

lor unui organ cu dezvoltarea proceselor patologice celulare primare; procesele patologice celulare prin generalizare conduc la procese patologice integrale cu insuficiența organelor vitale, iar acestea din urmă provoacă leziuni celulare secundare. Schema generală a acestor procese poate fi prezentată astfel:

factorul patogen cu acțiune locală ⇒ leziuni celulare primare ⇒ procese patologice generale ⇒ leziuni celulare secundare ...

Astfel, în compresia îndelungată a mușchilor scheletici (crush – sindromul) leziunea miocitelor și aferența nervoasă, resorbția produselor alterării celulare conduc la intoxicarea generală a organismului și la dereglări grave ale activității nervoase, circulației sanguine, respirației, la insuficiență renală. Insuficiența poliorganică consecutivă sindromului crush aprofundează și lărgeste arealul leziunilor celulare.

Deoarece manifestările proceselor patologice generale sunt comune pentru majoritatea factorilor patogeni și au mecanisme principal similare la majoritatea speciilor biologice, ele se referă la categoria *proceselor patologice integrale tipice*. Din categoria de procese patologice tipice integrale face parte șocul, stresul, hipo- și hipertermia generală, febra, hipoxia, hiperoxia, dihidriile (deshidratarea, hiperhidratarea), dismineralozele, dismetabolismele, dishormoniemiile, dereglările echilibrului acido-bazic, toxemiile, bacteriemiile, reacția fazei acute și alte dishomeostazii.

19. Dishomeostaziile metabolice. Dismetabolismele generale

Metabolismul reprezintă schimbul de substanțe dintre organism și mediul ambiant: substanțe nutritive, care servesc drept material plastic pentru menținerea homeostaziei structurale și surse energetice pentru menținerea homeostaziei funcționale,

substanțe minerale (macroelemente și oligoelemente), apa și oxigenul necesar pentru procesele oxidative.

Metabolismul include două procese diametral opuse și echilibrate: anabolismul – reacții endotermice de sinteză a substanțelor compuse din substanțe elementare și catabolismul – reacții exotermice de scindare a substanțelor compuse până la substanțe simple.

Metabolismul tuturor substanțelor formează un lanț de procese consecutive care include:

1) ingerarea substanțelor exogene, care, la rândul său, depinde de alte două condiții – motivația consumului și disponibilitatea substanțelor necesare;

2) digestia substanțelor nutritive ingerate – procesul de scindare a substanțelor exogene genetic heterogene până la substanțe elementare, genetic indiferente, care pot fi interiorizate în organism;

3) interiorizarea – absorbția din tractul digestiv al substanțelor genetic indiferente și transferul acestora în mediul intern al organismului;

4) transportul substanțelor de la locul absorbției spre structurile consumatoare sau metabolizante;

5) menținerea homeostaziei substanțelor nutritive în mediul intern al organismului;

6) transferul transmembranal al substanțelor din mediul intern în interiorul celulei;

7) procesele metabolice intracelulare – procesele anabolice și catabolice;

8) eliminarea din celule în mediul intern al deșeurilor metabolice;

9) transportul deșeurilor metabolice prin mediul intern spre organele excretorie;

10) excreția deșeurilor metabolice și menținerea homeostaziei mediului intern.

De rând cu dismetabolismele celulare (distrofiile celulare) există și dismetabolisme generale.

Dishomeostaziile metabolice – dismetabolismele generale reprezintă procese patologice tipice integrale apărute la acțiunea factorilor patogeni endogeni (*dismetabolisme congenitale*) sau exogeni (*dismetabolisme achiziționate*) și se caracterizează prin dereglarea proceselor metabolice la nivel celular, de organ și integral.

Dereglările metabolismului pot surveni în orice proces din lanțul metabolic, alterând atât procesele metabolice succesoare, cât și cele predecesoare. Consecințele dismetabolismelor sunt procese patologice celulare (leziuni celulare, distrofii celulare, necroza, inflamația, atrofia, sclerozarea).

Deregările metabolice poartă un caracter integral și complex. Doar în scop cognitiv și didactic se poate vorbi despre metabolismul fiecărei substanțe în parte, la fel ca și despre dismetabolisme separate – glucidice, lipidice, proteice.

19.1. Dismetabolismele glucidice

19.1.1. *Etiologia generală a dismetabolismelor glucidice*

19.1.2. *Hipoglicemia*

19.1.3. *Hiperglicemiile*

19.1.4. *Hipercetonemia*

19.1.5. *Galactozemia*

19.1.6. *Consecințele dismetabolismelor glucidice*

Mediul intern al organismului reprezintă mediul ambiant pentru celule. Din această cauză menținerea compoziției și nivelului constant optim al concentrației glucidelor (homeostazia glicemiei) este o condiție indispensabilă pentru întreținerea activității vitale a celulelor. Importanța homeostaziei concentrației de glucoză în sânge rezultă din faptul că în timp ce pentru majoritatea organelor (mușchi, cord ș.a.) glucoza este doar o sursă alternativă de energie, pentru țesutul nervos ea reprezintă aproape unica sursă energetică (În inaniție creierul poate utiliza, deși într-o cantitate foarte limitată, și alte surse energetice – acizi grași, corpi cetonici). Aceasta dictează necesitatea menținerii stricte a glicemiei la nivel homeostatic. Deviațiile glicemiei în direcția hipo- sau hiperglicemiei antrenează procese patologice celulare (în primul rând în creier) cu consecințe grave pentru organism.

19.1.1. *Etiologia generală a dismetabolismelor glucidice*

A. Deregarea consumului glucidelor.

Consumul glucidelor poate fi dereglat fie de modificările motivației alimentare, fie de disponibilitatea glucidelor necesare.

Motivația alimentară poartă atât caracter general, nespecific pentru ingerarea hranei în genere (*senzația de foame*), cât și caracter selectiv ca o necesitate specifică de a consuma anumite substanțe nutritive. Această capacitate la om există la nivel inconștient și se manifestă doar uneori prin anumite “pofte” culi-

nare sau prin perversiuni (consumul de cretă de către gravide) (De menționat că în experiment animalele alimentate cu substanțe nutritive luate separat – proteine, glucide, lipide, minerale – consumau aceste ingrediente în proporții fiziologic necesare, ceea ce dovedește existența unui mecanism de motivație alimentară selectivă pentru fiecare substanță alimentară.).

