

Metabolismul glucidelor

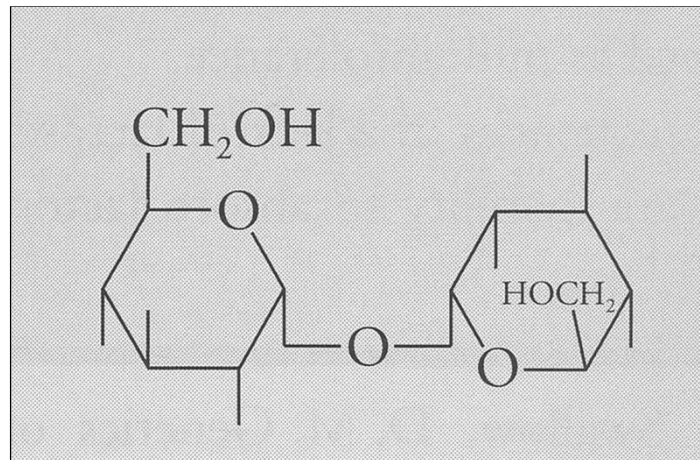


- În alimentație glucidele sunt reprezentate de: polizaharide (60%), dizaharide (30)% și monozaharide.
- Monozaharidele pot fi absorbite ca atare, di – și polizaharidele se supun în prealabil hidrolizei.
- În cavitatea bucala amilaza salivară inițiază digestia glucidelor, care va continua în stomac, aici enzima este protejată un anumit timp de amidonul îngelat.



- În stomac polizaharidele se transformă în proporție 35 – 48 %.
- Amilaza salivară la nou-născuți are rol important la insuficiența secreției de amilază pancreatică, de alt fel ca și la bolnavii de pancreatită cronică.
- În intestin continuă hidroliza glucidelor sub acțiunea amilazei pancreatice până la: maltoză, maltotrioză și α – dextrine.

- Digestia are loc în marginea în perie a membranei enterocitale, enzimele nu sunt secretate în sucul intestinal.
- Maltoza, maltotrioza, α – dextrinele, dizaharidele ingerate străbat prin difuzie membranele enterocitelor, unde se va desăvârși digestia.
- Există 7 dizaharidaze care desăvârșesc digestia - complexe: sucraza-izomaltaza, maltaza-glicoamilaza, lactaza-florizin hidrolaza și trehalaza.



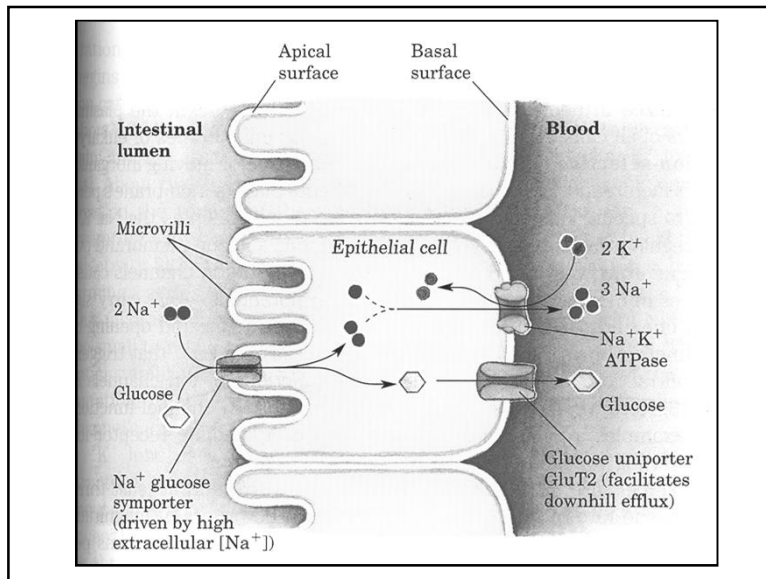
Trehaloza (α -Glu(1 \rightarrow 1) α -Glu)

- α – dextrinele sunt scindate de 1,6 – glucozidaza (dextrinaza).
- Trehalaza hidrolizează trehaloza – dizaharid rar întâlnit în alimentație.
- Glucozidazele prezintă adaptare în funcție de regimul alimentar – lactaza este activă la nou-născuți și dispare după întreruperea regimului de alimentare.

Absorbția glucidelor:

- Monozaharidele rezultante (glucoza, galactoza, fructoza) sunt eliberate în vecinătatea imediată a sistemelor de transport.
- Sunt necesari ionii Na^+ , Na^+/K^+ ATP-aza – care eliberează energia necesară pentru absorbție.
- Procesul de absorbție este activ prin fosforilare.

- Fosforilarea este stimulată de vitaminele B₁, C, metionina și hormonii suprarenali.
- Transportorul leagă în locuri separate glucoza și Na^+ , glucoza părăsește celula prin difuzie facilitată, Na^+ este expulzat contra gradientului de concentrație prin intervenția enzimei Na^+/K^+ ATP-aza.
- Anabaena inhibă enzima și respectiv transportul glucozei.



- Glucoza sanguină este utilizată pentru:
 - ✓ necesități energetice;
 - ✓ transformare la nivelul mușchilor în glicogen.

Absorbția glucidelor depinde de prezența:

- Amilazei și a unei funcții pancreatice normale.
- Dizaharidazelor la nivelul enterocitului.
- Mucoasei intestinale normale cu mecanisme de transport active normale.

- Monozaharidele ajung prin vena portă la ficat.
- O parte se transformă prin gliconeogeneză în glicogen, iar alta (doar glucoza) trece în circulație.
- Galactoza și fructoza sunt transformate în glucoză.

Transferul intracelular al glucozei:

- Străbate membrana celulară în ambele sensuri fără consum de energie cu ajutorul unor transportatori pasivi.
- Transportatorii glucozei (Glu T) sunt o familie de glicoproteine transmembranare, codificate de diferite gene.

- Fixarea glucozei pe fața extracelulară a membranei determină o modificare conformațională a proteinei transportatoare, facilitând trecerea și eliberarea glucozei în interiorul celulei.
- Exprimarea genetică a Glu T este dependentă de tipul de țesut și se deosebesc între ei prin afinitatea pentru glucoză, exprimată prin K_m .

Tipurile de transportatori Glu T:

- a) GluT 1 sunt preponderenți la nivelul eritrocitelor, placentei; $K_m \approx 1$ mmol, concentrație inferioară celei de glicemie, favorizând intrarea glucozei în celule, chiar în condiții de hipoglicemie, în perioadele dintre mese.
- b) GluT 2 sunt preponderenți în ficat și pancreas, K_m se cuprinde între 15 – 20 mmol, concentrație superioară celei de glicemie postprandială, ceea ce determină intrarea rapidă a glucozei provenite din absorbția intestinală în hepatocite, în condiții de hiperglicemie; în caz contrar, în situații de hipoglicemie pătrunderea glucozei în hepatocite este minimă.

- c) GluT 3 sunt preponderenți la nivelul encefalului, placentei și au același caracteristici ca și GluT 1;
- d) GluT 4 sunt preponderenți la nivelul țesutului adipos și muscular; $K_m \approx 5$ mmol, valoare apropiată de cea a glicemiei; sinteza și afinitatea lor pentru glucoză este reglată de către insulină;
- e) GluT 5 sunt prezenți în special la nivelul epiteliului intestinal, unde intervin și în transportul fructozei.

Reglarea exprimării și afinității transportatorilor:

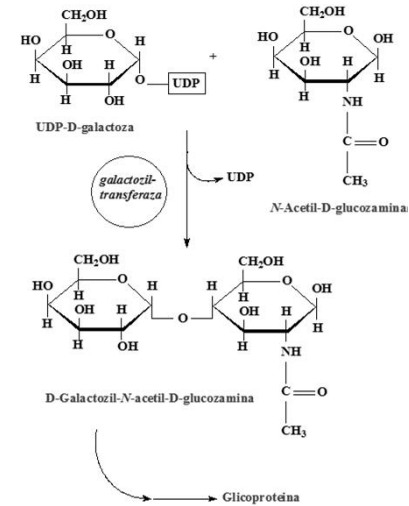
- ✓ Este asigurată de insulină;
- ✓ Sensibilitatea la insulină este variabilă în dependență de țesuturi:
- *în ficat* GluT 2 sunt numeroși și aparent independenți față de concentrația insulinei plasmatice; randamentul funcționării lor este mărit, încât concentrațiile extra- și intracelulare ale glucozei se echilibrează aproape instantaneu;

- *în țesutul adipos și muscular* GluT 4 sunt dependenți de insulină, care stimulează sinteza și afinitatea lor pentru glucoză, acesta fiind unul din cele mai importante mecanisme de reglare a metabolismului glucidic, deoarece transportorul intracelular al glucozei constituie *etapa limitată de viteză* a metabolizării sale în aceste țesuturi.

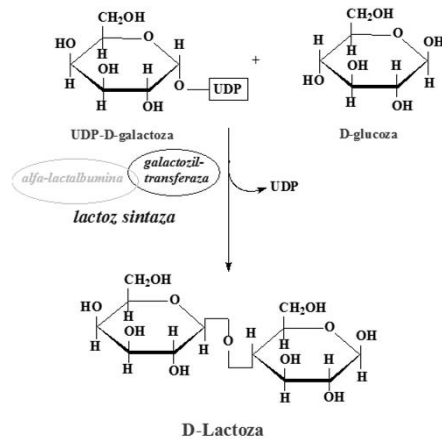
Patologiile medicale:

- Malabsorbția glucidelor cauzată de deficiențele dizaharidazelor de la nivelul marginii de perie a enterocitelor; cel mai frecvent fiind deficitul ereditar al lactazei, manifestat prin intoleranță la lactoză și la nou-născuți prin diaree în urma ingestiei de lapte.
- Malabsorbția congenitală a glucozei și galactozei exprimată prin diaree severă, care poate cauza moartea prin dehidratare. Patologie cauzată de deficitul co-transportatorului glucoză- Na^+ .

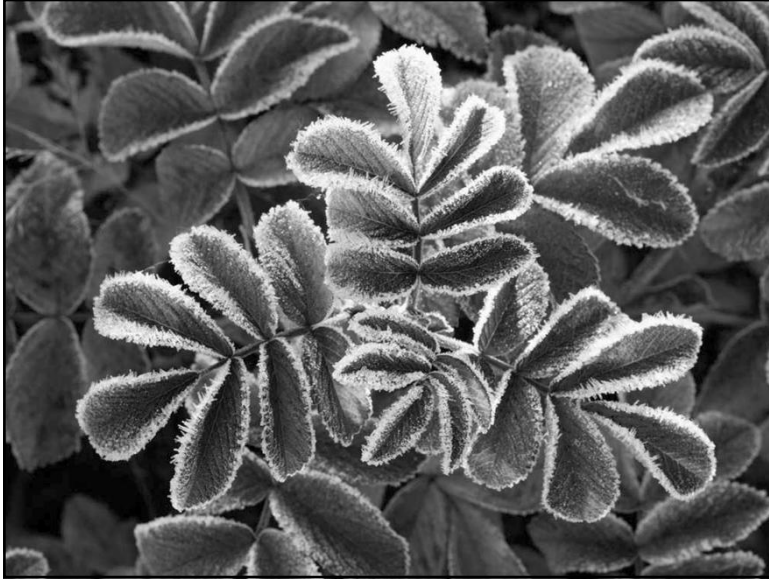
Țesuturile necapabile de lactație



Glanda mamară în perioada de lactație



- Insulinorezistența periferică evidențiată la nivelul celulelor musculare, unde GluT 4 răspund deficitar la secreția de insulină, ca urmare membranele celulare devin puțin permeabile pentru glucoză, degradarea ei intracelulară fiind diminuată.



