



- primul volum extras (30-40 ml) reprezintă secreția nocturnă și în caz de:
 1. stenoza pilorică, ea este abundentă și conține resturi de alimente consumate cu două zile în urmă;
 2. anaciditate, suc gastric devenit alcalin favorizează creșterea lactobacililor, producători de acid lactic (r. Uffelmann).

3

Biochimia nutriției II

I. Explorarea secreției gastrice

- a) E necesară o pregătire în prealabil a bolnavului;
- înaintea probei (cu 24-48 ore) se suprimă consumarea medicamentelor (anticolinergice, antacide, sedative sau stimulatoare) ce ar altera secreția gastrică;
 - cu 10-14 ore (post-nocturn) înainte de a înghite sonda (Einhorn sau Foucher) bolnavul nu trebuie să utilizeze nici un fel de aliment;

2

- la interval de 60 min se aspiră din nou fracțiunea de suc gastric (un volum fiziologic între 40-60 ml), care conține acid clorhidric 1,5-4 mmol/l, ca debit de bază de acid/oră (DAB);
- DAB = Volumul (ml) x Concentrația ionilor de H⁺ (mEq/1000). Ultima se determină prin titrare cu NaOH 0,1N sau electrometric.

4

- Secreția stimulată se apreciază prin testul cu histamină (0,025 mg/kg corp) care stimulează 80% din celulele parietale ale glandelor fundice);
- în prealabil se administrează (cu 30 min) preparate antihistaminice pentru protejarea bolnavului de efecte nedorite ale histaminei (cefalee, grețuri, scăderea tensiunii arteriale).
- se recoltează 4 probe de suc gastric la intervale de 15 min. Volumul și concentrația de HCl atinge maximumul după 30-45 minute;

5

- Se calculează debitul de acid maximal posthistaminic după formula:
- $DAM = \text{Volumul (ml)} \times \text{Concentrația H}^+ \text{ (mEq/l)}$
- Volumul sumar este de 140-160 ml/oră (DOH) avînd limitele DAM (DAS) între 12-20 mmol/l.
- Valoarea raportului DAB/DAM în condiții fiziologice este între 0,2-0,4.

6

- c) DAM este dependent de natura stimulării (histamină, gastrină, insulină, pentagastrină)
- pentagastrina se administrează i.m. sau s.c. în doză de 6 mg/kgcorp și DAM este de 12-35 mmol/l;
 - insulina se administrează i.v. în doză de 24/10kg/corp cu scăderea glucozei în sânge la 50mg%;

7

- se controlează glicemia la 30, 60, 90 minute și se extrag 8 fracții de suc gastric timp de 2 ore;
 - testul este pozitiv cînd se constată creșterea cu 20 mmol/l a secreției acide stimulate, dacă cea bazală a fost egală cu zero;
 - unii savanți utilizează testul supramaximal cu histamină-calcium (clorură de calcium 15 mg/kg corp), răspunsul este superior celorlalte teste și e utilizat la diagnosticarea aclorhidriei;
- d)

8

II. Afecțiunile stomacului explorari de laborator

- gastrita acută – se caracterizează prin prezența multiplelor neutrofile localizate intraepitelial;
- gastrita cronică – limfocite imunocompetente și plasmocite (IgG, IgM, IgA);
- se depistează H. pylori prin testul rapid cu urează;
- în ser sunt prezenți anticorpii H.pylori.
- gastrita atrofică – prezintă aclorhidrie refractară la histamină (DAB și DAM egale cu zero);
- pepsinogen scăzut;
- sindrom anemic;
- deficit de Vit. B₁₂.

9

Ulcer gastric (și duodenal)

- primar pentru diagnostic se utilizează examenul endoscopic și radiologic;
- valorile DAB ($\approx 2-2,5$) și DAM ($< 20-25,0$) cu $DAB/DAM < 0,1$ este caracteristic pentru ulcer gastric;
- pentru ulcerul duodenal valorile sus descrise sunt mărite aproximativ de 2 ori (DAB $\approx 6,5$) și (DAM $\approx 32-42$);
- un rol important se oferă diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori:

10

- ✓ determinare anticorpilor HP prin testul ELISA;
- ✓ testul rapid cu urează se efectuează pe fragmentul de biopsie;
- ✓ aprecierea culturii germenului se face prin incubarea fragmentului biptic într-un mediu special. Testul se utilizează pentru determinarea sensibilității la antibiotice;
- ✓ prin examenul histopatologic prin colorații specifice se evidențiază și HP.
- În UD (ulcer duodenal) la 50% dintre bolnavi se depistează hiperpepsinogenemie.