Mai frecvent se întâlnesc dereglări generalizate ale motivației alimentare exprimate prin pofta exagerată (*hiperrexia*, *bulimia*) cu ingerarea excesivă de alimente (*polifagia*), prin diminuarea (*hiporexia*) sau prin lipsa totală a poftei și refuzul alimentației (*anorexia*). Din factorii etiologici ai dereglării motivației alimentare fac parte: dereglări ale activității nervoase în patologia neurologică și psihiatrică (de ex., schizofrenia); patologia tractului digestiv (de ex., anaciditatea gastrică); tradiții culinare și alimentare etnice, de familie ș.a.; motivație impusă conștient cu scopuri de corecție a siluetei ș.a.

Disponibilitatea substanțelor nutritive este un factor obiectiv important în dereglările metabolismului glucidic.

Rația alimentară a omului include următoarele glucide: monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza); dizaharide (zaharoza, lactoza, maltoza); polizaharide (amidon, glicogen, celuloza) (De menționat că celuloza alimentară este indigerabilă pentru om, constituind doar structuri mecanice cu rol de suport și adsorbent pentru enzime digestive și substanțe nutritive, excitant fiziologic al motilității intestinale.). Glucidele consumate sunt utilizate de organism preponderent în scopuri energetice (cca 40% din energia necesară organismului este furnizată de glucide), dar și în scopuri plastice pentru sinteza unor substanțe de structură (acizi nucleici, glucozoaminoglicane ș.a.). Toate glucidele sunt reciproc ramplasabile, deoarece glucidul elementar este glucoza. Pe lângă glucidele exogene ingerate, acestea mai pot fi sintetizate și din substanțe non-glucidice (aminoacizi, piruvat, glutamat ș.a.).

Consumul glucidelor. Datorită răspândirii largi în natură, accesibilității și costului relativ mic deficitul spontan de glucide în rația alimentară practic nu se întâlnește. Mai frecventă este situația inversă, atunci când necesitățile energetice ale organismului sunt satisfăcute predominant prin consumul excesiv de glucide cu reducerea parțială a altor ingrediente alimentare, în special a proteinelor.

Consumul excesiv de glucide se manifestă prin *hiperglicemie*, iar carența alimentară glucidică – prin *hipoglicemie*.

Consumul neechilibrat calitativ de glucide, substituirea reciprocă a glucidelor în rația alimentară, nu antrenează consecințe patologice, deoarece glucidele nu reprezintă substanțe de neînlocuit (substanțe esențiale). Consumul predominant de monozaharide ușor asimilabile nu produc efecte patologice digestive, ci în special efecte metabolice asociate de hiperglicemie. Consumul predominant de polizaharide induce atât efecte metabolice, cât și efecte digestive.

B. Dereglarea digerației glucidelor – *maldigestia glucidelor*.

Digestia constă în transformarea glucidelor complexe cu proprietăți heterogene (di-, oligo- și polizaharidelor) în glucide elementare genetic indiferente – monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza). Acest proces se produce consecutiv pe parcursul pasajului bolului alimentar prin tubul digestiv și expunerea acestuia acțiunii succesive a enzimelor conveierului enzimatic-amilaza salivară, amilaza pancreatică, dizaharidazele intestinale (zaharaza, lactaza, maltaza). Respectiv, dereglările digestiei glucidelor pot interveni la dereglarea diferitelor etape ale conveierului enzimatic. Maldigestia glucidelor are în calitate de factori etiologici dereglările secreției amilazei salivare, celei pancreatice și a dizaharidazelor intestinale.

Consecința metabolică a maldigestiei glucidelor este carența glucidelor – *hipoglicemia*.

C. Dereglările absorbției intestinale a glucidelor – *malabsorbția*.

Din întreg spectrul de glucide doar monozaharidele (glucoza, fructoza, galactoza) se absorb din intestin în mediul intern. Absorbția monozaharidelor se efectuează pe parcursul întregului tract digestiv, începând cu cavitatea bucală, însă cvazitotalitatea de monozaharide se absoarbe în intestinul subțire. Absorbția monozaharidelor este un proces activ, care necesită energie. Deoarece absorbția are loc preponderent în intestinul subțire, cauzele malabsorbției glucidelor sunt afecțiunile intestinale: inflamația (enterite), defecte genetice ale enterocitelor (lipsa congenitală a enzimelor). Consecințele malabsorbției glucidelor sunt efectele patologice digestive (prezența glucidelor în bolul fecal din intestinul gros, dispepsia glucidică ș.a.) și efectele metabolice (carența de glucide – *hipoglicemia*).

D. Dereglările transformărilor intermediare ale glucidelor în ficat – ale *metabolismului intermediar*.

Ficatul are rol crucial homeostatic pentru glucide – funcția de *glucostat*. Principalele procese metabolice în ficat sunt:

a) *captarea* glucozei, galactozei și fructozei din sângele portal;

b) *conversia* fructozei și galactozei în glucoză;

c) transformarea glucozei în glicogen (*glicogenogeneza*);

d) scindarea glicogenului depozitat (*glicogenoliza*);

e) scindarea glucozei până la piruvat și acetil-KoA (*glicoliza*);

f) *oxidarea* acetil-KoA în mitocondrii până la produșii finali (dioxid de carbon și apă);

g) scindarea glucozei în *ciclul pentozic* cu formarea de acizi nucleici și donatori de protoni (*NADP.H*);

h) sinteza glucidelor din substanțe non-glucidice – *gluconeogeneza* din piruvat, lactat, glutamat, aminoacizi;

i) sinteza lipidelor din glucide – *lipogeneza* din acetat ș.a.

Fiecare din aceste funcții au importanță deosebită nu numai pentru ficat, ci pentru întreg organismul. Din această cauză dereglările metabolice din ficat au consecințe generale pentru organism.