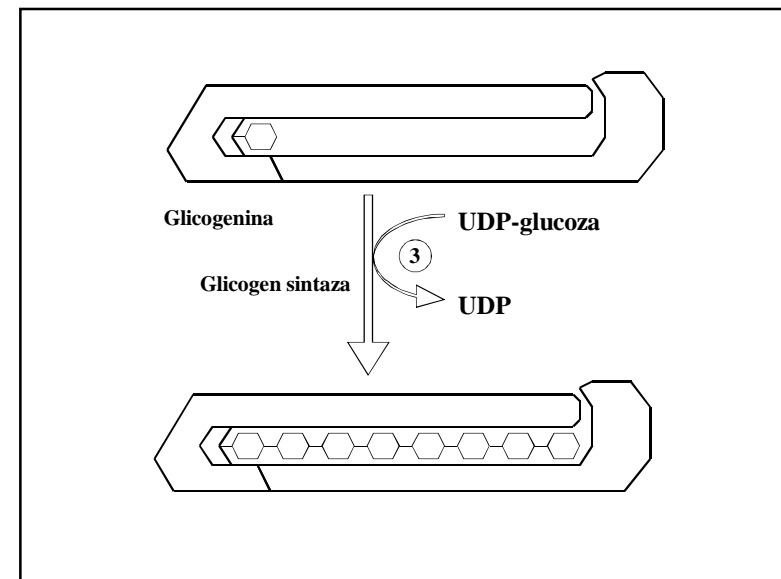
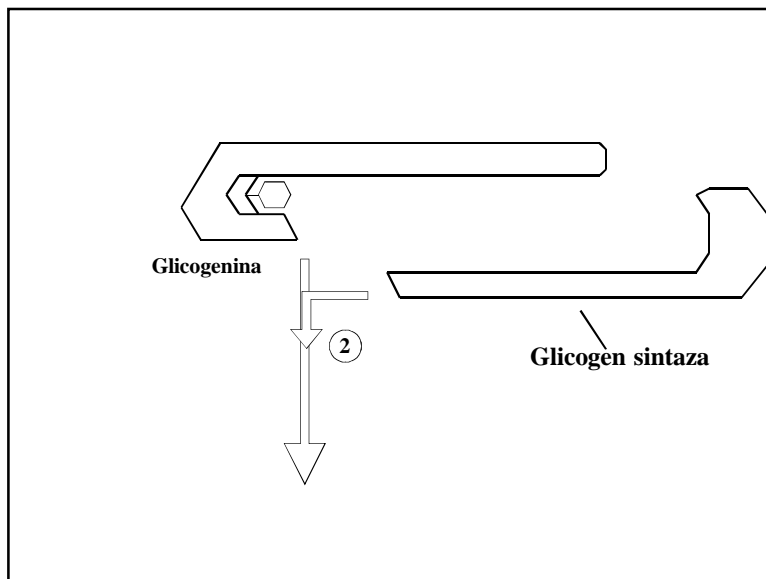
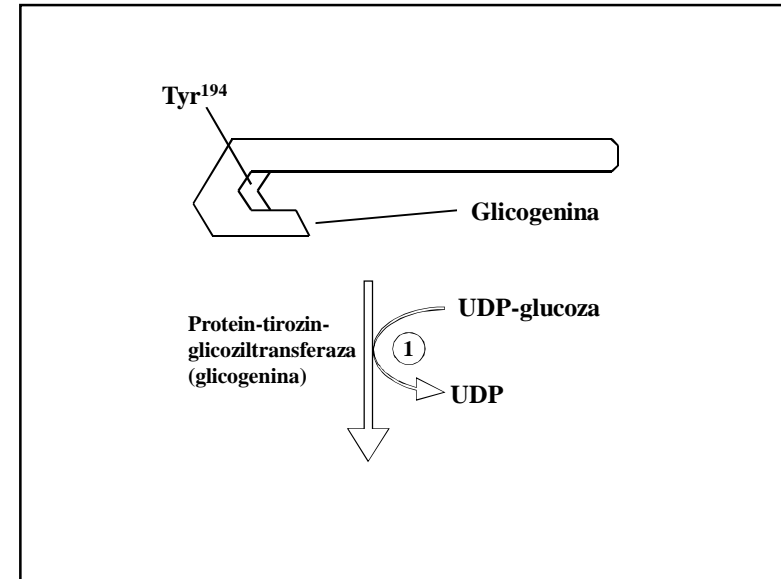
- Granulele depozitate conțin enzime necesare sintezei, degradării și reglării acestor căi.
- Conținutul glicogenului hepatic este dependent de disponibilitatea glucozei și a precursorilor în gluconeogeneză. Ficatul este responsabil de menținerea nivelurilor glucozei în sânge.
- Glicogenul muscular diferă mai puțin la semnalele regimului alimentar, dar este dependent de ritmul contracțiilor musculare.

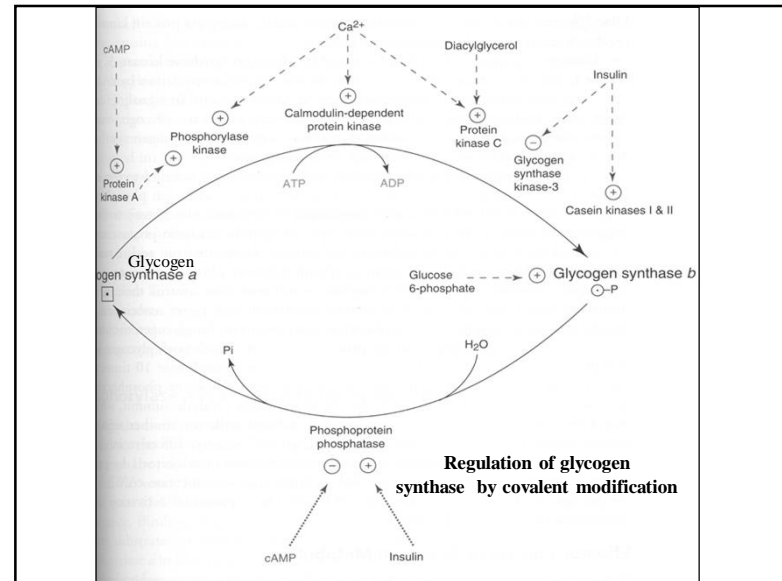
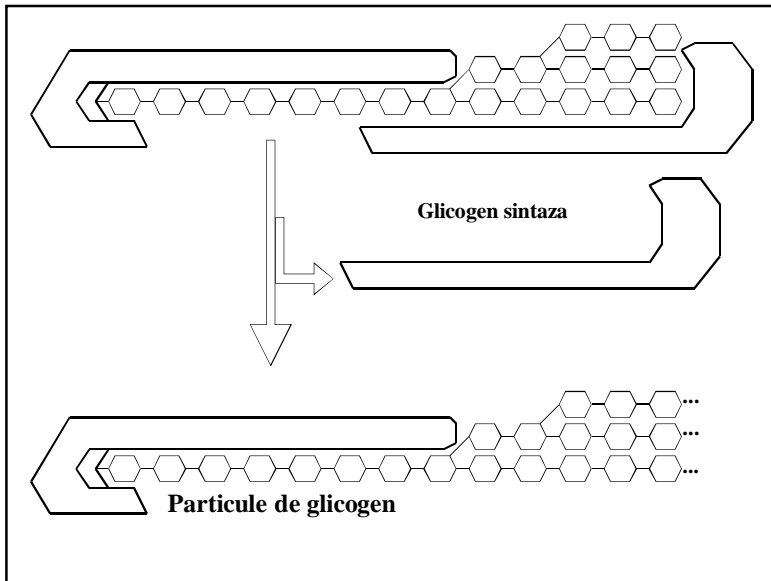
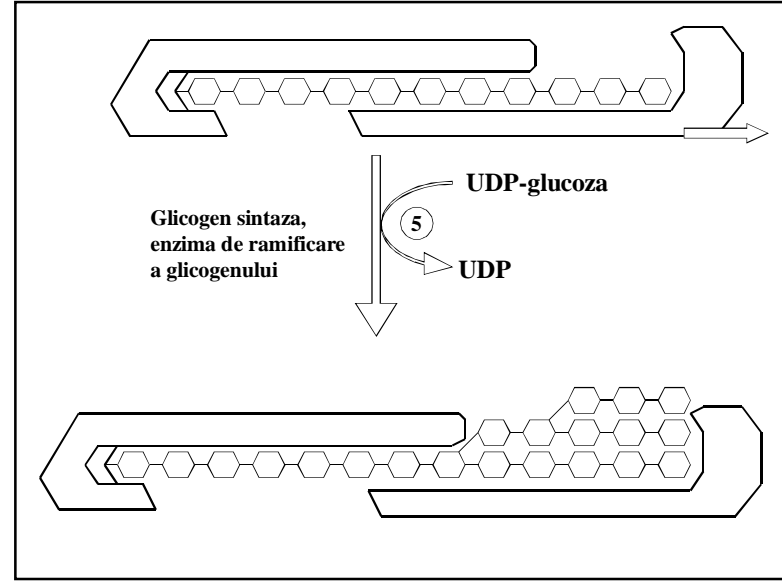
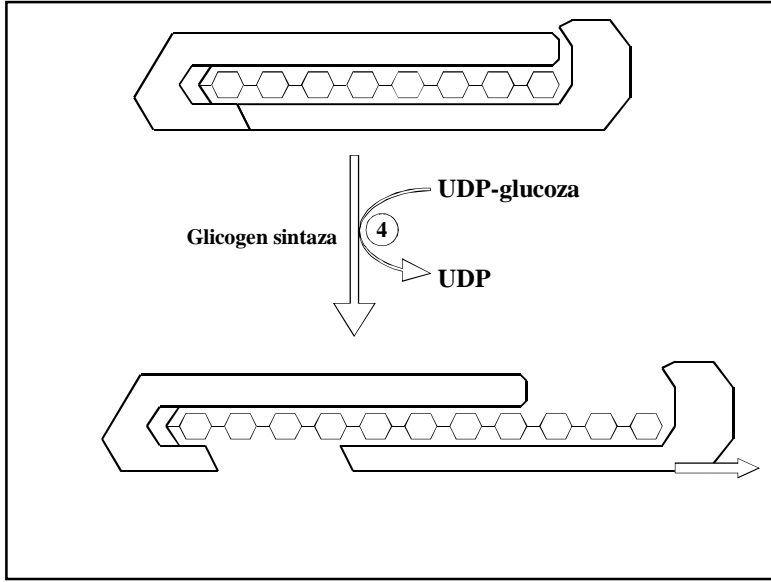
Metabolismul glicogenului

- ❖ *Glicogenul* – principala formă de depozitare a glucozei la mamifere; virtual este prezent în fiecare celulă, fiind mai abundent în mușchi și ficat.
- ❖ În *mușchi* este depozitat sub formă de granule (β -particule) în citozol și R.E., în *ficat* totalitatea de β -particule formează α -particule vizibile la microscopul electronic.
- ❖ Greutatea moleculară medie a glicogenului este de câteva milioane Da (10.000 – 50.000 resturi de glucoză pe moleculă).

- Glicogeneza și glicogenoliza sunt căi metabolice separate care au numai o enzimă în comun – *fosfoglucomutaza*.
- Sinteza și degradarea glicogenului sunt reglate reciproc – stimularea uneia inhibă alta, viteza sintezei este invers proporțională cu degradarea lui.

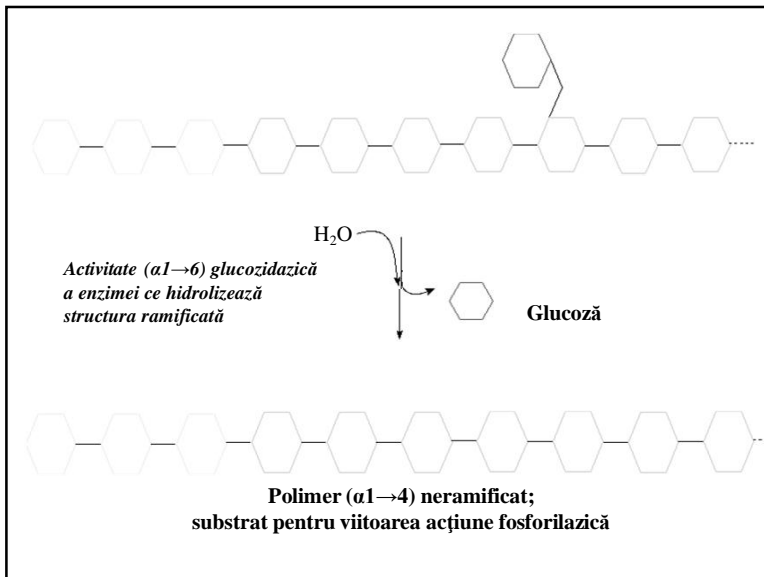
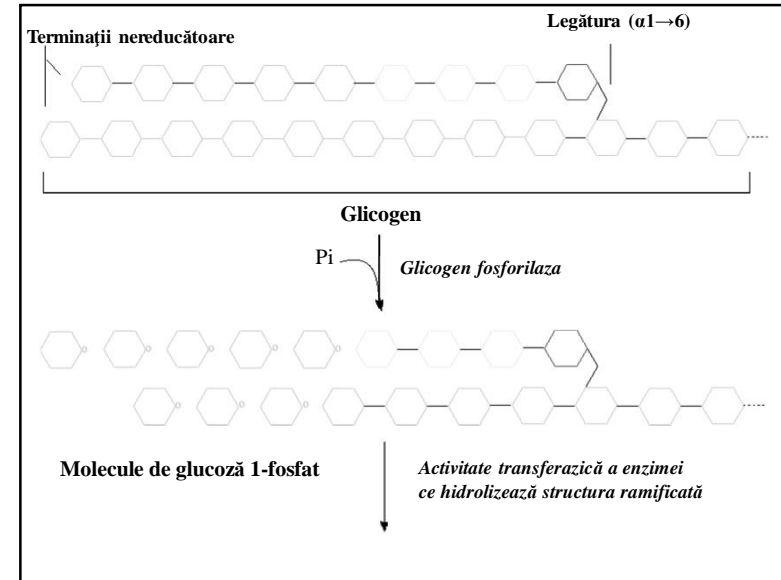
- Mecanismul general de control este fosforilare/defosforilare sau dependent de efectorii alosterici (glucoza, Glu-6-P și nucleotidele: ATP, ADP, AMP, UDP).
- Reglarea metabolismului glicogenului în ficat și mușchi este diferit, care e dependentă de receptorii respectivi.