11

Carcinomul gastric – analiza sucului gastric nu prezintă valoare diagnostică, dar se cunoaște că este prezentă anaclorhidria și apare acidul lactic (și butiric) ca elemente patologice.

- anemie feriprivă;
- sângeri oculte în fecale la 80% din pacienți;
- VSH crescut;
- hipoalbuminemie;
- IgG majorat;
- hiperfibrinogenemie.

12

Sindromul Zollinger-Ellison

- DAB peste 10-15 ajungîng pînă la 100 mmol/l;
- Raportul DAB/DAM mai mare de 0,6;
- Gastrinemia peste 200 ng/l, dar ajunge și valori peste 1000 ng/l.

13

III. În practica medicală explorarea funcțională hepatică se referă la recunoașterea sindroamelor proprii patologiei hepatocitelor:

A. Sindromul de necroză celulară (hepatocitoliza).

1. majorarea nivelului seric al enzimelor hepatice, ca consecință a creșterii permeabilității sau a distrucției hepatocitelor:
 - transaminazele: GPT (glutamic-piruvic transaminaze) și GOT (glutamic-oxalilacetic transaminază).

14

- Valorile crescute apar în hepatita acută, înaintea apariției icterului. Valorile ușor crescute (sub 300 U/l) se întâlnesc în toate formele de ciroză hepatică, tumori, hepatite cronice persistente, dar și în colestaza intra- și extrahepatică. Modificarea coeficientului De Ritis (normal egal 1,33) (GOT/GPT).
- organospecifice: histidaza, urocanaza, SDH (sorbitoldehidrogenaza), OCT (ornitil-carbamoil transferaza), arginaza, guanaza, F-1-G aldolaza;
- izocitrat dehidrogenaza total crește vădit;

15

- lactatdehidrogenaza totală și izoenzimele. LDH₅, LDH₄ - creșterile valorilor sunt mai precoce și mai sensibile decât a GPT în afecțiunile hepatice;
 - glutamat dehidrogenaza – indicator al afecțiunilor mitocondriilor celulelor (GDH) ;
2. Evaluarea nivelului sideremiei, cupremiei, vit. B₁₂ (cresc semnificativ) ;
 3. Aminoacidemia și aminoaciduria – cantități mari de cisteină, tirozină, prolină, leucină;
 4. Nivelul glucozei sanguine poate să scadă.

16

Examenul de laborator al sindromului hepatopriv (insuficiență celulară):

1. Teste care explorează rolul ficatului în metabolismul proteic:
 - proteinemia totală, albuminemia, pseudocolinesteraza serică;
 - factorii coagulării (nivelul seric) sintetizați de hepatocite: fibrinogenul (I), proaccelerina (V), proconvertina (VII), factorul Christmas (IX), factorul Stuart-Prowes (X);
 - gradul de alterare a complexului protrombinic (II, VII, IX, X) prin aprecierea timpului Quick;

17

2. Testele ce determină rolul ficatului în metabolismul lipidic:
 - colesterolul liber, total și esterificat.
3. Nivelul glucozei și testul de toleranță la glucoză (metabolismul glucidic).
4. Evaluarea funcției antitoxice și de epurare:
 - testul sintezei acidului hipuric;
 - clearance-urile hepatice: a) la bromsulfonftaleină (BSP) și altele (antipirină, galactoză, aminoazi).

18

Investigații specifice sindromului excretobiliar

- a. determinarea în sânge a bilirubinei totale, directe (conjugate), indirecte.
 - testelor de labilitate coloido-plasmatică;
 - enzimelor – fosfataza alcalină cu izoenzimele sale, LAP – leucinaminopeptidaza, 5' – nucleotidaza;
 - γ -glutamyltranspeptidaza, GOT, GPT și GDH cu aprecierea raportului lui Schmidt:
GOT + GPT/ GDH.