Insuficiența metabolică a ficatului are consecințe complexe pentru metabolismul glucidic manifestate prin incapacitatea hepatocitelor de a efectua glicogenogeneza, micșorarea toleranței față de glucide, micșorarea rezervelor de glicogen, mobilizarea intensă a lipidelor din țesutul adipos. Insuficiența ficatului se traduce prin episoade de *hiperglicemie* exagerată consecutiv ingerării hranei și *hipoglicemie* consecutiv perioadelor de post.

La ingerarea alimentelor glucidele absorbite din intestin parvin spre ficat cu sângele portal. Hepatocitele afectate nu sunt apte să asimileze glucidele sanguine pentru sinteza glicogenului, din care cauză glucidele traversează ficatul și condiționează *hiperglicemie* în circulația mare. Micșorarea toleranței față de glucoză se poate depista prin proba funcțională cu suprasolicitare cu glucoză, care constă în ingerarea orală pe nemâncate a 50 g de glucoză și determinarea glicemiei inițial și pe parcursul a 2,5 ore după ingerare. În insuficiența hepatică inițial pe nemâncate se observă *hipoglicemie*. După ingerarea glucozei are loc *hiperglicemia* exagerată cu reîntoarcerea tardivă la normal. *Hiperglicemia* alimentară stimulează secreția insulinei, care, însă, în incompetența hepatocitelor, nu asigură sinteza și depozitarea glicogenului în ficat și nu reduce *hiperglicemia*.

Hiperglicemia exagerată poate antrena glucozuria. Din contra, în intervalele dintre ingerarea alimentelor lipsa glicogenului în ficat și incapacitatea ficatului afectat de a efectua gluconeogeneza face *hipoglicemia* persistentă cu manifestările clinice caracteristice – astenia nervoasă și musculară, fatigabilitate, tremor.

Hipoglicemia pronunțată provoacă și reacții din partea sistemului nervos și endocrin: excitarea sistemului nervos vegetativ simpatic, secreția catecolaminelor de către medulosuprarenale, a glucocorticoizilor de corticosuprarenale, a glucagonului de către pancreasul endocrin. Aceste reacții în asociație cu epuizarea glicogenului în ficat stimulează lipoliza în țesutul adipos, eliberarea în sânge a acizilor grași, hiperlipidemia de transport cu lipoproteine de densitate foarte mare.

Din cauza incapacității ficatului de a sintetiza proteine transportoare de lipide la hiperlipidemia de transport se asociază și hiperlipidemia de retenție. Hiperlipidemia conduce la infiltrația și distrofia grasă a ficatului, care afectează și mai mult hepatocitele – astfel se închide cercul patogenetic vicios – afecțiunea primară a ficatului – depleția glicogenului în ficat – hiperlipidemia – distrofia grasă a ficatului – dereglarea metabolismului în ficat. De rând cu aceasta secreția abundentă de glucocorticoizi suscită proteoliza și gluconeogeneza.

Manifestările hiperglicemiei, în afară de nivelul ridicat de glucoză în sânge, este glucozuria și poliuria, deshidratarea, hemoconcentrația, polidipsia, eventual pot apărea edemul interstițial, intumescența și alterarea osmotică a celulelor, sinteza și depunerea excesivă a grăsimilor în țesutul adipos (obezitatea).

E. Dereglări endocrine

Metabolismul glucidelor este reglat de mai mulți hormoni, care posedă efect hipoglicemic (insulina) și hiperglicemic (glucagonul, catecolaminele, glucocorticoizii, somatotropina).

Dereglările complexe ale metabolismului glucidic intervin în deficitul de insulină în *diabetul zaharat*.

19.1.2. Hipoglicemia

Hipoglicemia este micșorarea concentrației de glucoză în sânge mai jos de 0,08 % (4,4, mMol/L). Glucoza sângelui este esențială pentru organele, care utilizează pentru energogeneză doar glucoza – creier, medula suprarenalelor, stratul medular al rinichilor, eritrocite.

Normoglicemia – concentrația normală de glucoză în sânge, este menținută în limite foarte înguste – 5,5–6 mmol/l (80–120 mg/dL; 0,08–0,12 %).

Normoglicemia este rezultatul echilibrului a două procese: consumul perpetuu al glucozei de celulele organismului și recuperarea consumului de glucoză prin absorbția acesteia din tractul digestiv, mobilizarea glucidelor din rezervele endogene (glicogenoliza) și prin sinteza glucidelor *de novo* din substanțe non-glucidice (gluconeogeneza). Predominarea absolută sau relativă a unuia din aceste două procese – a aportului sau a consumului – influențează valorile glicemiei și provoacă devierile acesteia de la constant. Dilema menținerii homeostaziei glicemiei constă în faptul că spre deosebire de utilizarea glucozei, care poartă caracter perpetuu, aportul alimentar al acesteia este discontinuu, episodic. Atunci, când glucidele nu se îngerează cu alimentele timp de câteva ore, nivelul glicemiei este menținut la valoarea de 0,7–0,9%. După ingerarea glucidelor glicemia crește repede (peste 30 minute) până la 1,50 %, restabilindu-se peste 1,5–2 ore. Ficatul este prima barieră în calea glucidelor parvenite aici cu sângele venei porta din tubul digestiv. Ficatul captează surplusul de glucoză, transformându-o în glicogen. În cazul, când ficatul nu asimilează tot surplusul de glucoză din sânge, aceasta este captată de alte organe: mușchii scheletului, care o transformă de asemenea în glicogen, țesutul adipos, care o transformă în lipide. Sângele bogat în glucoză stimulează secreția de către celulele beta pancreatice a insulinei, care contribuie la utilizarea glucozei de către organe, sinteza de glicogen cu reîntoarcerea glicemiei la normă.