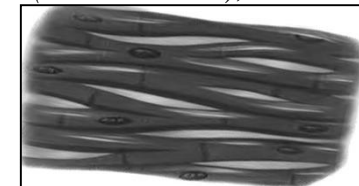


Mușchii:

- Glicogenul este combustibil pentru metabolismul anaerobic în explozia contracției musculare.
- De altfel și epinefrina semnalează o necesitate în activitatea musculară.
- Glicogenul din mușchi nu este o sursă de glucoză pentru alte țesuturi și nu e sensibil la nivelul glucozei în sânge.
- GS musculară (340 kDa) tetramer cu subunități identice care există în câteva forme. GS A în forma activă defosforilată conține cel puțin 9 resturi de serină la extremitățile moleculei care pot fi fosforilate de PK.

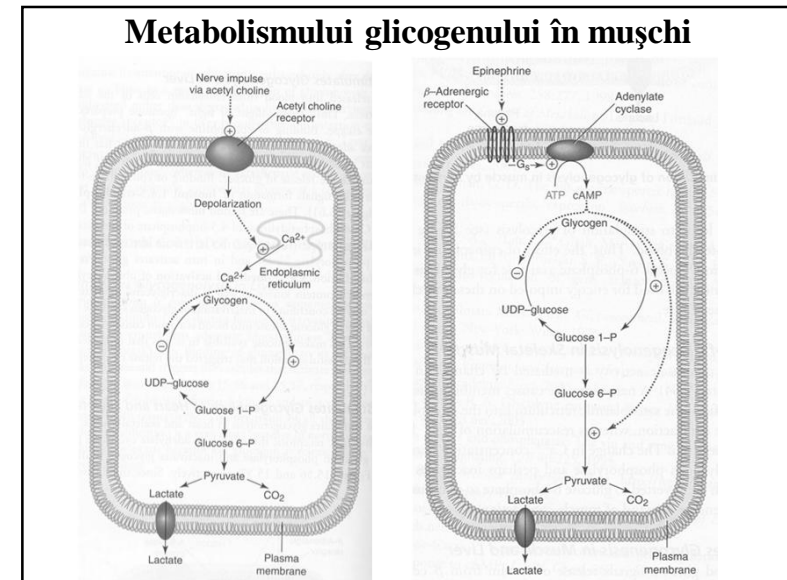
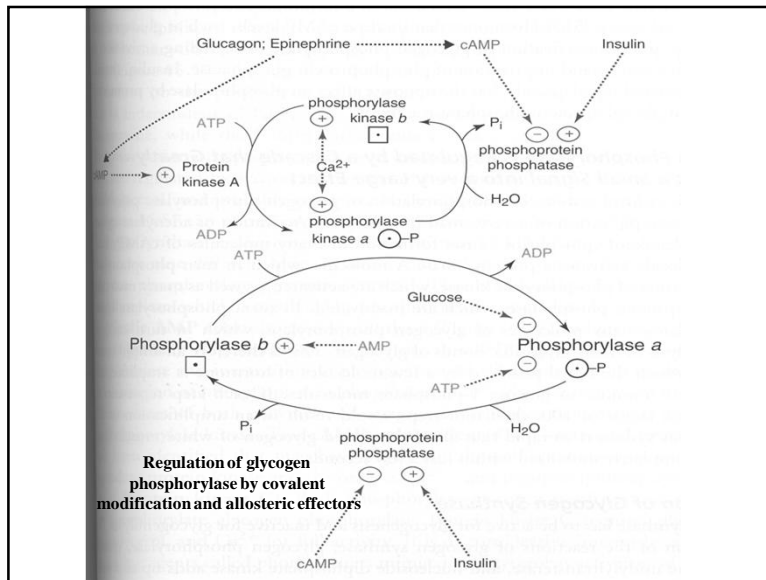


- GF este reglată de fosforilaz kinaza care convertează forma dimerică prin intermediul Mg^{2+} și fosforilării a două resturi de Ser în forma activă.
- Fosforilaz kinaza este un hexadecamer care are 4 subunități diferite:
 - 1) α (Mm 145 kDa) sau α' (Mm 133 kDa);
 - 2) β (Mm 128 kDa);
 - 3) γ (Mm 44,700 Da);
 - 4) δ (Mm 16,000 Da).

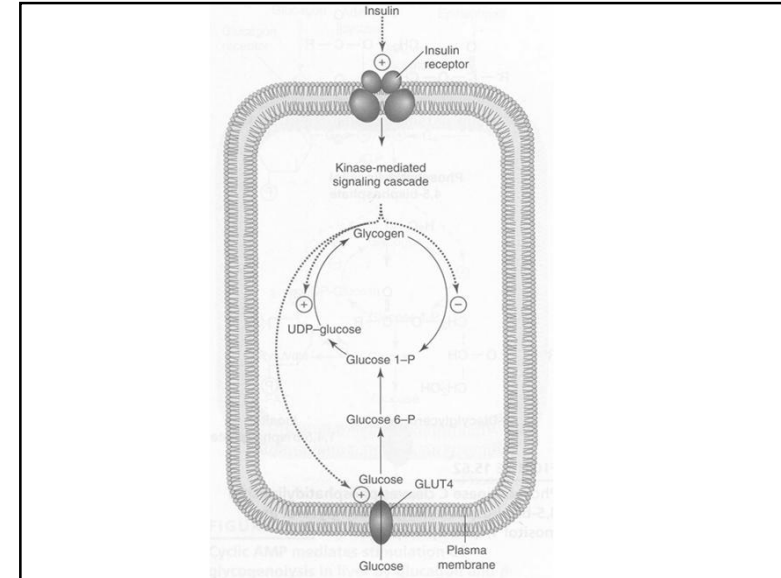
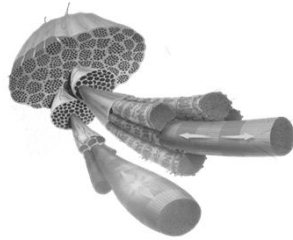


- Prezența subunității α sau α' depinde de țesut;
- Stoichiometria este α_4 (sau α'_4) $\beta_4\gamma_4\delta_4$.
- Activitatea FK are o cerință absolută pentru Ca^{2+} , care se leagă de subunitatea δ .

- Secvența de aminoacizi a acestei subunități este aproape identică cu cea a calmodulinei, cu patru situsuri de legare a calciului.
- Dar spre deosebire de calmodulină, subunitatea δ este parte integră a enzimei și nu disociază în absența Ca^{2+} .

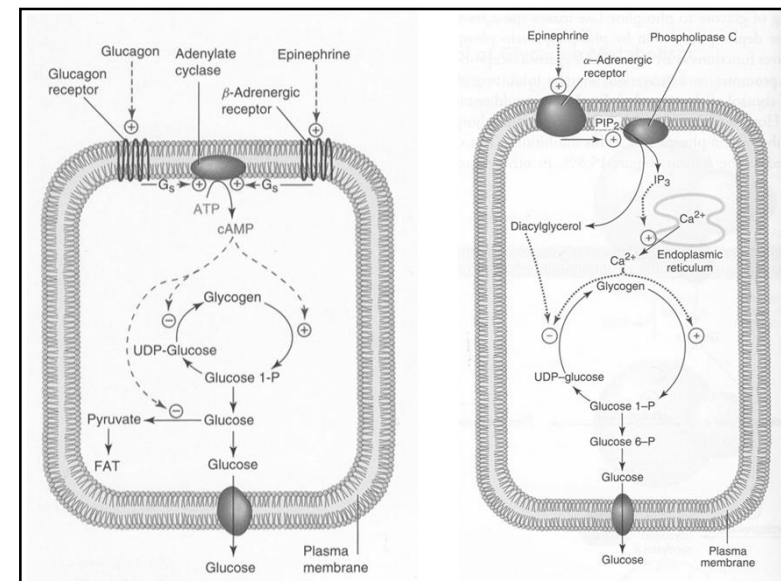


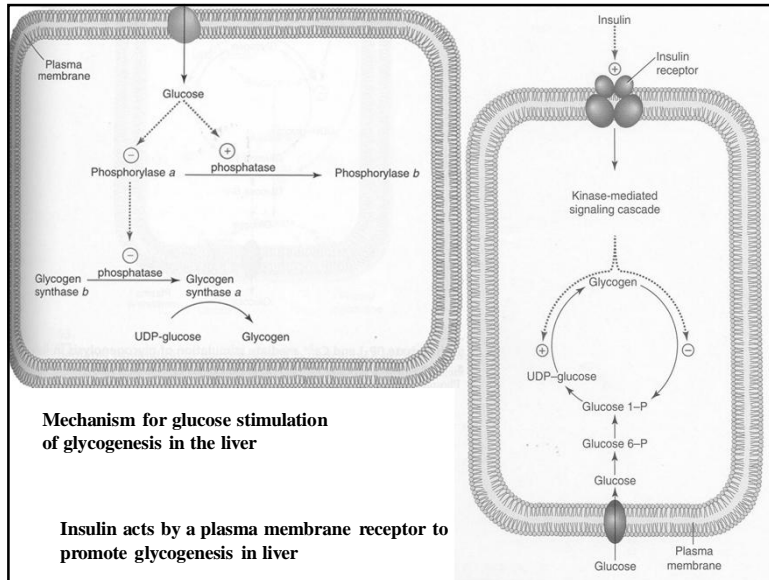
- Insulina reglează metabolismul glicogenului în mușchi, ultimul este un loc major al absorbției glucozei insulino-dependente; ce este mediată de GluT 4.
- Fixarea insulinei de receptor inițiază cascada de reacții fosforilare/defosforilare.



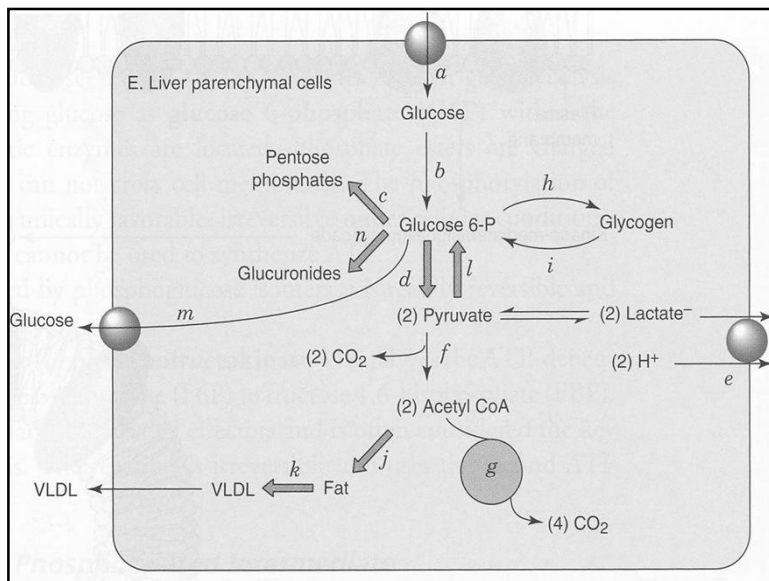
Reglarea metabolismului glicogenului în ficat:

- El este rezerva imediată de Glu pentru alte țesuturi – metabolismul cărora este dependent de menținerea concentrației de glucoză în sânge.
- GluT 2 nu este reglat de insulină – concentrația Glu în sânge și hepatocite sunt egale.
- În perioadele de foame (post în ajun), exerciții fizice moderate, stresul, șocul hipovolemic este stimulată glicogenoliza.

