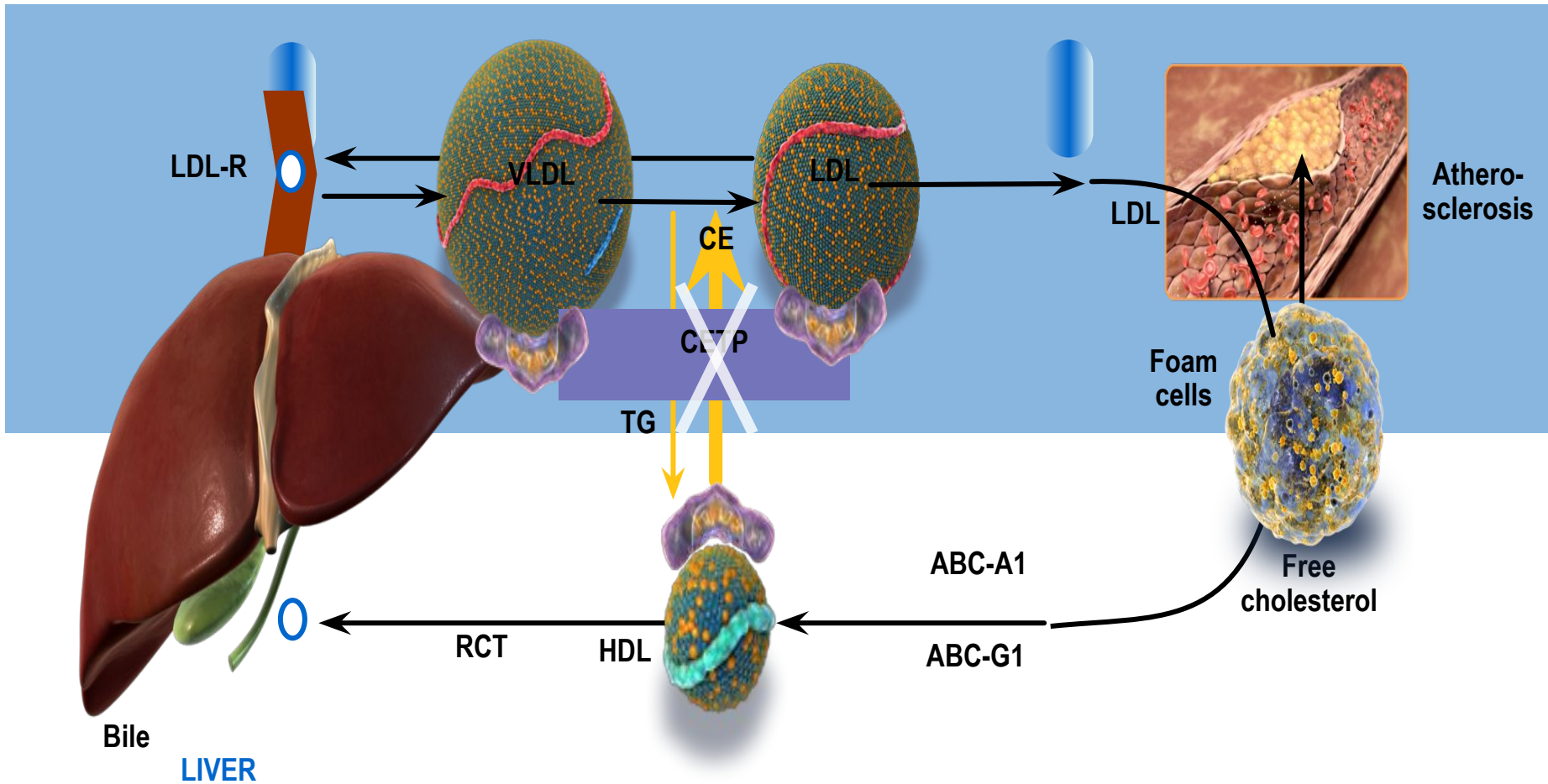
Colesterol ester transferaza

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



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