Concentrația glucozei în sânge este însuși un mecanism de autoreglare a raportului dintre glicoliză și glicogeneză. De menționat că ficatul, spre deosebire de alte organe, nu posedă vre-un mecanism de accelerare a transportului transmembranar al glucozei. Din cauza că glucoza difuzionează liber în hepatocite, concentrația acesteia în sânge și în hepatocit este echilibrată. În așa mod hepatocitul posedă în permanență informație despre glicemie, reacționând prompt la fluctuațiile acesteia prin stimularea glicogenogenezei în caz de hiperglicemie sau a glicogenolizei în caz de hipoglicemie. O altă particularitate a ficatului este glucokinaza hepatică – enzima, care stimulează fosforilarea glucozei pătrunse în hepatocit din sânge în glucozo-6-fosfat și ulterior în glicogen. Glucokinaza hepatică are K_m foarte joasă – 2×10^{-2} , ceea ce corespunde concentrației de glucoză egală cu 0,36%. Deoarece concentrația normală a glucozei în sânge este de 0,1%, hepatocitele sunt foarte sensibile față de concentrația glucozei în sânge. Insulina stimulează sinteza glucokinazei și indirect sinteza de glicogen, care,

grație structurii polimere și masei moleculare mari, nu poate difuziona prin membrana citoplasmatică și este reținut intracelular – în așa mod surplusul de glucoză este înlăturat din sânge și depozitat în hepatocit.

Glucocorticoizii sunt antagoniștii insulinei și stimulează gluconeogeneza prin activarea unor enzime specifice – aminotransferaze, piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvatcarboxi-kinaza, glucozo-6-fosfataza. Concomitent, glucocorticoizii stimulează proteoliza în țesuturi, furnizând aminoacizii necesari pentru gluconeogeneză.

Glucagonul stimulează enzimele de conversie a piruvatului în fosfoenolpiruvat. O altă acțiune a acestui hormon este stimularea lipolizei în ficat, ceea ce eliberează acizii grași utilizați ulterior în gluconeogeneză.

Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului insuficient sau al catabolismului intensiv de glucide. Cauzele hipoglicemiei prin aportul insuficient sunt inaniția totală sau glucidică, epuizarea rezervelor endogene de glicogen în afecțiuni hepatice, renale, sepsis, hipoadrenalism, panhipopituitarism, prevalarea glicogenogenezei asupra glicogenolizei la administrarea insulinei exogene. O cauză importantă a hipoglicemiei este hipersecreția insulinei de celulele beta pancreatice (de ex., în tumorile aparatului insular – insulinoma), ceea ce provoacă înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, împiedicând mobilizarea acestuia chiar și în condiții de hipoglicemie. Causă frecventă a metabolizării excesive a glucozei este hiperfuncția organelor, în special efortul muscular (mușchii scheletului au masa totală de 1/2 din masa corporală).

Reacțiile compensatorii în hipoglicemie sunt inițiate de sistemul nervos – apariția senzației de foame și reacții comportamentale orientate spre ingerarea alimentelor, excitația sistemului vegetativ simpatic și de glandele endocrine – hipersecreția de corticotropină din adenohipofiză, de glucocorticoizi din corticosuprarenale, catecolamine din medulosuprarenale, glucagon de celulele alfa pancreatice paralel cu inhibiția secreției insulinei de celulele beta pancreatice. Rezultanta interacțiunii acestor procese este inhibiția glicogenogenezei, stimularea glicogenolizei și a gluconeogenezei, lipoliza, mobilizarea intensă a lipidelor din

țesutul adipos și vizează restabilirea normoglicemiei și acoperirea necesităților energetice.

Glicogenoliza în ficat și în rinichi este inițiată de hipoglicemia de orice origine. Glicogenoliza este monitorizată în special de rezervele intracelulare de energie, iar poziția strategică o ocupă adenilatciclaza – enzima, care sintetizează AMP-ciclic. În stare de repaus celula conține cantități mici de AMP-ciclic. Excitarea receptorilor adenilatciclazei de către adrenalina sau glucagon stimulează porțiunea catalitică a adenilatciclazei, ceea ce catalizează desprinderea radicalilor fosforici de la ATP, esterificarea acestora cu riboza și formarea de AMP-ciclic. Efectul final al AMP-ciclic este activarea enzimelor intracelulare ale glicogenolizei. Insulina posedă efect contrar, micșorând cantitatea de AMP-ciclic în celulă. Astfel, catecolaminele și glucagonul intensifică glicogenoliza, în timp ce insulina o inhibă, activând concomitent glicogenogeneza.

De rând cu efectul direct asupra celulelor hepatice, hipoglicemia stimulează secreția din celulele alfa pancreatice a glucagonului, care de asemenea intensifică glicogenoliza. Aceste mecanisme asigură organismul cu glucoză doar până la epuizarea rezervelor de glicogen din ficat și rinichi – în medie timp de 24 de ore de la sistarea ingerării glucidelor (inaniția). Din momentul epuizării rezervelor de glicogen și reinstalării hipoglicemiei la nivelul subcritic pentru creier în reacțiile compensatorii se includ corticosuprarenalele cu secreția hormonilor glucocorticoizi, care declanșează neoglucoogeneza prin stimularea sintezei enzimelor neogluco genetice, intensificarea proteolizei în organele limfoide, țesutul conjunctiv și mușchii striati, furnizând astfel aminoacizi liberi pentru procesul de sinteză a glucidelor. Aminoacizii eliberați în procesul proteolizei sunt utilizați pentru sinteza glucozei. Esența acestei reacții constă în menținerea glicemiei necesare creierului după epuizarea glicogenului ficatului

prin neoformarea glucozei din substanțe non-glucidice – piruvat, glutamat și alți aminoacizi. Această reacție este practic similară reacției adaptative nespecifice – stresului, realizată la fel prin hipersecreția ACTH-ului hipofizar și a glucocorticoizilor corticosuprarenali. La persoanele sănătoase procesele de neoglucogeneză sunt antagonizate de insulină. Din această cauză în lipsa insulinei în diabetul zaharat glucocorticoizii exercită o acțiune neoglucogenetică necontrolată, ceea ce mărește și mai mult hiperglicemia. Paralel cu scindarea proteinelor pentru gluconeogeneză se instalează și efecte eventual patogene: liza țesutului conjunctiv, atrofierea țesutului limfoid cu imunosupresie, atrofierea mușchilor striati.