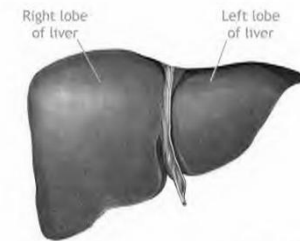


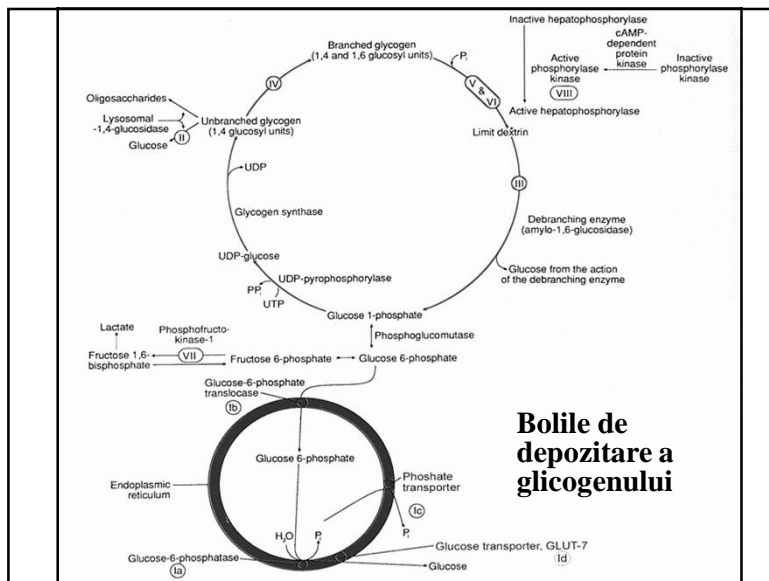
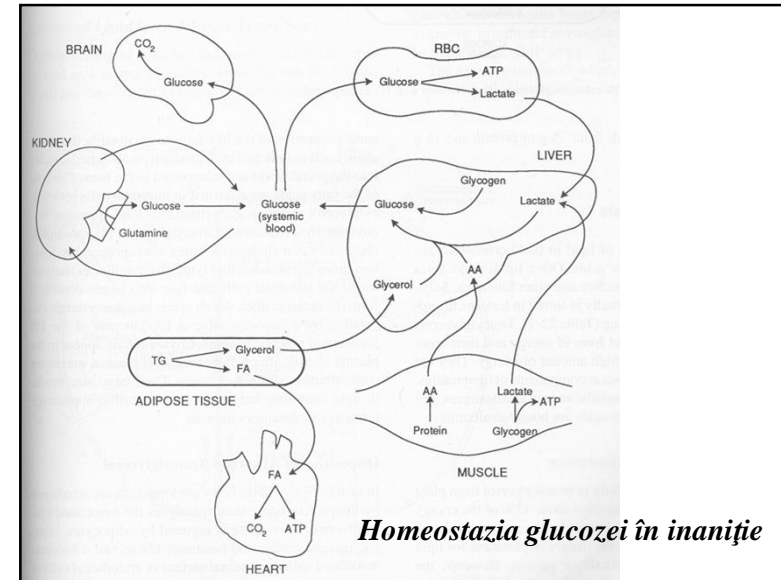
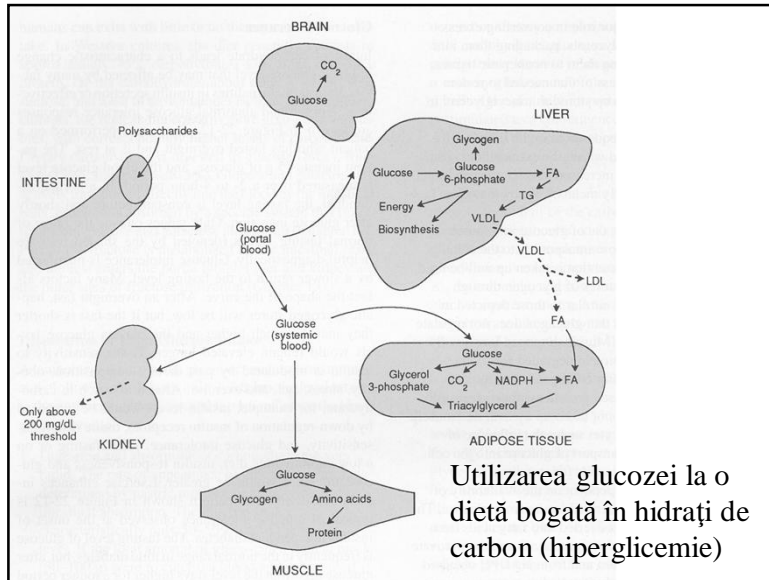


- La foame îndelungată gluconeogeneza menține concentrația glucozei în sânge.
- În timpul realimentării rezervele de glicogen sunt restabilite prin G-6-P obținută în gluconeoneză (AA, glicerol, propionat).
- Reglează fenomenele glucagonul, vasopresina, angiotensina II, adrenalina.



- Controlul stării fosforilare/defosforilare este mediat de Ca^{2+} , cAMP, concentrația glucozei.
- Creșterea postprandială a Glu în sânge contribuie la inhibarea glicogenolizei și activarea sintezei.





I. Boala “von Gierke”(glicogenoza hepatorenală):

Tip A

- ✓ *deficiență de glucozo-6-fosfatază în ficat, intestin și rinichi;*
- ✓ *structura glicogenului este normală;*
- ✓ *hipoglicemie cauzată hormonal, cetoză;*
- ✓ *galactoza și fructoza nu sunt convertite la glucoză.*

Tip B

- ✓ *deficiența transportorului glucozo-6-fosfatului în membrana microzomală a hepatocitului;*
- ✓ *structura glicogenului este normală;*
- ✓ *clinic identic cu tipul A.*

Tip C

- ✓ deficiența transportului fosfatului în membrana microzomală a hepatocitului;
- ✓ structura glicogenului este normală;
- ✓ clinic identic cu tipul A.

Tip D

- ✓ deficiența transportorului GluT 7
- ✓ structura glicogenului este normală;
- ✓ clinic identic cu tipul A.

II. Boala “Pompe” (glicogenoză generalizată):

- ✓ deficit de α -1,4-glucozidază lizozomală
- ✓ structura glicogenului este normală;
- ✓ concentrații excesive de glicogen în vacuole anormale din citozol;
- ✓ în unele cazuri inima este principalul organ implicat cu moarte timpurie, în altele – sistemul nervos este afectat sever;
- ✓ valori normale ale zahărului sanguin.

III. Boala “Forbes”, “Cori” (dextrinoza limitată):

- ✓ deficiența enzimei amilo-1,6-glucozidazei (enzima de deramifiere);
- ✓ structura glicogenului este anormală: lanțul extern lipsește sau este foarte scurt, numărul punctelor de ramificație este mărit;
- ✓ hipoglicemie, răspuns hiperglicemic diminuat la epinefrină sau glucagon și normal la fructoză și galactoză;
- ✓ în proces este afectat ficatul, inima, mușchii scheletici.

IV. Maladia Andersen (deficiența de ramificare, amilopectinoză):

- ✓ deficiența enzimei de ramifiere (1,4→1,6)-transglucozilazei;
- ✓ structura glicogenului este anormală: lanț foarte lung intern și neramificat extern;
- ✓ boală rară, dificil de recunoscut;
- ✓ depozitarea glicogenului anormal;
- ✓ progresează ciroza hepatică și evoluția este fatală până la vârsta de 20 ani.

V. Boala “McArdle”:

- ✓ *deficiența glicogen fosforilazei musculare (miofosforilază);*
- ✓ *structura glicogenului este normală;*
- ✓ *conținut mărit a glicogenului muscular (2,5-4,1%, în normă 0,2-0,9%);*
- ✓ *nivel scăzut în sânge a lactatului și piruvatului după exerciții, scăderea pH-ului nu are loc.*

- ✓ *mioglobinurie după exerciții intense, slăbiciune temporară și crampe ale mușchilor scheletali;*
- ✓ *răspuns hiperglicemic normal la epinefrină (datorită enzimei hepatice normale);*
- ✓ *pronostic bun.*

VI. Boala “Hers”:

- ✓ *deficiența glicogen fosforilazei hepatice (hepatofosforilaza);*
- ✓ *structura glicogenului este normală;*
- ✓ *este o formă atenuată a afecțiunii von Gierke;*
- ✓ *hepatomegalie glicogenică;*
- ✓ *hipoglicemie și cetoză blândă.*

VII. Maladia Tarui:

- ✓ *insuficiența fosfofructokinazei musculare;*
- ✓ *structura glicogenului este normală;*
- ✓ *tablou clinic similar cu maladia McArdle;*
- ✓ *sunt afectate și eritrocitele ce determină o hemoliză intensă;*
- ✓ *are loc acumularea lactatului;*
- ✓ *nu este complet clar de ce acest defect rezultă prin creșterea depozitării glicogenului.*

VIII. Glicogenoza de tip VIII:

- ✓ *reducerea activării fosforilazei în hepatocite și leucocite;*
- ✓ *structura glicogenului este normală;*
- ✓ *hepatomegalie, creșterea depozitării glicogenului hepatic;*
- ✓ *etiologie neclară.*

Deficitul de glicogen sintază

- ✓ *se caracterizează prin: hipoglicemie, amplificarea cetogenezei, retard de creștere, deces precoce;*

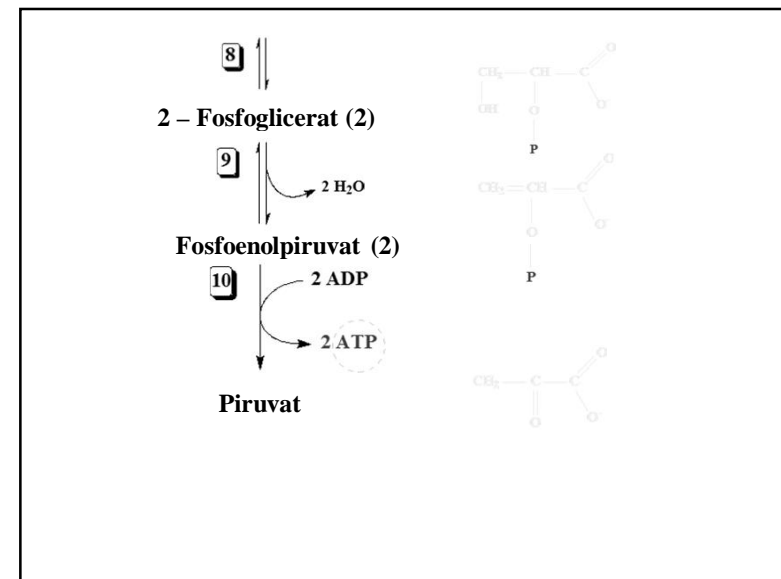
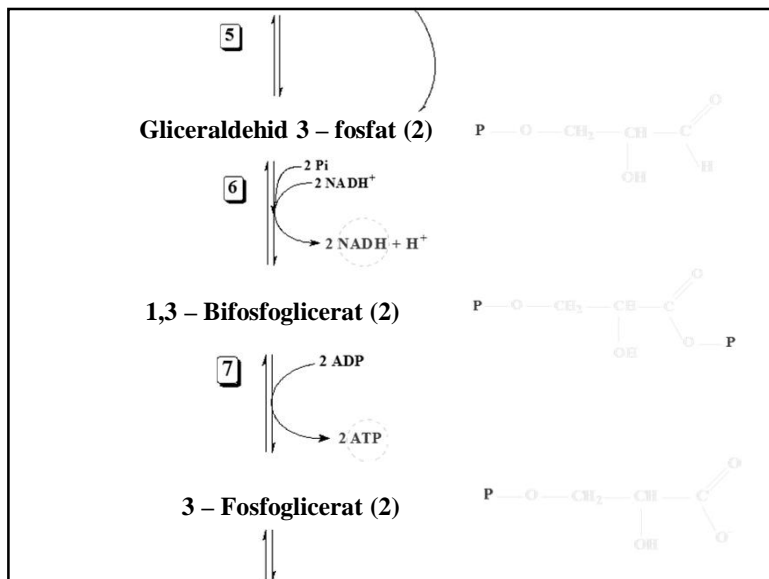
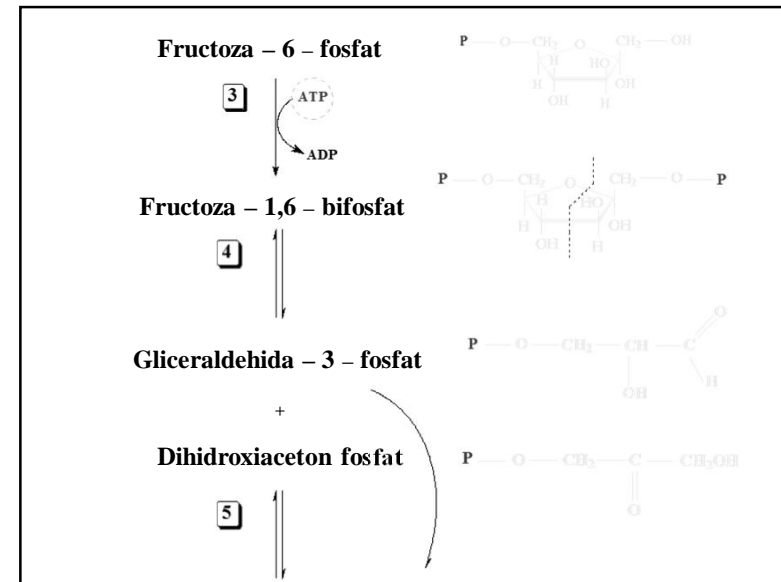
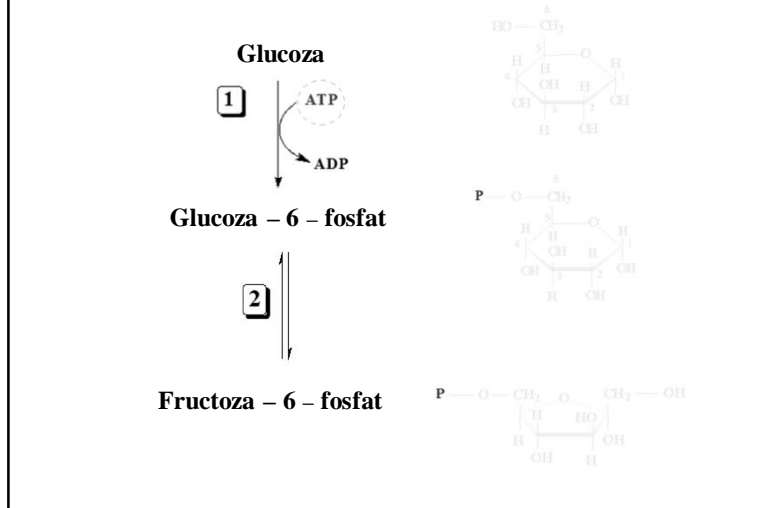
Deficitul de fosforilaz kinază**(glicogenoză de tip IX) și deficitul de proteinkinază (glicogenoza de tip X)**