19

- b. În urină: bilirubinei conjugate, urobilinogenului, urobilinei.
- c. În fecale: determinarea stercobilinogenului.
 - La efectuarea tubajului duodenal se vor supune cercetării eșantioanele de bilă la prezența: cristalelor de colesterol, bilirubinatului de calciu, celulelor epiteliale și neoplazice, elementelor figurate din sânge, prezența parazitozilor (Lambliia).

20

Explorarea sindromului inflamator

1. Proteinograma depistează o disproteinemie cu scăderea fracției albuminelor și creșterea β - și γ - globulinelor.
2. Imunoelectroforetic se apreciază creșterea în procesele acute a IgM și în cele cronice IgA.
3. Este majorată viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH).

21

- În funcție de maladia concretă suspectată se adaugă celelalte investigații de evaluare a gradului de disfuncție a ficatului pentru depistarea etiologiei și patogeniei bolii (antigenii specifici, evidențierea anticorpilor specifici antigenilor etc.). Ultimele investigații sunt utile în stabilirea pronosticului bolii.

22

IV. Explorarea funcțională a pancreasului exocrin

- Dereglările respective ale pancreasului pot fi caracterizate printr-un sindrom hipersecretant, fie printr-o hiposecreție, cu sau fără modificări calitative de compoziție a secreției însoțite de sau nu consecințe asupra digestiei și absorbției intestinale. Explorarea funcțională se poate efectua prin metode directe sau indirecte.

23

- a. Explorarea prin metode directe presupune:
1. Efectuarea tubajului duodenal utilizând sonda cu dublu lumen, introdusă sub control radiologic.
 - se efectuează examenul sucului pancreatic recoltat sub aspectul:
 - evaluării debitului orar (30 ml/l)
 - concentrației și debitului bicarbonaților secretați (25-145 μ mol/l);
 - dozarea debitului și concentrației enzimatică pentru amilază, tripsină, lipază.

24

- Cercetarea se realizează pe eșantioane de suc pancreatic reprezentând secreția bazală spontană sau pe cele recoltate post-stimulare cu ajutorul secretinei sau a colecistokininei.

25

2. Dozarea enzimelor pancreatice în sânge și urină are o valoare deosebită în pancreatitele acute și în alte procese pancreatice.
 - amilazemia (normal între 8-32 unități) în pancreatite majorate de 5-10 ori mai mari;
 - lipaza serică – o probă mai sensibilă și o specificitate mai mare;
 - tripsinemia, elastazemia.

26

b. Metodele indirecte explorează consecințele insuficienței pancreasului asupra digestiei intestinale

- examenul coprologic, microscopic și clinic al fecalelor (grăsimile, azotul proteic);
- testul toleranței la amidon (100 mg amidon dizolvat în 150 ml apă). Se determină glicemia de bază și peste 30 min timp de 3 ore. La persoanele sănătoase se constată o hiperglicemie, iar la cei cu insuficiență pancreatică valorile glucozei sunt normale;

27

- proba hiperglicemiei provocate, pozitivă în 60% cazuri și confirmă dereglări ale pancreasului endocrin (cancerul pancreatic).
- c. În următoarea etapă (fiind confirmată perturbarea funcției secretorie pancreatice) spectrul investigațiilor se lărgeste pentru identificarea contextului suferinței pancreatice.

28

În pancreatita acută:

1. Amilaza serică crește de câteva ori (3-4). Gradul creșterii nu corelează cu severitatea bolii; se menține majorat 24-72 ore de la debutul durerii și se normalizează în 3-7 zile.
2. Amilaza urinară rămâne la valori majore și după ce amilazemia revine la normal. În afecțiune se depistează izoamilaza P.
3. Lipaza serică crește paralel cu amilaza, dar se menține la nivel înalt și după ce amilaza s-a normalizat. E mai specifică decât amilaza.

29

4. Se instalează și o hiperglicemie tranzitorie cu hipoinsulinism și eliberare de catecholamine și glucocorticoizi.
5. După 3-4 zile se poate instala și o hipocalcemie, ce poate genera tetanie.
6. La o obstrucție a căilor biliare poate fi majorată bilirubina directă în ser și urină, care e asociată cu creșterea fosfatazei alcaline serice.