De rând cu efectele descrise, hipoglicemia rezultă depleția glicogenului în ficat, provocând intensificarea *lipolizei* în țesutul adipos cu creșterea în sânge a conținutului de lipide – hiperlipidemia de transport cu lipoproteine de densitate foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele serice). Hiperlipidemia induce infiltrația, iar ulterior și distrofia grasă a ficatului.

Hipoglicemia are și efecte metabolice celulare. Din efectele asupra metabolismului plastic ale carenței glucidelor face parte deficitul de ribozo-6-fosfat (sursă de riboză servește glucoza), micșorarea cantității de ATP. Se dereglează de asemenea și sinteza proteoglicanilor.

Hipoglicemia dereglează direct metabolismul energetic în celulele consumatoare de glucoză. Inhibiția șuntului pentozofosforic rezultă micșorarea formării de NADH și NADP.H, care reprezintă principalii donatori de protoni în procesele de reducere. O manifestare concretă a deficitului de protoni este incapacitatea de a resintetiza acizii grași din acetat cu acumularea excesivă a acetil-CoA și condensarea ulterioară a acestuia până la corpi cetonici – cetogeneza. Deficitul de acid oxalacetic (se sintetizează prin carboxilarea piruvatului generat în glicoliză) face

imposibilă includerea în ciclul Krebs a acetil-CoA. Aceasta, de rând cu producția perpetuă a acetatului în procesele de glicoliză și beta-oxidare a acizilor grași, duce la acumularea cantităților excesive de acetil-CoA, care în condiții de deficit de glucoză nu poate fi nici oxidat în ciclul Krebs, nici utilizat în resinteza acizilor grași, devenind astfel un “impas biochimic”. În atare condiții acetil-CoA este condensat cu formarea de corpi cetonici – acidul beta-hidroxiubutiric, acetilacetic și acetona – cetogeneza. Cetogeneza se manifestă prin cetonemie și cetonurie, acidoză metabolică.

Or, consecințele metabolice ale hipoglicemiei sunt glicogenoliza cu epuizarea glicogenului ficatului, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza, cetogeneza.

Impactul hipoglicemiei asupra organelor este diferit. Cele mai sensibile la hipoglicemie sunt creierul, eritrocitele, mușchii scheletici.

Metabolismul glucidic în *creier* are importanță vitală pentru acest organ, fiind principala sursă energetică. Captarea glucozei de către creier este asemănătoare cu același proces din mușchi, iar hexokinaza cu K_m egal cu 10^{-6} M asigură reținerea glucozei în celule. Nivelul critic al glicemiei pentru creier constituie 2,7 mmol/l sau 0,05 % (3,3 mmol/l sau 0,06% la bărbați și 2,2 mmol/l sau 0,04% la femei) – mai jos de această concentrație celulele nervoase nu mai pot capta glucoza, încetează procesele de energogeneză prin oxidarea glucozei, scade nivelul de ATP în celule, ceea ce întrerupe funcțiile membranei citoplasmice de menținere a gradientului electrochimic. Modificările funcționalității neuronului se manifestă prin diminuarea, iar apoi și prin dispariția potențialului de repaus, depolarizarea celulei, areactivitatea neuronilor – inhibiție prin depolarizare. Manifestările clinice constau în inhibiția parțială a SNC (palpitație, tremor, cefalee, fatigabilitate, apatie, anxietate, disforie, somno-

ma hiper...

lență, confuzie mintală), iar apoi și inhibiție totală (coma hipoglicemică – pierderea cunoștinței, areflexia și moartea în timp de câteva minute). Tratamentul patogenetic constă în furnizarea de glucide exogene – oral sau parenteral. De rând cu energogeneza, glucidele asigură sinteza în creier a neuromediatorilor, aminoacizilor, lipidelor, acizilor nucleici.

Deși dependent de glucide, creierul în condițiile de inaniție cronică poate utiliza în cantități mici și alte surse energetice – corpi cetonici, glutamatul, aspartatul.

Consecințele directe ale hipoglicemiei pentru creier sunt leziunile celulare hipoenergetice, care pot conduce și la necroză.

Metabolismul glucidelor în *eritrocite* este determinat de lipsa organelor celulare, inclusiv a mitocondriilor și a reacțiilor ciclului Krebs și lanțului respirator. Energogeneza eritrocitelor este totalmente anaerobă. Glucoza pătrunde în eritrocite prin intermediul transportului facilitat și este supusă glicolizei. Un produs colateral al glicolizei întâlnit în cantități mari în eritrocite și care are mai multe funcții este 2,3-difosfogliceratul (2,3-DPG). Difosfogliceratul are funcție de sistem de tampon și funcție de rezervor de energie în lipsa creatinfosfatului și glicogenului. Pe lângă aceasta, 2,3-DPG micșorează afinitatea hemoglobinei față de oxigen, facilitând procesul de cedare a oxigenului în țesuturi.

Metabolismul glucidelor în *mușchi* este totalmente orientat spre satisfacerea necesităților proprii. Glucoza pătrunde intracelular prin intermediul transportului facilitat, care este stimulat de insulină. Hexokinaza miocitelor are K_m cu mult mai mic decât cel al hepatocitelor. În stare de repaus în miocite se acumulează cantități considerabile de glicogen, care se scindează la contracția miocitelor pe cale glicolitică și pe cale oxidativă. Glicogenogeneza în miocite este unica reacție anabolică; enzimele gluconeogenezei lipsesc. Glicoliza este procesul de scindare a gluco-

zei până la piruvat. Glicoliza include în calitate de procese intermediare esențiale izomerizarea glucozei până la fructozo-6-fosfat, fosforilarea acestuia până la fructozo-1,6-difosfat cu scindarea ulterioară în două molecule de triozofosfat. Glicoliza aerobă se termină cu formarea piruvatului, transformat ulterior cu concursul oxigenului în acetyl-CoA. În lipsa oxigenului glicoliza anaerobă se termină cu formarea produsului intermediar – lactatul. Lactatul format din piruvat este eliminat în sânge și poate fi metabolizat de ficat și transformat în glucide.