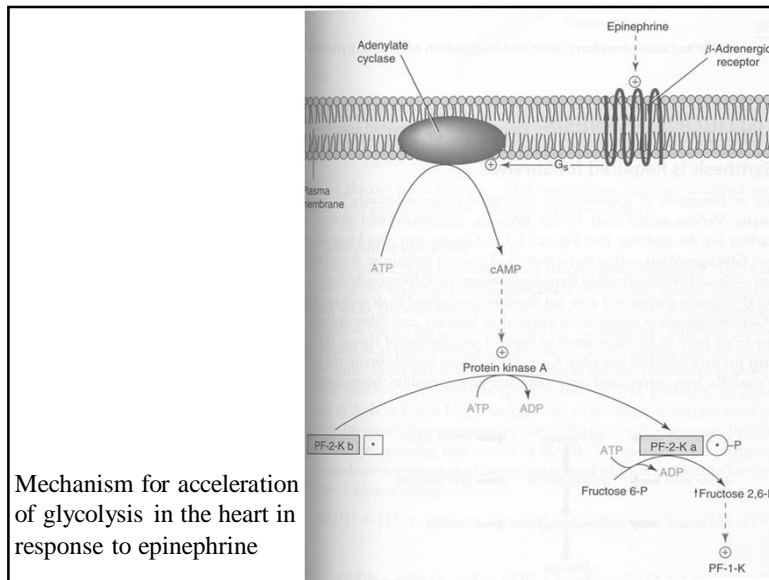
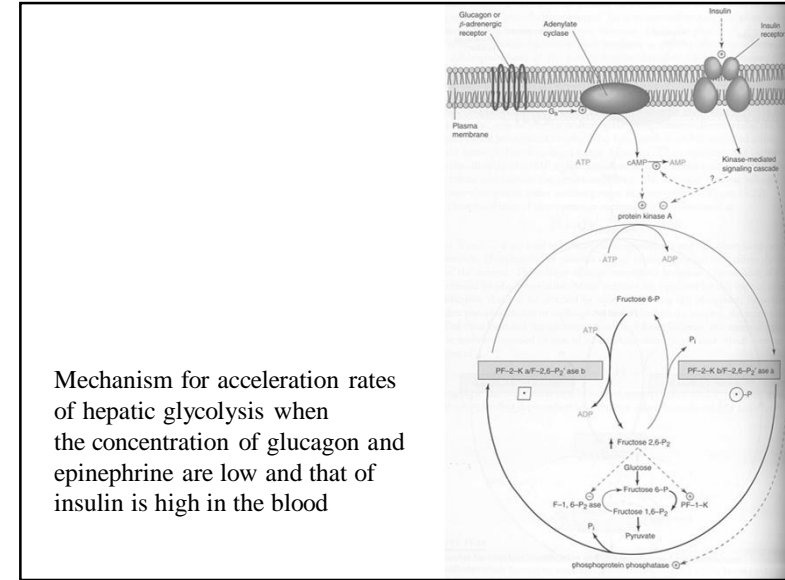
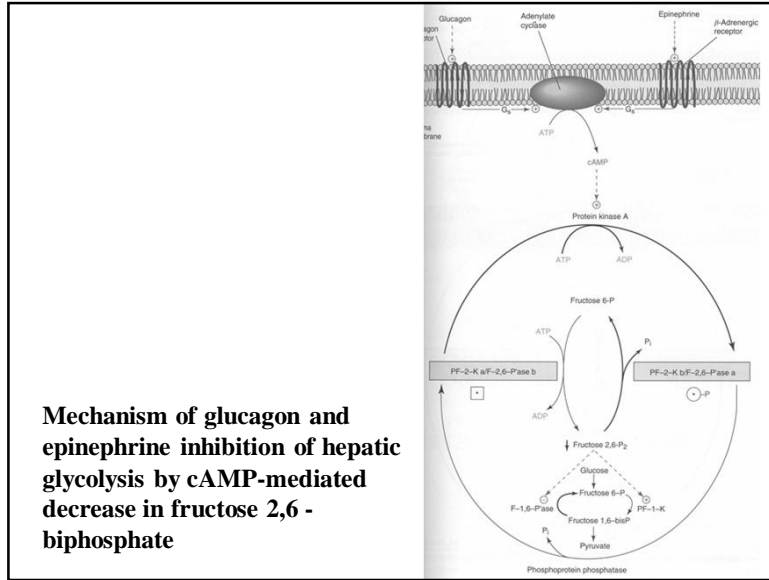
- ✓ *se caracterizează prin hipoglicemie și hepatomegalie.*

Majoritatea glicogenozelor sunt afecțiuni ereditare ce duc la acumularea glicogenului în țesuturi și afectarea metabolismului glucidic, cu generarea simptomelor clinice ca: hepatomegalie, hipoglicemie, hipotonie musculară, deficit energetic în caz de efort fizic.



Glicoliza (Calea Embden-Mejerhof)





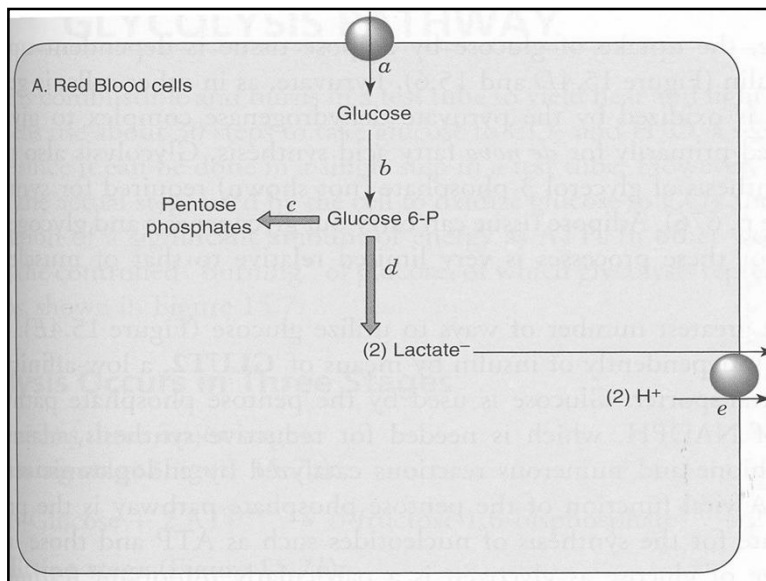
Patologiile medicale:

- Mutațiile la nivelul genei glucokinazei cauzează apariția unei boli monogenice cu debut precoce de tip MODY-2 – scade nivelul glicolizei în ficat și pancreas ce duce la creșterea glicemiei și hipersecreția de insulină.

- Dar totuși nivelul insulinei sintetizată este mult diminuat ca urmare a deficitului energetic la nivelul beta celulelor din pancreas.
- În ficat se diminuează glicogenogeneza și se amplifică gluconeogeneza, ca răspuns la micșorarea glicolizei.

Deficitul piruvat kinazei:

- Blochează fluxul intermediarilor la nivelul glicolizei.
- Clinic apar anemii hemolitice ereditare, datorită imposibilității desfășurării glicolizei în eritrocite.

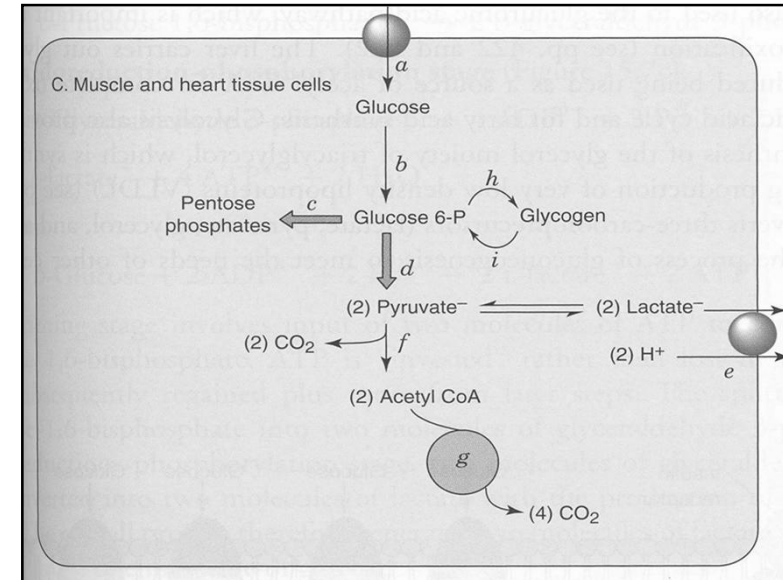


Enolaza:

- Este inhibată sub acțiunea fluorurii de sodiu, care acționează ca inhibitor competitiv, blocând glicoliza și producerea acidului lactic în hematii. Efectul inhibitor se datorează formării unui complex între P, Mg²⁺, NaF.

Deficitul piruvat dehidrogenazei sau blocarea lanțului respirator mitocondrial:

- Antrenează acumularea excesivă a acidului piruvic cu geneză glicolică, care va fi convertit în acid lactic – cu apariția acidozei respective, primară sau secundară.



Deficitul ereditar a LDH:

- Cauzează apariția unor miopatii metabolice, manifestate prin reducerea nivelului seric al lactatului și intoleranță la efort fizic.

Distribuția izoenzimelor tisulare ale LDH:

- LDH₁ și LDH₂ sunt principalele izoforme în inimă, rinichi, creier și eritrocite.
- LDH₃ și LDH₄ – predominante în glandele endocrine, splină, timus, leucocite și trombocite;
- LDH₄ și LDH₅ – preponderent se află în ficat și mușchii scheletici.

- Distribuția izoenzimelor LDH în serul sanguin este următoarea:

$LDH_1 < LDH_2 > LDH_3 > LDH_4 \rightleftharpoons LDH_5$

Infarctul miocardic:

- Crește atât LDH_1 cât și LDH_2 , dar $LDH_1 > LDH_2$.

Maladiile mioplastice, limfoproliferative și trombocitare:

- Crește LDH_3 cu mult față de LDH_2 .

Infarctul pulmonar:

- Se majorează LDH_2 și LDH_3 .

Afecțiuni ale ficatului și mușchilor:

- Se depistează valori majore ale LDH_5 .

Acidoza lactică primară:

- Sindrom metabolic caracterizat prin acumularea acidului lactic în sânge (valori mai mari de 5 mmol/L), concomitent cu scăderea pH-ului sanguin sub 7.2.