30

7. Valori majore ale GPT și LDH sugerează un pronostic nefavorabil.
8. Pot fi depistate și valori moderate ale GOT și γ -GT.
9. Se depistează o leucocitoză frecventă (12.000 – 20.000 l/mm³) și o creștere a hematocritului la 50-55%.
10. Se apreciază (după necesitate) și activitatea tripsinei în sânge.

31

În pancreatitele cronice:

1. Amilaza și lipaza serică cresc numai în atacurile dureroase de la începutul bolii. La reducerea țesutului exocrin valorile revin la normal.
2. Scade tripsinogenul seric.
3. Este scăzut testul de toleranță la glucoză.
4. În prezența colestazei crește bilirubina directă și fosfataza alcalină.
5. Scade polipeptidul pancreatic în ser.

32

6. Testul la seretină rămâne normal până când se pierde 70% din funcția exocrină a pancreasului. La test scade concentrația HCO_3^- , cu volumul normal.
7. Testul la colecistokinină: sub $90 \mu\text{mol/l}$, iar în stadiile avansate sub $60 \mu\text{mol/l}$. Scade debitul de HCO_3^- și enzimele pancreatice.
8. Cresc grăsimile din fecale (7 g/24h).
9. Azotul proteic majorat în fecale (2,5 g/24 h).

33

În cancerul pancreatic:

1. Anemie, leucocitoză, trombocitoză, VSH crescut;
2. Amilaza și lipaza serică majorate;
3. Sunt mărite valorile fosfatazei alcaline, leuciaminopeptidaza;
4. Hiperglicemie;
5. Bilirubinemia majorată;
6. Marcherii tumorali pozitivi; ACE (antigen carcinoembrionar); $\alpha 1$ – fetoproteina, CA-19-9;
7. Utilizarea tehnicii imagistice.

34

Căi metabolice active în perioadele post-prandiale

- Pornind de la substanțele nutritive din alimente organismul sintetizează rezervele care vor fi utilizate în perioadele dintre mese.
- Glucidele alimentare sunt degradate până la glucoză, care este eliberată în circulație. Stocarea glucozei sub formă de glicogen reprezintă glicogenogeneza. Aceasta are loc în principal în ficat și în țesutul muscular.

35

- Când posibilitățile de stocare a glucozei sub formă de glicogen sunt saturate, ficatul transformă glucoza, prin intermediul acetil-CoA, în acizi grași, care sunt stocați sub formă de trigliceride în țesutul adipos.
- În cursul digestiei intestinale proteinele alimentare sunt descompuse până la aminoacizii componenți.
- Sângele distribuie aminoacizii spre toate țesuturile, unde vor fi utilizați pentru reînnoirea continuă a proteinelor celulare și tisulare. Țesutul muscular captează cea mai mare parte din acești aminoacizi, constituind astfel rezerva de aminoacizi a organismului.

36

■ Ficatul participă, de asemenea, la sinteza proteinelor, în special la biosinteza unor proteine plasmatiche. Dar rolul său principal constă în captarea și degradarea surplusului de aminoacizi existenți în circulație, prin următoarele procese:

- ❖ Conversia amoniacului rezultat din grupările azotate în uree.
- ❖ Catabolismul lanțurilor de atomi de carbon, în vederea sintezei de glucoză, corpi cetonici, acizi grași sau intermediari ai ciclului Krebs, în scopul producerii de energie.

37

■ Creșterea nivelului plasmatic al glucozei, provenită din absorbția intestinală, declanșează secreția pancreatică de insulină. Declanșează secreția de insulină și creșterea nivelului chilomicronilor aminoacizilor proveniți din digestia și absorbția alimentelor.

■ Ajunsă în circulație, insulina este captată de celulele prevăzute cu receptori specifici, localizate în ficat, mușchiul scheletic și țesutul adipos. Fiind un hormon peptidic, insulina nu poate străbate direct membranele celulare, efectele sale intracelulare fiind mediate de enzimele și proteinele atașate receptorului specific.

38

■ *Insulina exercită următoarele efecte asupra reglării metabolismului intermediar:*

- este singurul hormon hipoglicemiant, intervenind în:
 - facilitarea transportului intracelular al glucozei, prin activarea transportorilor GLUT, cu repartiție și reglare diferențiată în funcție de natura țesutului unde sunt distribuiți..
 - activarea catabolismului intracelular al glucozei.
 - activarea glicogenogenezei și a transformării glucozei în acetil-CoA, în vederea biosintezei acizilor grași.