Rolul CETP în ateroscleroză



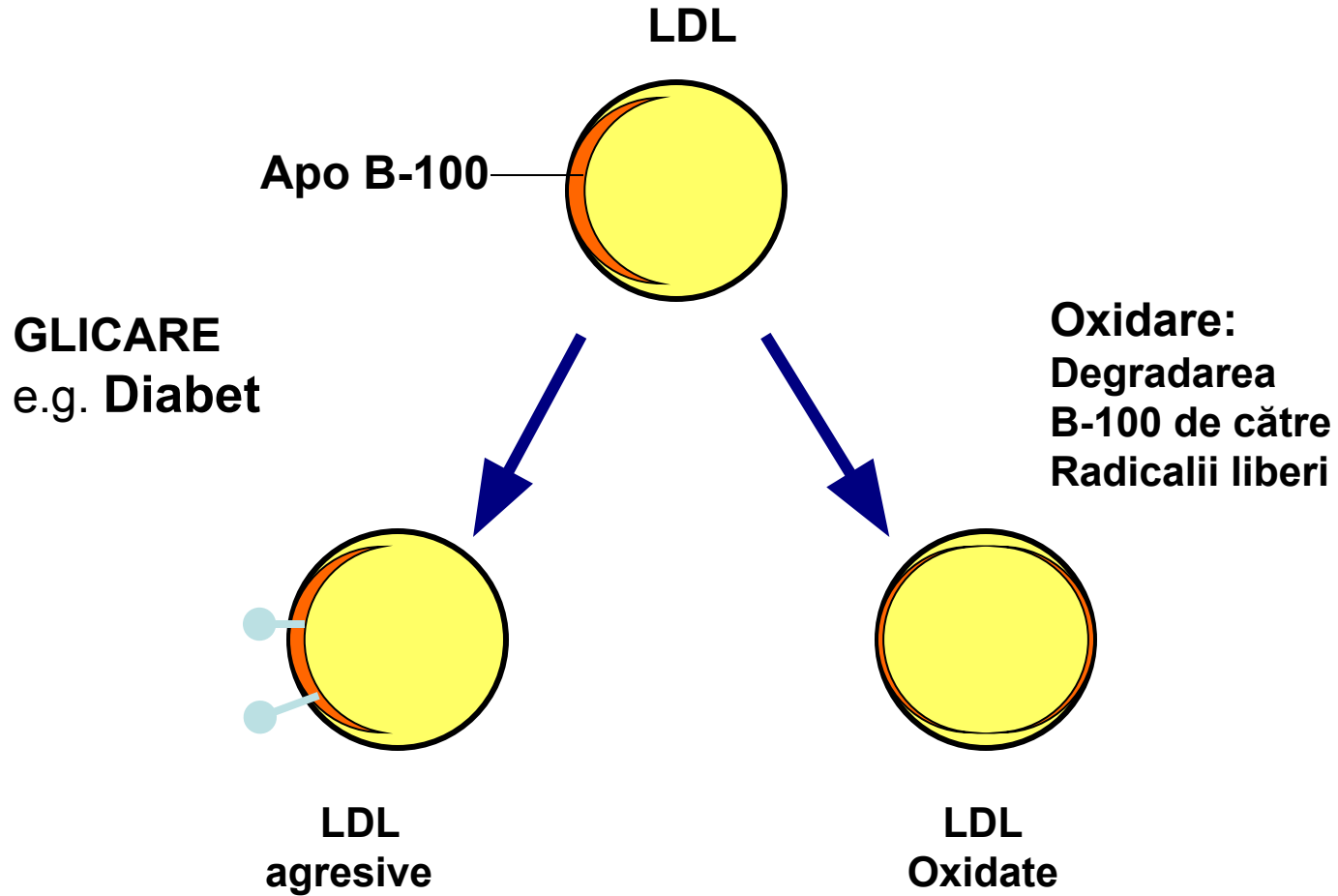
4 opțiuni de reducere a LDL-colesterolului bazate pe noime patogenetice