■ Cauzele apariției acidozei lactice:

- ✓ deficit ereditar al PDH sau carența vitaminei B_1 ;
- ✓ imposibilitatea regenerării formei oxidate a coenzimei NAD^+ la nivelul LRmt prin dificultatea unei componente sau blocarea FO;
- ✓ producerea excesivă de NADH (intoxicație cu alcool);

- ✓ deficitul enzimelor gluconeogenezei (piruvat carboxilaza, glucozo-6-fosfataza);
- ✓ accelerarea glicolizei anaerobe (efort fizic prelungit);



- Preponderent se manifestă în perioada neonatală, se caracterizează prin deficit energetic tisular în special în organele cu activitate metabolică intensă (insuficiență hepatorenală, encefalopatie metabolică).
- Tratamentul vizează administrarea substanțelor nutritive de natură lipidică a căror oxidare este independentă de CPDH.

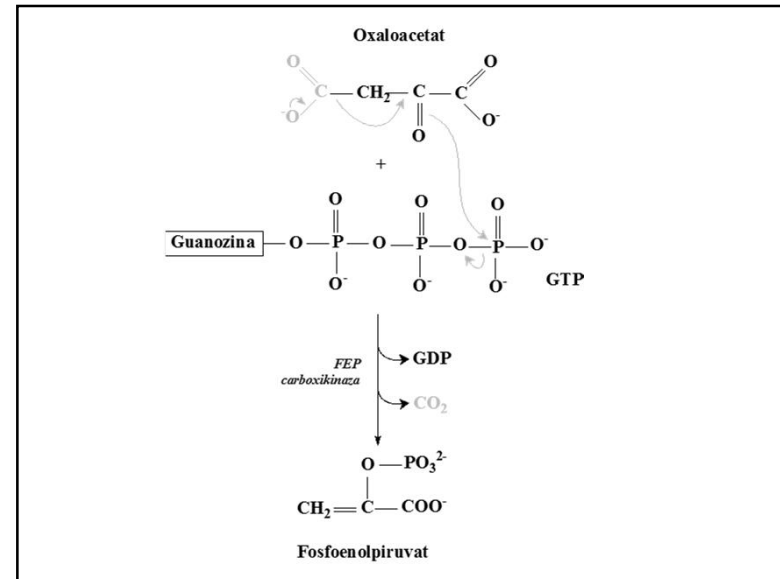
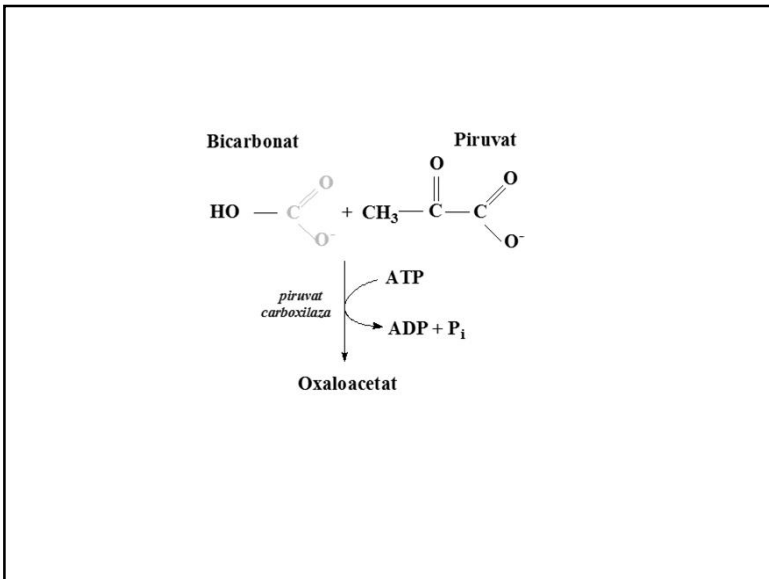
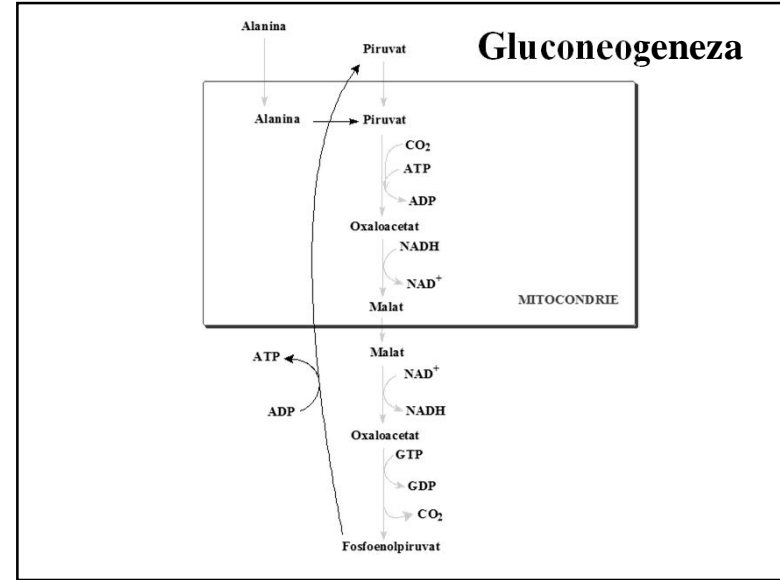
Acidoza lactică secundară:

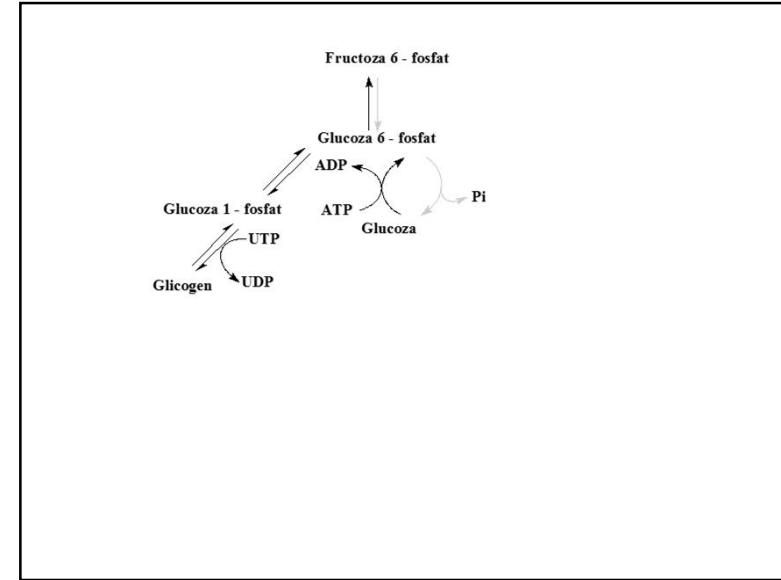
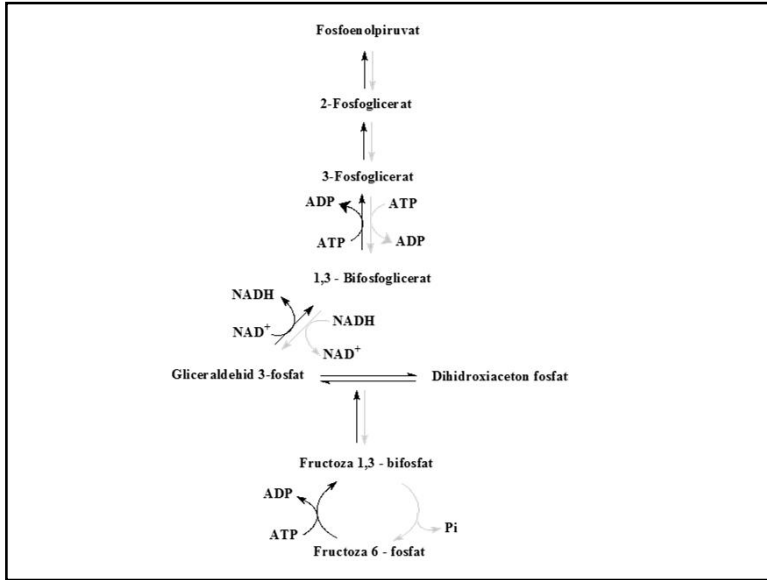
- Se întâlnește în situațiile caracterizate prin hipoxie sau anoxie prelungită (șoc, hipoperfuzie, insuficiență cardiovasculară).
- În carențele de vitamină B₁.

Tratamentul constă în mărirea ratei de perfuzie tisulară și administrarea vitaminei B₁.

- Se depistează în afecțiunile intestinului subțire (malabsorbție, rezecție intestinală) – lactatul este rezultatul activității bacteriilor anaerobe.

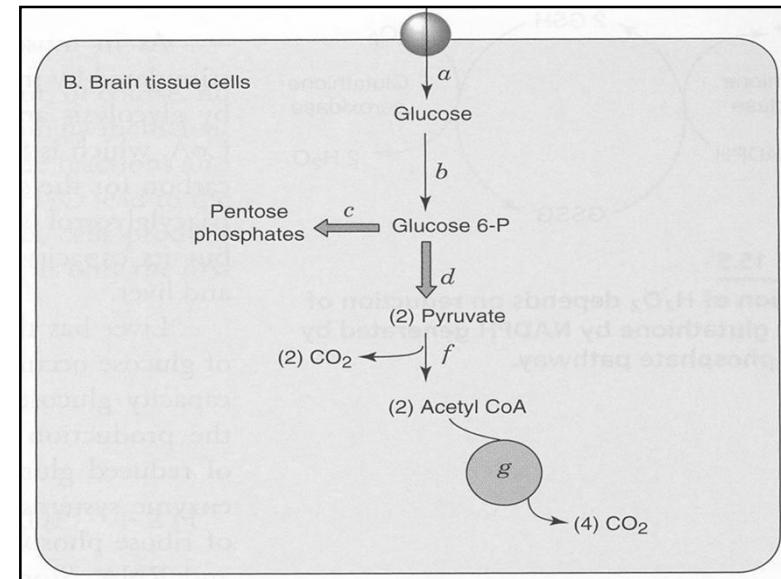
Tratamentul – se utilizează antibiotice, se va limita folosirea carbohidraților și este necesară recolonizarea florei bacteriene.

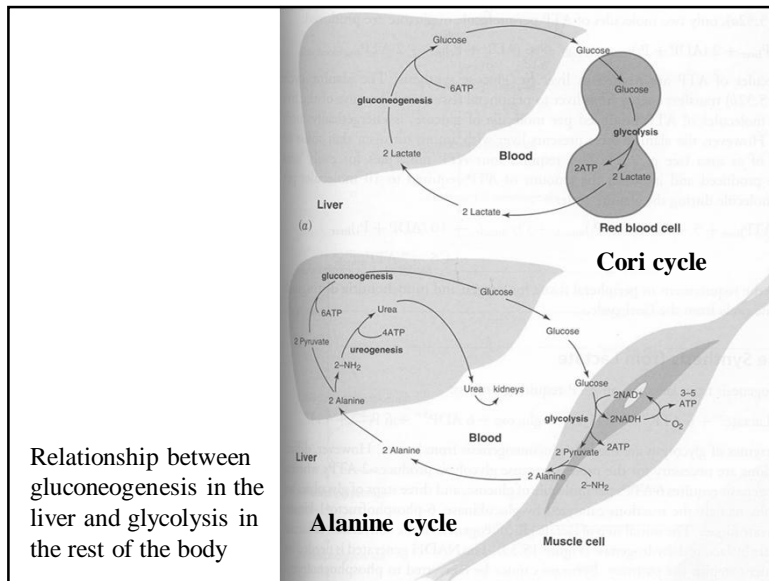




Gluconeogeneza:

- Glu – combustibil predominant pentru celulele dependente de metabolismul anaerob, lipsite de mitocondrii și țesuturi (creier) care în mod normal nu pot folosi alt combustibil metabolic.
- Creierul nu poate utiliza acizii grași, deoarece ei sunt fixați de albumina serică și nu trec prin bariera hematoencefalică.





- Corprii cetonici sunt combustibili alternativi.
- Conținutul de glicogen în creier este mic în comparație cu necesitățile lui – gluconeogeneza este un proces esențial pentru supraviețuire.
- Gluconeogeneza micșorată duce la hipoglicemie, cu o daună ireversibilă pentru creier, nivelul de glucoză mai jos decât 2,2 mmol/L la adulți, și 1,7 la nou-născuți reprezintă o hipoglicemie severă.

- Un nivel scăzut de glucoză este rezultatul:
 - ✓ Utilizării glucozei sau producerii ei scăzute, sau a ambelor cauze.
 - ✓ Utilizarea mărită apare în hiperinsulinemie secundară.
 - ✓ La o însărcinată diabetică, hiperglicemia mamei duce la hiperglicemia fătului, care cauzează hiperinsulinemie neonatală a fătului.