În mușchii striați activitatea enzimelor glicolitice și a celor mitocondriale este foarte înaltă. Aproape tot piruvatul este oxidat până la acetyl-CoA, ceea ce preîntâmpină acumularea lactatului.

Glicogenozele – defectele ereditare ale enzimelor glicogenolitice, care fac imposibilă utilizarea glicogenului – de asemenea sunt însoțite de hipoglicemii.

Or, hipoglicemia sub nivelul critic conduce la procese patologice celulare – leziuni celulare, distrofii celulare, necroză.

19.1.3. Hiperglicemia

Hiperglicemia este creșterea concentrației de glucoză în sânge mai sus de 6,6 mmol/l sau 0,12%. Depășirea acestui nivel maxim, spre deosebire de nivelul critic inferior, nu reprezintă o situație la fel de gravă pentru organism. Importanța biologică a hiperglicemiei excesive constă în faptul că performanța epitelului tubilor renali de reabsorbție a glucozei din urina primară și reîntoarcerea în sânge este limitată de concentrația acesteia de cca 10 mmol/l sau 0,18%. În așa fel, cantitatea de glucoză din sânge asupra acestei limite rămâne în urina definitivă (glucozuria) și este eliminată din organism. Doar la valori exagerat de mari (cca 500 mg%) hiperglicemia poate antrena așa-numita comă hiperglicemică *noncetodiabetică*.

În linii mari mecanismul patogenetic al hiperglicemiei este dezechilibrul dintre aportul și metabolizarea glucozei – fie că aportul de glucoză este excesiv, fie că consumul este diminuat.

Creșterea concentrației de glucoză în sânge se efectuează din mai multe surse. Aportul excesiv alimentar induce *hiperglicemia alimentară*. Mobilizarea intensă a glucozei din rezervele de glicogen induce *hiperglicemia de transport*; aceasta poate surveni la excitația sistemului vegetativ simpatic (stresul psihoemoțional, durere ș.a.), hipersecreția catecolaminelor de medulosuprarenale (feocromocitom), hipersecreția glucagonului. Hipersecreția glucocorticoizilor (hipercorticismul primar sau secundar) conduce la hiperglicemie prin catabolizarea proteinelor și *intensificarea neoglucogenezei*. Suplimentar glucocorticoizii, stimulează gluconeogeneza și astfel provoacă hiperglicemie. Hiperglicemia poate fi și consecință a imposibilității glicogenogenezei și utilizării glucozei în lipsa insulinei – diabetul zaharat. De menționat că *intensificarea glicogenolizei și a gluconeogenezei* poate fi reacție compensatorie în hipoglicemie, dar și cauză a hiperglicemiei.

Hiperglicemia în stresul cronic, sindromul Cushing poate fi de asemenea privită ca un efect al hipercorticismului. Dintre alți factori hiperglicemizanti, care intensifică glicogenoliza, fac parte adrenalina, somatotropina, tiroxina, care activează insulina cu efect hipoinsulinic.

Micșorarea consumului glucozei de către celule nu poate servi drept cauză a hiperglicemiei, deoarece metabolismul glucozei în celulele nervoase – principalii consumatori de glucoză – este păstrat la nivel constant înalt chiar și în stare de repaus, ceea ce este esențial pentru menținerea gradientului electro-chimic (potențialul de repaus). Majoritatea cazurilor de hiperglicemie este în relație cu incapacitatea celulelor de a utiliza glucoza în lipsa insulinei (diabetul zaharat). În lipsa insu-

linei devin imposibile următoarele procese: transportul transmembranal al glucozei, glicogenogeneza, lipogeneza. În lipsa insulinei în diabetul zaharat glucocorticoizii exercită o acțiune de gluconeogeneză necontrolată, ceea ce mărește și mai mult hiperglicemia.

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie vizează înmagazinarea, conversia în alte substanțe, utilizarea sau eliminarea din organism a surplusului de glucoză și se realizează respectiv prin glicogenogeneză, lipogeneză, glicoliză și glucozurie.

Glicogenogeneza este o reacție anabolică de sinteză a glicogenului din glucoză și, ca și orice reacție anabolică, necesită energie. Prima etapă a glicogenogenezei este fosforilarea glucozei până la glucoză-6-fosfat cu concursul glucokinazei, ATP și insulinei. Ulterior glucozo-6-fosfatul este transformat în glucozo-1-fosfat, iar acesta din urmă în glucoză-uridindifosfat. Glucoza-uridindifosfatul este un produs biochimic universal, o formă coenzimatică de glucoză, foarte reactivă, care interacționează fie cu alte molecule de glucoză, formând polimeri, fie cu proteinele sau lipidele, formând respectiv glicoproteine sau glicolipide. Uridindifosfoglucoza cu concursul glicogensintetazei se alipește la molecula inițială de glicogen, formând un lanț de până la sute de mii de monomeri. O altă enzimă ramifică molecula de glicogen, alipind lanțurile între ele. Astfel se formează molecula ramificată de glicogen. Stimularea secreției insulinei exercită încă o acțiune remarcabilă și anume stimularea transportului transmembranal al glucozei din sânge în adipocite, unde ulterior o transformă în lipide, care sunt depozitate în adipocitele țesutului adipos (*lipogeneza*).

O altă reacție compensatorie în hiperglicemie este reducerea glicogenolizei și a gluconeogenezei prin inhibiția secreției de catecolamine, glucagon și glucocorticoizi. Hiposecreția și micșora-

rea concentrației catecolaminelor în sânge inhibă procesele de glicogenoliză, iar hiposecreția glucocorticoizilor inhibă gluconeogeneza. O altă reacție impusă cu caracter homeostatic este glucozuria. Deși defavorabilă pentru organism prin pierderile de substanțe nutritive, glucozuria este o măsură de urgență pentru restabilirea normoglicemiei și a parametrilor fizico-chimici ai sângelui (înlăturarea hiperosmolarității), care pot întreține fenomene patologice (intumescența celulară). Datorită acestor reacții apare tendința de restabilire a normoglicemiei.