39

■ este un important reglator al homeostaziei lipidice, favorizând biosinteza acizilor grași și stocarea acestora sub formă de trigliceride în țesutul adipos.

■ este un activator al transportului intracelular și al catabolismului aminoacizilor

40

- Receptorul pentru insulină este un tetramer format din 4 subunități, identice două câte două și unite între ele prin punți disulfidice:
- subunitățile α sunt dispuse extracelular și conțin situsul de legare a insulinei.
- subunitățile β sunt dispuse transmembranar și intracelular.

41

- Receptorul este în același timp o proteină cu activitate *tirozin kinazică*, domeniul intracelular al subunităților β fiind fosforilat la nivelul resturilor de tirozină, ca urmare a legării insulinei.
- Această auto-fosforilare conduce la activarea receptorului, imediat după legarea insulinei și în prezența ATP ca donator de energie și fosfat.

42

- Receptorul fosforilat inițiază o cascadă de reacții intracelulare care constituie transducția semnalului până la nivelul efectorilor celulari specifici:
- receptorul fosforilat exercită o activitate kinazică asupra IRS-1, primul substrat al receptorului pentru insulină (Insulin-Receptor-Substrate 1), care este activat prin fosforilare și transformat în IRS-1-P.

43

- la rândul său, IRS-1-P fosforilează o *protein-kinază*, care declanșează o cascadă de fosforilări asupra altor *protein-kinaze* citoplasmatic; această succesiune de fosforilări are ca scop amplificarea semnalului hormonal, deoarece fiecare moleculă activată acționează asupra mai multor molecule-țintă, pe care le activează la rândul său.
- ultima fosforilare activează *protein-fosfatazele* specifice care hidrolizează formele inactive, fosforilate ale unor enzime, eliberând formele active, defosforilate.

44

➤ Proteinele defosforilate și activate prin acțiunea insulinei sunt:

- ❑ *glicogen-sintetaza*, care asigură utilizarea glucozei pentru formarea glicogenului, concomitent cu inhibarea *glicogen-fosforilazei*.
- ❑ *piruvat-kinaza*, care asigură conversia fosfo-enolpiruvatului în piruvat (ultima reacție a glicolizei citoplasmatic).

45

- ❑ complexul multienzimatic al *piruvat-dehidrogenazei*, care permite conversia ireversibilă a piruvatului în acetil-CoA.
- ❑ *acetil-CoA-carboxilaza*, necesară pentru inițierea biosintezei acizilor grași.
- ❑ *HMG-CoA-reductaza*, necesară pentru biosinteza colesterolului.

46

- enzimele activate intervin ca enzime cheie în reglarea unor căi metabolice majore.
- efectele insulinei în interiorul nucleului constau în activarea unor factori de transcriere, care induc exprimarea genelor ce codifică transportori sau enzime cheie în reglarea metabolismului.

47

- Genele a căror exprimare este indusă de către insulină codifică următoarele proteine:
 - transportorii pentru glucoză, GLUT 4.
 - *glucokinaza*, care transformă glucoza în glucozo-6-fosfat, forma activă din punct de vedere metabolic.
 - *piruvat-kinaza* și *fosfo-fructo-kinaza I*, enzime allosterice esențiale în reglarea glicolizei.
 - *lipoprotein-lipaza*, enzimă cheie în reglarea metabolismului lipidic.

48

- Reglarea secreției de insulină constă în modificarea numărului de receptori membranari specifici, sub acțiunea creșterii nivelului de insulină.
- Astfel, insulina este principalul reglator al numărului de receptori celulari.
- Această autoreglare negativă se face prin scăderea duratei de viață a receptorilor, ca urmare a intensificării degradării acestor proteine.

49

- Perioadele postprandiale, caracterizate prin creșterea raportului insulină/glucagon, sunt marcate de utilizarea intensă a glucozei la nivelul țesuturilor în sinteza acetil-CoA și regenerarea ATP.
- Insulinorezistența periferică constituie un sindrom biochimic caracterizat prin creșterea marcantă a sintezei de insulină (hiperinsulinism), în ciuda unui nivel normal al glicemiei.