- ✓ Insuficiența de glucocorticoizi, glucagon sau hormonului de creștere și a maladiei severe a ficatului pot produce hipoglicemie, grație micșorării gluconeogenezei.
- ✓ Consumul de alcool poate fi cauza hipoglicemiei, acetaldehida formată inhibă fosforilarea oxidativă, promovează glicoliza și inhibă gluconeogeneza; hipoglicemie și acidoza lactică sunt trăsături caracteristice a alcoolismului cronic.

- ✓ Hipoglicemia intermitentă apare la deficiența carboxilării piruvatului însoțită de cetoză, acidoză lactică, retard psihomotor sever.
- ✓ Deficiența izoenzimelor citozolice sau mitocondriale ale PEPCCK este caracterizată prin inhibarea gluconeogenezei, ambele boli sunt rare, iar deficiența izoenzimei mitocondriale este moștenită autosomal recesiv.

- ✓ Clinic se depistează hipoglicemie, acidoză lactică, hipotonie, hepatomegalie.
- Tratamentul este simptomatic, de susținere.
- ✓ Deficiența F-1,6-DP moștenită autosomal recesiv afectează sever gluconeogeneza cauzând hipoglicemie, cetoză și acidoză lactică.

- ✓ Deficitul G-6-P-aza, enzimă comună gluconeogenezei și glicogenolizei este responsabilă de boala von Gierke.
- Acumularea de G-6-P are ca consecință sinteza excesivă a glicogenului în ficat și rinichi, activarea șuntului pentozofosfat cu producerea masivă de R-5-P, și implicat de nucleotide purinice având în consecință hiperuricemia.

- Hipoglicina A toxina unui fruct verde din Jamaica, inhibă gluconeogeneza, provoacă hipoglicemie; formează esteri nemetabolizabili cu CoA și carnitină – inhibând oxidarea acizilor grași. Ca urmare se formează acidoza lactică manifestată prin tulburări neurologice, digestive și musculare.

Reglarea hormonală a nivelului glucozei în sânge:

- Un rol unic îi aparține insulinei – hormon ce facilitează depozitarea tuturor tipurilor de bază ale substanțelor energetice.
- Este unicul hormon secreția căruia este dependentă de nivelul glucozei sanguine.
- Toți ceilalți hormoni necesită ca excitanți o hipoglicemie vădită sau intercalarea semnalelor de tipul stresului, rației alimentare proteice, efortului fizic.

- Adrenalina, glucagonul, cortizolul, somatotropina, tiroxina – accelerează utilizarea de energie, măresc nivelul glucozei prin următoarele mecanisme:
 - glucagonul amplifică glicogenoliza și gluconeogeneza;
 - cortizolul facilitează gluconeogeneza și blochează absorbția glucozei;

- catecolaminele favorizează glicogenoliza și blochează absorbția glucozei;
- somatotropina inhibă absorbția glucozei;

Patologii medicale:

- Insulinorezistența periferică – sindrom biochimic caracterizat prin creșterea marcată a sintezei de insulină în pofida unui nivel normal al glicemiei, cauzat de unele mutații ale genei ce codifică receptorul de insulină; apare imposibilitatea transmiterii intracelulare a mesajului hormonal.

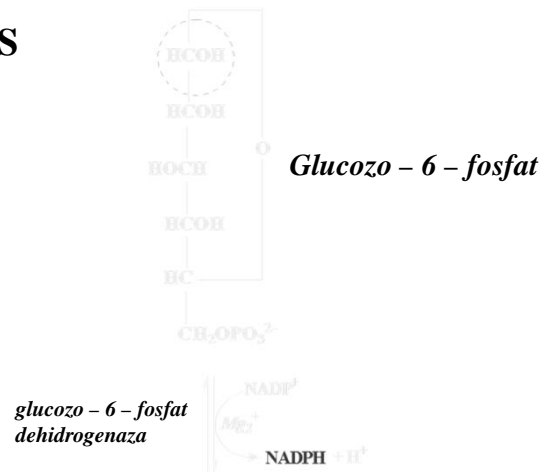
- Această categorie include diverse afecțiuni ereditare cum ar fi: diabetul lipoatrofic infantil, diferite forme de obezitate, sindromul Donahue (dismorfism facial, cașexie, retard mintal, hipotrofie staturală) sau diverse tulburări endocrine.
- O mutație la nivelul situsului de scindare a precursorului insulinei generează creșterea marcată a proinsulinei în circulație, în detrimentul insulinei active.

- ✓ Tip MODY - 2 – o afecțiune ereditară monogenică provocată de deficitul glucokinazei; se observă diminuarea glicolizei și a glicogenogenezei în ficat, ceea ce determină activarea gluconeogenezei.
- ✓ Secundar – se desemnează în pancreatite cronice sau în alte afecțiuni care lizează integritatea pancreasului.

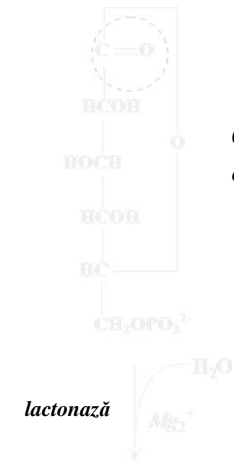
- Diabetul zaharat – sunt descrise mai multe tipuri:
 - ✓ Tip I – insulinodependent: este cauzat de deficitul insulinei, consecința unor mecanisme autoimune (este depistată prezența anticorpilor anticelulei β); boala debutează timpuriu, se manifestă prin deficitul total a insulinei, concomitent cu degenerarea marcată a celulelor β .
 - ✓ Tip II – non-insulinodependent – afecțiune multifactorială, relativ frecventă este asociat frecvent cu obezitate, insulinorezistența periferică și perturbarea metabolismului lipidic.

- ✓ Secundar cu exces de hormoni hiperglicemici – în afecțiunile endocrine, caracterizate prin hipersecreția de catecolamine, cortizol, somatotropina; aceste sindroame sunt însoțite de insulinorezistență periferică.
- ✓ Gestational – debutează pe parcursul sarcinii și poate evalua spre instalarea diabetului zaharat, reducerea toleranței la glucoză.

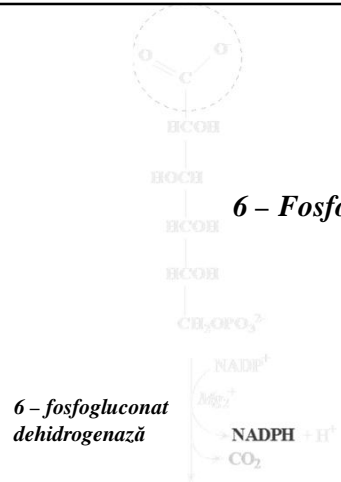
HMS



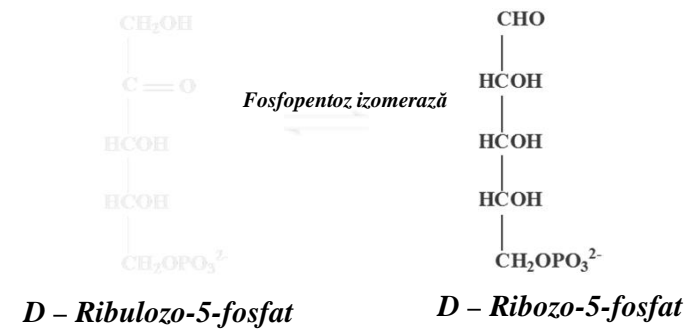
6 – Fosfo-Glucono- δ -Lactonă

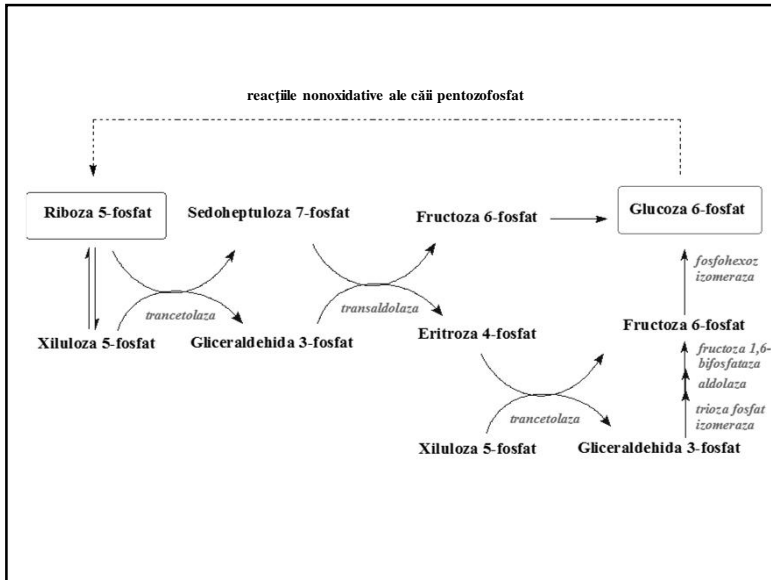


6 – Fosfo-Gluconat



Fosfopentoz izomerază



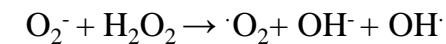
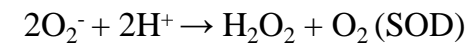


HMS și celulele roșii ale sângelui:

- Șuntul este foarte activ în eritrocite.
- NADPH format protejează AGN de interacțiunea anormală cu O_2 (în membrană) și asigură gradul de oxidare a Fe^{2+} în Hb.
- La insuficiența de G-6-P-DH apare o hemoliză patologică, determinată de gradul mic de reducere a glutationului; în consecință eritrocitele sunt expuse la efectele nocive ale radicalilor liberi.

- Deosebit de activ este șuntul în celulele fagocitare unde are loc liza bacteriilor și celulelor anormale.

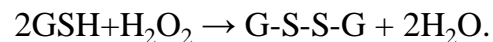
■ $NADPH + 2O_2 \rightarrow 2O_2^- + NADP^+ + H^+$
Enzima este o NADP-oxidază; în fagolizozomi anionul superoxid generează spontan H_2O_2 , substrat pentru mieloperoxidază, prezentă în granulele neutrofile primare, în prezența metalelor H_2O_2 și anionul superoxid va genera radicalul hidroxil și oxigenul singlet ($\cdot O_2$).



- Radicalul hidroxil (OH) este foarte activ și va oxida diferite molecule.
- Șuntul din eritrocite este singura sursă de NADPH.
- Intră în componența glutatonei unde electronul se transferă de la NADPH la FAD, apoi la punțile disulfidice în subunitate și apoi pe glutatonele oxidate.

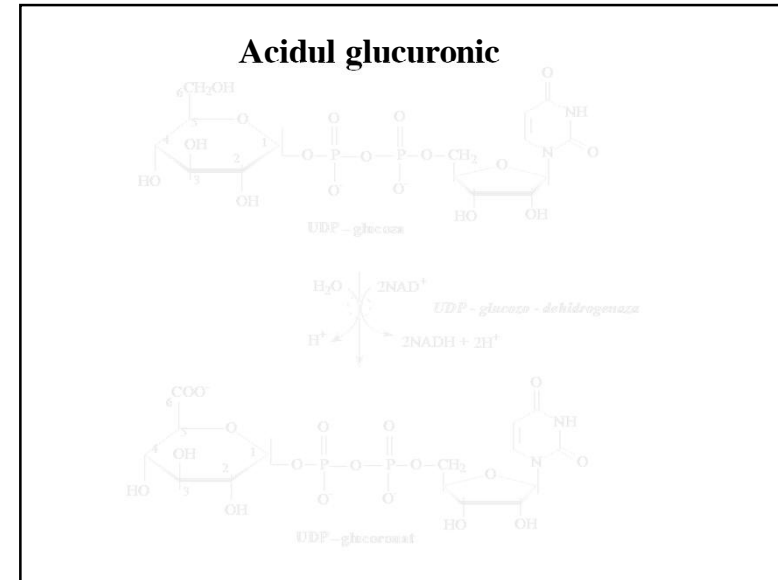
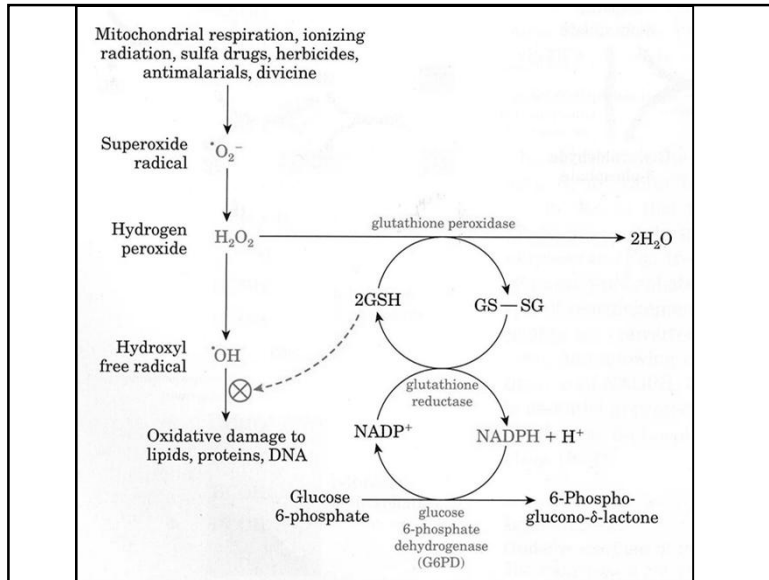
- GR reprezintă un dimer cu o masă moleculară de 50 kDa. Fiecare subunitate este constituită din 3 domenii structurale: fixatori de FAD, NADPH și domeniul intermediar.
- Relația GSH/G-S-S-G în condiții normale este 500.
- GSH joacă un rol deosebit în procesele de detoxifiere, este utilizat în inactivarea potențialului de distrugere a peroxidizilor organici și a H₂O₂, rezultat al acțiunii SOD.