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

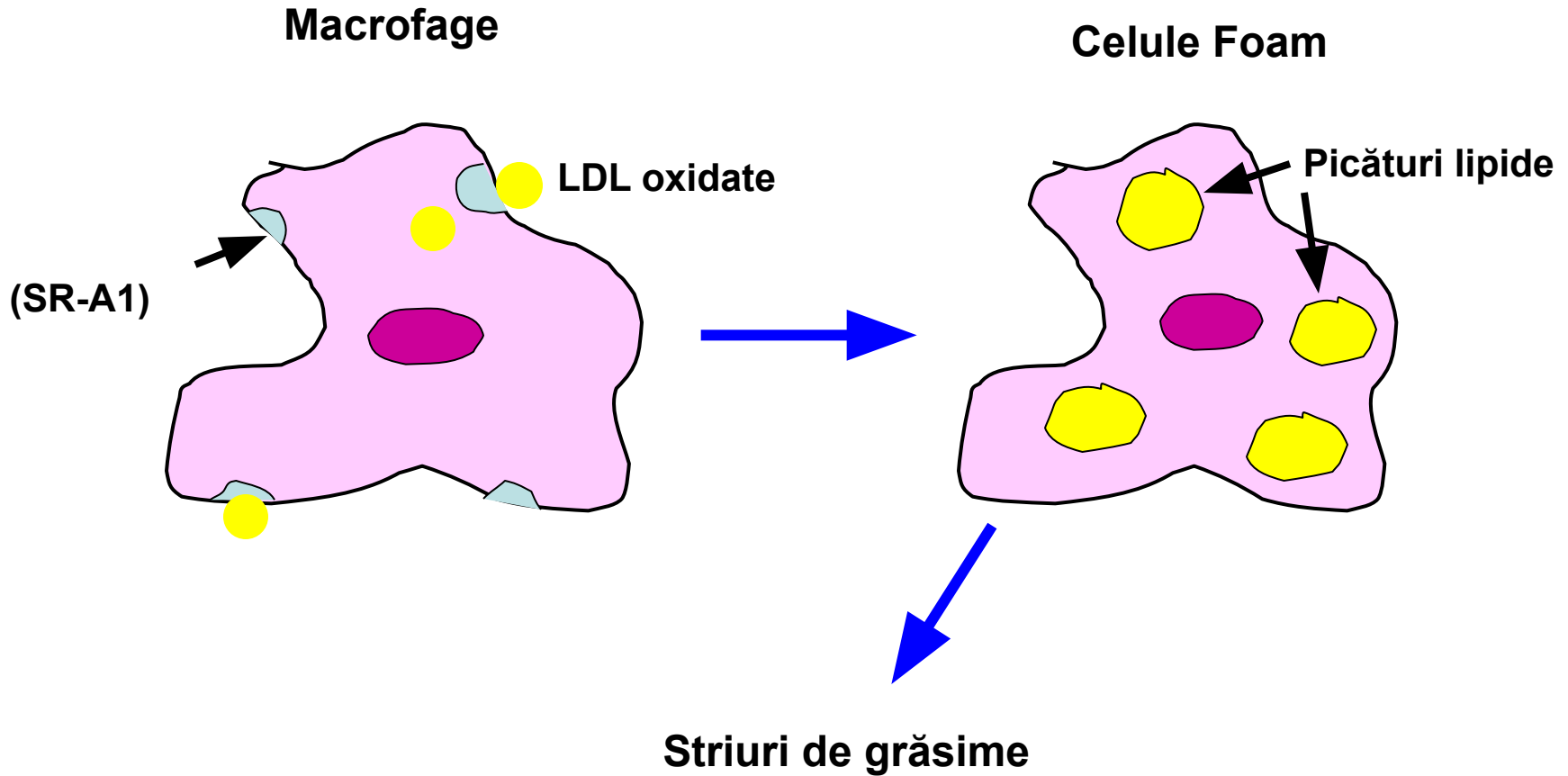
Metabolismul colesterolului în normocolesterolemie

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

Modificarea LDL



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



Cleveland Clinic



Concentrația excesivă de LDL în sânge:

ENDOTELIOCIT:

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

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

MONOCIT:

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

B. Hipercolesterolemia cu lipoproteine modificate

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

Modificările metabolismului mLDL

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

Rolul monocitelor îmbibate cu colesterol

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

Consecințele finale: formarea nucleului lipidic și capsulei ateromului

D. Rolul modificării endoteliului

Cauzele transportului transendotelial al LDL în intima vasculară:

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

IV. INFLAMAȚIA INTIMEI VASCULARE

Patogenia:

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

IV. INFLAMAȚIA INTIMEI VASCULARE

Patogenia:

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

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

Consecințele finale:

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

SCHEMA GENERALĂ A PATOGENIEI ATEROMATOZEI:

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

A T E R O M

PATODINAMICA GENERALĂ A ATEROSCLEROZEI:

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

PATODINAMICA GENERALĂ A ATEROSCLEROZEI:

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