50

- Acest fapt se datorează unor mutații ale genei care codifică receptorul pentru insulină, realizând imposibilitatea transmiterii intracelulare a mesajului hormonal.
- În această categorie de afecțiuni se descriu diverse boli ereditare, cum ar fi diabetul lipoatrophic infantil, anumite forme de obezitate, sindromul Donohue (dismorfism facial, cașexie, retard mental, hipotrofie staturală) sau diverse tulburări endocrine.

51

- Mutațiile descrise la nivelul genei pentru insulină se manifestă prin insulinorezistență în măsura în care este afectată recunoașterea insulinei de către receptorul său specific. O mutație la nivelul situsului de scindare a precursorului insulinei generează creșterea marcată a proinsulinei în circulație, în detrimentul insulinei active.

52

- Diabetul zaharat constituie o afecțiune metabolică și endocrină manifestată prin hiperglicemie persistentă (valori mai mari de 125 g/dl sau 7 mmol/l), asociată în timp cu complicații acute (cetoacidoza diabetică, coma diabetică) sau cronice (angiopatia diabetică, retinopatia diabetică, nefropatia diabetică, neuropatia diabetică).

53

Se descriu mai multe tipuri de diabet zaharat:

- ❖ diabetul insulinodependent (tipul 1) este cauzat de deficitul insulinei, consecutiv unor mecanisme autoimune (prezența anticorpilor anti-celule B ale insulelor Langerhans); boala debutează timpuriu și se manifestă prin deficitul total al insulinei, concomitent cu degenerarea marcată a celulelor B pancreatice.

54

- ❖ diabetul non-insulinodependent (tipul 2) este o afecțiune multifactorială, relativ frecventă (2-4% în populația generală și 90% din cazurile de diabet zaharat); boala este cauzată de deficitul de insulină, asociat frecvent cu obezitate, insulinorezistență periferică și perturbarea metabolismului lipidic.

55

- ❖ diabetul de tip MODY-2 (maturity onset diabetes of the young) este o afecțiune ereditară monogenică, provocată de deficitul *glucokinazei*; ca urmare, se observă diminuarea glicolizei și a glicogenogenezei în ficat, ceea ce determină activarea reacțională a gluconeogenezei.
- ❖ diabetul zaharat secundar se descrie în pancreatitele cronice sau alte afecțiuni care lezează integritatea funcțională a pancreasului.

56

- ❖ diabetul secundar excesului de hormoni hiperglicemianți se întâlnește în bolile endocrine caracterizate prin hipersecreția de catecolamine (feocromocitom), cortisol (sindromul Cushing) sau somatotrop (gigantism, acromegalie); aceste sindroame sunt însoțite de insulinorezistență periferică.
- ❖ diabetul gestațional debutează pe parcursul sarcinii și poate evolua spre instalarea diabetului zaharat, cu reducerea toleranței la glucoză sau restabilirea homeostaziei glucidice anterioare.

57

- Rezervele constituite în perioadele post-prandiale sunt utilizate în perioadele dintre mese pentru eliberarea energiei și pentru sinteza compușilor necesari funcțiilor vitale. Pe măsură ce scade nivelul plasmatic al substanțelor nutritive provenite din absorbția intestinală, are loc tranziția treptată a metabolismului cu predominanța proceselor de catabolism.

58

- Pancreasul răspunde la modificările nivelului plasmatic al substanțelor nutritive prin reducerea secreției de insulină, concomitent cu amplificarea secreției de glucagon. Astfel, perioadele interalimentare sunt caracterizate prin scăderea raportului insulină/glucagon.
- Sub acțiunea glucagonului are loc mobilizarea rezervelor energetice din ficat (glicogenoliza) și țesutul adipos (trigliceridele), care suplinesc lipsa aportului alimentar. În perioadele interalimentare prelungite (peste 12 ore) intervin și alte procese de catabolism (proteoliza musculară).

59

- Activarea unor căi metabolice specifice pentru perioadele interalimentare – gluconeogeneza, cetogeneza – are loc prin diminuarea nivelului unor metaboliți care funcționau ca activatori ai proceselor inverse: fructozo-2,6-difosfatul, activator al glicolizei sau malonil-CoA, activator al biosintezei acizilor grași.