- GP enzimă seleno-constituentă neutralizează peroxidul:



- Scăderea nivelului GSH se depistează în *favism* (deficit congenital de G-6-P-DH) – leziune metabolică, indivizii prezintă o mare sensibilitate la sulfamide sau medicamente antimalarice cu declanșarea unor manifestări hemolitice generalizate.

- Defectele genetice în activitatea γ -glutamil cistein sintazei și glutatonei sintazei sunt cauzele anemiilor hemolitice. De asemenea deficiențele nutriționale în riboflavină sau seleniu determină anomalități în metabolismul glutatonei.
- O ameliorare parțială se obține la utilizarea vitaminei E și antioxidanților.



Acidul glucuronic este utilizat la:

- Conjugarea diversilor compuși endo- și exogeni din clasa aminelor, fenolilor, acizilor carboxilici.
- UDP-glucuronatul este donator de glucuronil în sinteza polizaharidelor acide (proteoglicani – glicozoaminglicani).
- Se conjugă cu hormonii tiroidieni în hipertiroidism. La nivel scăzut de hormoni are loc hidroliza acestor compuși cu eliberarea hormonilor activi.

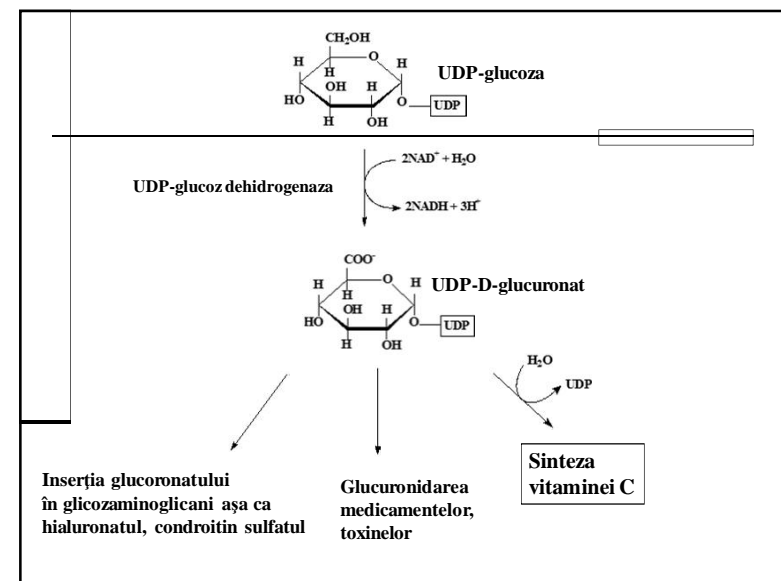
- Reacțiile sunt catalizate de glucuronil transferaze – enzime inductibile.
- Reacțiile sunt realizate în ficat și reprezintă o etapă de detoxifiere a compușilor străini (xenobiotice) sau proprii organismului, formând glucuronide – compuși cu polaritate evidentă, facilitând transportul și excreția lor.

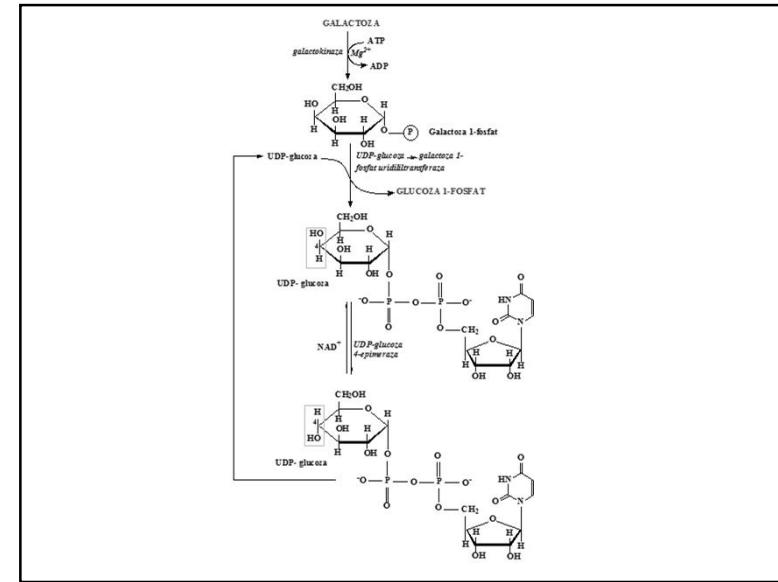
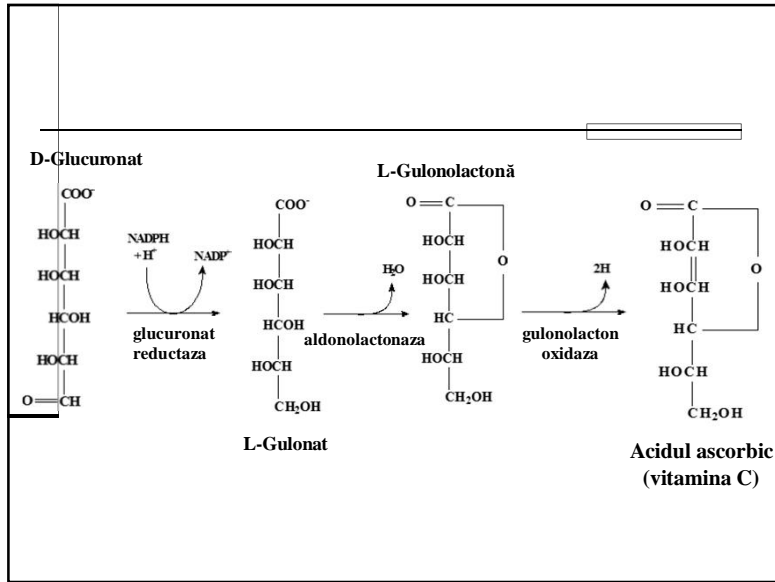
- Imaturitatea sau deficiențele genetice ale acestor enzime duc la perturbarea proceselor de detoxifiere.
- Când necesitățile organismului în acid glucuronic sunt satisfăcute, metabolizarea lui conduce la D-xiluloză, substrat al HMS.

- Maladia ereditară - *pentozuria esențială* se datorează imposibilității conversiei L- în D-xiluloză, ca rezultat al absenței enzimei L-xilitol-DH – NADPd, cu eliminarea în urină a L-xilulozei, conform reacțiilor:



- La animale, cu excepția maimuțelor antropoide, cobaiul și omului, acidul L-gulonic poate fi convertit în acid ascorbic.
- Incapacitatea de a sintetiza ascorbatul (vitamina C) se datorează lipsei ereditare a *gulonolacton-oxidazei*.





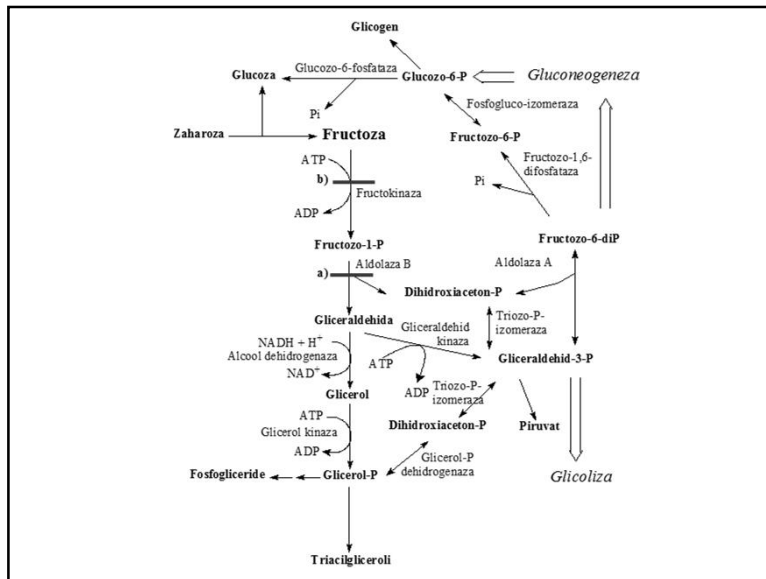
Patologiile medicale:

- La insuficiența enzimei UDP- α -glucoză- α -galacto-1-P-uridil-transferaza are loc acumularea în sânge a Gal-1-P; consecințele sunt nefavorabile pentru organism: mărirea ficatului și a altor organe, cataracta, dereglări mintale; se mai acumulează și galactitolul – cauza directă a cataractei; suferă preponderent copiii, de aceea reducând sau eliminând complet laptele din rație, scad simptomele patologice;

- Galactozemia și galactouria sunt provocate de deficiența galactokinazei care conduce la acumularea galactitolului, dacă în dietă este prezentă galactoza.

- Aldozreductaza - enzimă prezentă în ficat, țesutul nervos, veziculele seminale, nu este importantă din punct de vedere fiziologic în metabolismul galactozei dacă nivelul galactozei nu este ridicat;
- Intoleranța la lactoză este de 3 tipuri:
 - ✓ copii prematuri (deficit congenital);
 - ✓ deficitul care apare ca rezultat a înlăturării chirurgicale a unei porțiuni din intestinul subțire;

- ✓ deficit provocat de lezarea celulelor mucoase intestinale – care necesită eliminarea din dietă a sursei majore de galactoză;
- Organismul poate sintetiza cantitatea suficientă de UDP-Gal prin reacția de epimerizare.



Patologii medicale:

- Intoleranța ereditară la fructoză – se caracterizează prin absența aldolazei B, care conduce la acumularea intracelulară a F-1-P. Ultima inhibă Glu-6-P-aza și *glicogen fosforilaza* și prin urmare glucoza este depozitată în ficat ca ester fosforic, ceea ce explică hipoglicemia severă, voma, icterul și hemoragia; poate provoca insuficiența hepatică.

- *Fructozuria* este provocată de deficiența ereditară a fructokinazei, care conduce la acumularea fructozei în sânge.
- Deficitul enzimelor responsabile de interconversia monozaharidelor și de biosinteza glicoproteinelor, se exprimă prin sindromul deficienței carbohidraților din structura glicoproteinelor. Afecțiuni ereditare care se manifestă prin retard de creștere, anomalii neurologice și afectare multienzimatică.

- ✓ Diagnosticul de laborator constă în analiza profilului electroforetic al *transferinei serice*, care migrează mai lent în absența acidului sialic din componenta lanțurilor oligozaharidice ale proteinei.

- O grupă de glicoproteine ce conțin acid sialic sunt prezente în saliva oamenilor sănătoși, la pierderea acidului sialic, grație unor enzime salivare, aceste proteine precipită pe suprafața smalțului dentar, generând placa dentară - cauza cariei și maladii paradontale; În condiții normale acidul sialic nu precipită și prin urmare glicoproteinele salivare protejează dinții de diferite afecțiuni.

- În salivă se întâlnesc și polizaharide extracelulare de origine bacteriană: dextranii – polimeri ai glucozei (α -1,6; β -1-3 și 1-2) și levanii (polimeri ai fructozei – 1,2); acești polimeri sunt adevărați lianți ai plăcii dentare, se formează pe contul *zaharozei*, considerată, din acest motiv, cea mai cariogenă.

- În natură ne mai întâlnim cu un diglucid – *amigdalina*, care se află în migdalele amare, în sâmburi de piersici, caise, prune.
- La hidroliza ei formează două molecule de β -D-glucoză, una de aldehydă benzoică și una de acid cianhidric (HCN).

- Enzimele florei intestinale sunt capabile să hidrolizeze amigdalina, cu eliberarea acidului cianhidric; absorbția lui generează efectul toxic.
- Amigdalina se consideră agent antitumoral. Tumorile posedă activitate β -glucuronidazică sau β -glucozidazică eliberând HCN – cauza morții celulare.