Or, efectele hiperglicemiei persistente sunt: hipersecreția insulinei, glicogenogeneza cu înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, lipogeneza cu depozitarea abundentă de grăsimi – obezitate, infiltrația grasă a organelor.

19.1.4. Hiperketonemia. Cetoacidoza diabetică (CAD)

Corpii cetonici (acetona, beta-oxibutiratul și acetilacetatul) sunt produși metabolici obișnuiți, care se formează într-o cantitate mică la condensarea acetatului format din glucide, acizi grași și din unii aminoacizi. Corpii cetonici sunt utilizați în ciclul Krebs în calitate de material energetic de către miocard și mușchii striati sau convertiți în acizi grași de către ficat. Hiperketonemia reprezintă mărirea concentrației corpiilor cetonici în sânge ca urmare a cetoogenezei intense întâlnită frecvent în diabetul pancreatic. Hiperketonemia este pivotul metabolic al sindromului numit cetoacidoză diabetică.

Cetoacidoza diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat pancreatic. Astfel, conform datelor statistice cetoacidoza diabetică se întâlnește la copii în 13 cazuri din 1000 de pacienți cu diabet zaharat. Patogenia CAD este determinată de micșorarea secreției insulinei și mărirea raportului glucagon/insulină concomitent cu hipersecreția glucocorticosteroizilor. Micșorarea secreției insulinei, veriga principală în patogenia diabe-

tului zaharat, face imposibilă glicogenogeneza și lipogeneza, intensifică secreția glucagonului, care stimulează glicogenoliza și lipoliza. Efectul rezultat este hiperglicemia în asociație cu hiperlipidemia de transport. Hiperglicemia este potențată de inhibiția glicolizei și micșorarea clearance-ului glucidelor din sânge, iar hiperlipidemia este potențată de inhibiția lipogenezei. Paralel, o dată cu inhibiția utilizării periferice a glucozei, crește secreția glucocorticoizilor, care stimulează proteoliza, gluconeogeneza și amplifică hiperglicemia. Efectul sumar al deficienței insulinei, hipersecreției glucagonului și glucocorticoizilor este micșorarea conținutului glicogenului în ficat, care de asemenea intensifică lipoliza, amplificând hiperlipidemia. Hiperlipidemia suscită intensificarea oxidării acizilor grași cu formarea în exces a acetil-KoA. În deficiența oxidării glucidelor se instalează deficiența de oxaloacetat, necesar pentru încadrarea acetatului în ciclul Krebs și deficiența de NADP.H, necesar pentru resinteza acizilor grași din acetat. În aceste condiții se intensifică formarea de corpi cetonicici din surplusul de acetil-KoA nesolicitat – cetogeneza. Or, hiperketonemia este rezultatul intensificării formării de acetil-KoA în ficat în combinație cu diminuarea clearance-ului periferic al acestor substanțe (lipsa oxalacetatului și NADP.H). De menționat că cetogeneza este inițiată nu numai de insuficiența insulinei în diabetul zaharat, dar și de alte stări – infecții, infarctul miocardului, accidente cerebrovasculare, traume, sarcină, stresul emoțional, pancreatita.

În sumă manifestările esențiale ale CAD sunt hiperglicemia, hiperosmolaritatea sângelui, diureza osmotică cu hipovolemie policitemică, pierderea electroliților, hiperketonemia cu acidoză metabolică. Manifestările clinice ale CAD sunt poliuria, greața, voma, respirația Kussmaul cu miros de acetonă, tahicardie, acidoză metabolică cu micșorarea bicarbonatului mai jos de 10 meq/l. Din semnele paraclinice se evidențiază hiponatriemia

mai jos de 120 meq/l, hiperkaliemia, hiperglicemie mai sus de 600 mg/% (0,6%) (se întâlnește și cetoacidoza eugluceică cu glicemia mai mică de 300 mg/%), hiperlipidemie, mărirea concentrației de acizi grași în sânge, hiperketonemie, cetonurie, hiperamilazemia, hiperosmia interstițială, exicoza celulară, alcaloza intracelulară cu acidoză extracelulară, micșorarea volumului sângelui circulant – hipovolemia, hipotensiune arterială, colaps,

Tratamentul patogenetic al CAD constă în corecția volumului sângelui, restituiră insulinei, corecția acidozei și a electroli-temiei. Corecția volumului de apă se efectuează în conformitate cu deficitul de apă calculat prin formula:

$$\text{deficitul de apă} = V_{\text{apă necesar}} - V_{\text{apă actual}};$$

$V_{\text{apă necesar}} = 0,6 \times \text{masa corpului (kg)}$; $V_{\text{apă actual}} = \text{natriemia normală/natriemia actuală} \times \text{masa corpului} \times 0,6$. De exemplu: masa corpului este egală cu 60 kg, natriemia normală cu 140 mmol/l, natriemia actuală cu 170 mmol/l. Atunci, $V_{\text{apă necesar}} = 60 \times 0,6 = 36$ l, $V_{\text{apă actual}} = 140/170 \times 60 \times 0,6 = 29,7$ l, iar deficitul de apă = 36 l – 29,7 l = 6,3 l.

Din eventualele complicații grave ale terapiei incorecte ale CAD (complicații iatrogene) face parte edemul cerebral. Patogenia edemului cerebral constă în faptul că administrarea insulinei în CAD reduce rapid hiperglicemia mai jos de 250–300 mg/%, în timp ce concentrația glucozei în țesuturile creierului mai rămâne încă ridicată. Astfel se formează un gradient osmotic plasmă/creier, care suscită pasajul lichidului din plasmă în creier. Același efect îl are și micșorarea presiunii oncotice în plasmă provocată de corecția volemiei cu soluții hipotonice de electroliți. Edemul cerebral se manifestă clinic prin revenirea comei, compresia bulbului rahidian, stop respirator, moartea în 90% din cazuri.