60

Căi metabolice active în perioadele interalimentare

- Glicogenoliza și gluconeogeneza
- ✓ De îndată ce aportul alimentar de glucoză diminuează, ficatul degradează glicogenul, prin procesul de glicogenoliză, rezultând glucoză pe care o eliberează în circulația sanguină.
- ✓ Acest aport de glucoză de origine hepatică este strict necesar pentru funcționarea celulelor glicodependente, de exemplu, eritrocitele.

61

- ✓ Rezervele hepatice de glicogen fiind limitate, iar glicogenul muscular nefiind disponibil pentru eliberarea glucozei în circulație, aportul constant de glucoză este realizat prin inițierea gluconeogenezei hepatice, care constă în sinteza de glucoză pe baza unor substanțe neglucidice.

62

■ Lipoliza adipocitară

- ✓ Trigliceridele constituie cea mai importantă rezervă energetică a organismului, dar acizii grași componenți nu pot fi transformați în glucoză.
- ✓ Acizii grași vor fi utilizați de către țesuturi pentru sinteza ATP și vor fi transformați în corpi cetonici la nivelul ficatului.

63

- Etapele parcurse sunt următoarele:
- trigliceridele din țesutul adipos eliberează acizi grași în circulație .
- ficatul captează acizii grași, pe care îi oxidează până la acetil-CoA, și efectuează sinteza corpilor cetonici.
- corpii cetonici sunt eliberați în sânge și utilizați de numeroase țesuturi, cum ar fi țesutul muscular sau creierul, ca substrat energetic.
- Alte țesuturi captează direct acizii grași, pe care îi oxidează în scop energetic.

64

- Proteoliza

- ✓ Mușchiul scheletic reprezintă cea mai importantă rezervă de proteine, fiind implicat rezerva principală de aminoacizi, utilizați pentru sinteza prioritară a unor proteine sau pentru producerea de glucoză și de corpi cetonici în perioadele de inaniție prelungită.

65

- Etapele parcurse sunt următoarele:
 - proteinele musculare eliberează în circulație aminoacizii componenți.
 - ficatul captează aminoacizii pe care îi metabolizează astfel:
 - o funcțiile azotate (grupările aminice) ale aminoacizilor sunt eliminate sub formă de amoniac, care va fi transformat în uree (ureogeneza).
 - o lanțurile de atomi de carbon ale aminoacizilor sunt transformate în corpi cetonici, prin intermediul acetil-CoA, și/sau în glucoză, prin intermediul acidului piruvic.

66

Secreția și efectele metabolice ale glucagonului

- Glucagonul este un peptid sintetizat de celulele A ale insulelor Langerhans.
- Eliberat în circulație, glucagonul interacționează cu receptorii specifici, localizați în membrana celulară a hepatocitelor.
- Fiind un hormon de natură peptidică, mesajul său este transmis intracelular printr-o cascadă de reacții inițiate de fixarea hormonului pe receptorii specializați.

67

- Efectele reglatoare ale glucagonului se exercită la nivelul ficatului, care este țesutul său țintă, și constau în:
 - stimularea producerii de glucoză prin gluconeogeneza și glicogenoliza.
 - stimularea sintezei corpiilor cetonici.

68

- Receptorul pentru glucagon este o proteină formată dintr-un singur lanț polipeptidic, cu 7 domenii transmembranare.
- Domeniul citoplasmatic al receptorului este cuplat cu o proteină G, denumită astfel deoarece posedă un situs de legare pentru GTP.

69

Transducția intracelulară a mesajului glucagonului cuprinde următoarele evenimente declanșate de activarea proteinelor G:

- ✓ proteina G activează la rândul său *adenilat-ciclaza*.
- ✓ *adenilat-ciclaza* sintetizează AMP ciclic (AMPC), denumit și mesagerul secundar prin care o serie de hormoni peptidici își exercită efectele intracelulare.
- ✓ sinteza AMPC are loc prin ciclizarea ATP, cu eliberarea pirofosfatului; deoarece concentrația intracelulară de AMPC este foarte redusă, durata sa de viață este scurtă, datorită intervenției *fosfodiesterazei*, care îl hidrolizează la AMP;

70

insulina activează această fosfodiesterază, ceea ce reduce concentrația intracelulară de AMPC și antagonizează efectele glucagonului.

- ✓ AMPC activează *protein-kinaza A* (AMPC-dependență).
- ✓ această enzimă declanșează o cascadă de fosforilări ale altor *protein-kinaze*, ceea ce are ca scop amplificarea semnalului hormonal, deoarece fiecare moleculă care devine activată acționează asupra mai multor molecule-țintă, pe care le activează la rândul său, prin fosforilare.

71

- ✓ substratele finale ale acestor *protein-kinaze* sunt enzimele cheie activate de glucagon, transformate din formele inactive defosforilate în formele active fosforilate.
- ✓ în nucleu, glucagonul activează anumiți factori de transcriere, care induc exprimarea unor gene corespunzătoare proteinelor activate

72

Proteinele fosforilate și activate prin acțiunea glucagonului sunt:

- *glicogen-fosforilaza*, care asigură eliberarea glucozei prin hidroliza glicogenului, concomitent cu inhibarea *glicogen-sintetazei*.
- *fructozo-2,6-difosfataza (PFK II)*, enzimă reglatoare care activează gluconeogeneza concomitent cu inhibarea glicolizei.
- *glucozo-6-fosfataza*, care catalizează ultima reacție a gluconeogenezei, eliberarea glucozei.

73

- Genele a căror exprimare este indusă de glucagon codifică următoarele enzime:
 - ❖ *fosfo-enolpiruvat-carboxilaza* și *piruvat-carboxilaza*, care determină inițierea gluconeogenezei.
 - ❖ *fructozo-2,6-difosfataza (PFK II)*.
 - ❖ *glucozo-6-fosfataza*.

74

- Efectele metabolice ale glucagonului sunt potențate de intervenția altor hormoni cu efecte hiperglicemizante: catecolaminele, cortisolul sau hormonul de creștere.
- Aceștia sunt secretați activ în perioadele interalimentare, în situațiile de stress, exercițiu fizic prelungit, etc.
- Catecolaminele (adrenalina, noradrenalina, dopamina) sunt hormoni și neuromediatorii ai sistemului simpato-suprarenal, derivați ai catecolului, sintetizat pe baza tirozinei.

75

- Efectele lor se exercită prin intermediul receptorilor alfa- și beta-adrenergici, cuplați cu proteinele G și sistemul *adenilat-ciclazei*, care sintetizează AMPc ca mesager secundar.
- Adrenalina și noradrenalina intervin în reglarea următoarelor procese metabolice:
 - ❖ activarea *lipazei hormono-dependente* în țesutul adipos, prin conversia formei inactive defosforilate în forma fosforilată activă; acizii grași și glicerolul care rezultă din hidroliza trigliceridelor sunt preluați de ficat (unde activează cetogeneza și gluconeogeneza) și de alte țesuturi, unde sunt oxidați în scop energetic.

76

❖ activarea glicogenolizei, a lipolizei și a proteolizei musculare.

- Cortisolul este un hormon steroid sintetizat de glandele corticosuprenale.
- Fiind un hormon liposolubil, mecanismul său de acțiune este diferit: hormonul traversează membrana celulară și acționează în interiorul nucleului, unde formează un complex cu receptorul său specific .

77

- Efectele sale se traduc prin inducerea exprimării genelor ce codifică enzime cheie implicate în reglarea metabolismului:
- ❖ stimularea lipolizei adipocitare și a proteolizei musculare.
- ❖ activarea gluconeogenezei în ficat prin inducerea sintezei *fosfo-enolpiruvat-carboxikinazei* și prin creșterea nivelului aminoacizilor , proveniți din degradarea proteinelor musculare (care intervin ca substrate în gluconeogenază).
- ❖ stimularea cetogenezei hepatice.

78

Particularități ale metabolismului tisular în perioadele post-prandiale

- Scăderea raportului insulină/glucagon modifică semnificativ derularea proceselor metabolice la nivelul țesuturilor.
- Schimburile energetice intertisulare sunt deosebit de active și au ca scop:
 - ❖ menținerea constantă a glicemiei.
 - ❖ mobilizarea acizilor grași și distribuirea lor spre toate țesuturile, care îi pot utiliza în scop energetic.

79

- ❖ sinteza corpurilor cetonici, carburanți care pot înlocui temporar glucoza în celulele glicodependente (creierul).
- ❖ păstrarea echilibrului dintre proteoliza musculară în scopuri energetice și menținerea proteinelor tisulare în concentrații normale.

80