Cetoacidoza alcoolică. Patogenia cetoacidozei alcoolice are la bază inaniția în asociație cu micșorarea volumului sângelui și

consumul de alcool, care în sumă stimulează cetogeneza prin micșorarea glicogenului ficatului, lipoliza intensă, sinteza de corpi cetonici, micșorarea clearance-ului corpiilor cetonici în organele periferice. Însăși alcoolul induce în ficat cetogeneza. Hipovolemia este consecință a micșorării consumului alimentelor, a vomei, inhibiției secreției vasopresinei de către alcool cu efect de poliurie. Excitarea sistemului vegetativ simpatic stimulează secreția cortizolului și concomitent inhibă secreția insulinei, ceea ce intensifică lipoliza, provoacă hiperlipidemia. Intensificarea oxidării acizilor grași până la acetyl-CoA în condițiile deficienței de oxaloacetat și NADP.H conduce la cetogeneză și hiperketonemie.

Coma hiperglicemică hiperosmolară noncetonică se întâlnește în hiperglicemia exagerată (350–3000 mg/%; 0,35–3%), în hiperosmolaritatea plasmei mai mare de 460 Mosm, însă decurge fără de cetonemie. Această varietate de comă constituie cca 10–30% din toate cazurile de comă diabetică. În tabloul clinic predomină poliuria, polidipsia, nicturia, letargia, anorexia, greața, voma, deshidratarea până la 25% din apa totală. Tratatamentul patogenetic constă în corecția hiperglicemiei, a echilibrului hidric și electrolitic.

19.1.5. Galactozemia

Glucidele ingerate în intestinul subțire se absorb în sânge în formă de monozaharide – glucoză, fructoză și galactoză. Prin sângele venei portă glucidele parvin în ficat. Hepatocitele transformă fructoza și galactoza în glucoză, aceasta fiind ulterior transformată în glicogen sau eliminată în sânge. În așa mod din hepatocite în sângele circulației mari iese doar un singur glucid - glucoza. Procesul de transformare a galactozei în glucoză și ulterior în glicogen parcurge câteva etape biochimice: fosforilarea galactozei până la galactozo-1-fosfat, transformarea acestuia

în uridindifosfogalactoză (UDP-galactoză), apoi în uridindifosfoglucoză.

Galactozemia reprezintă un defect enzimatic ereditar, incapacitatea congenitală a ficatului de a transforma galactoză în glucoză ce se manifestă prin creșterea concentrației de galactoză în sânge și eliminarea galactozei cu urina (galactozurie). Galactozemia se moștenește în mod recesiv și se manifestă prin lipsa enzimei specifice – transferaza, care catalizează transformarea galactozo-1-fosfatului în uridindifosfogalactoză (UDP-galactoză). În urma blocării lanțului biochimic are loc acumularea excesivă a produsului predecesor și anume a galactozo-1-fosfatului, toxic pentru celulele nervoase. Astfel galactozemia ca entitate nozologică include prezența în sânge a galactozei (galactozemia), eliminarea galactozei cu urina (galactozurie), intoleranța laptelui (lactoza este sursa alimentară de galactoză). Afecțiunile celulare se traduc prin distrofii celulare hepatice cu hepatomegalie, distrofii ale creierului cu subdezvoltare mintală, imbițiția cristalinului cu dezvoltarea cataractei. Terapia patogenică a galactozemiei constă în excluderea laptelui din rația copiilor cu acest defect genetic. Ulterior, cu vârsta, în organism apar căi alternative de metabolizare a galactozei, ceea ce face posibil consumul limitat de lapte.

19.1.6. Consecințele dishomeostaziilor glucidice

Consecințele eventuale ale hipoglicemiei sunt leziunile celulare hipoenergetice, predominant leziunile neuronale, determinate de incapacitatea neuronilor de a utiliza alte substanțe energetice în afară de glucoză. Procesele patologice inițiate de hipoglicemie se traduc prin leziuni celulare, distrofii, necroză, atrofie, sclerozare.

Acțiunea patogenă a hiperglicemiei este determinată de hiperosmolaritatea sângelui și a lichidului interstițial, care provoacă edeme și intumescență celulară cu citoliza osmotică.

Galactozemia provoacă leziuni celulare prin imbibiția organelor cu galactoză inutilizabilă, provocând edeme, intumescență celulară, leziuni celulare hiperosmolare, necroză, atrofie, sclerozare.

Hipercetonemia se traduce prin coma cetoacidotică, al cărei mecanism patogenetic este acidoza metabolică și hiperosmolaritatea lichidelor organismului condiționată de hiperglicemie.

Hiperlipidemia este cauza infiltrației și a distrofiilor celulare grase în ficat, miocard, rinichi, care la rândul său conduce la necroză, atrofie, sclerozare. Înmagazinarea excesivă a lipidelor în țesutul adipos conduce la obezitate cu toate fenomenele asociate.

19.2. Dismetabolismele lipidice

19.2.1. Etiologia generală a dismetabolismelor lipidice

19.2.2. Hiperlipidemiile

19.2.3. Hipercolesterolemia

19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe

19.2.1. Etiologia generală a dismetabolismelor lipidice

A. Dereglările consumului de lipide. Din lipidele disponibile pentru consum alimentar fac parte: trigliceridele (grăsimile neutre), fosfolipidele, colesterolul, lipoproteinele, vitaminele liposolubile. Din trigliceride fac parte grăsimile de origine animală și uleiurile vegetale. În compoziția grăsimilor animale intră predominant acizii grași saturați – palmitinic (16:0; prima cifră a raportului indică numărul de carboni în lanțul moleculei, iar a două cifră – numărul de legături duble), stearinic (18:0). În componența uleiurilor vegetale intră acizii grași mono- și polinesa-

turați: oleinic (18:1), linolic (18:2), linolenic (18:3) și arahidonic (20:4).

Lipidele au rol biologic energetic și plastic. Lipidele furnizează 40% din toată energia consumată de organism. Rolul plastic al lipidelor constă în faptul că acizii grași nesaturați intră în componența membranelor biologice, colesterolul servește materie primă pentru sinteza multor substanțe – acizi biliari, steroizi, din acizii grași polinesaturați se sintetizează prostaglandine ș.a.

Carența alimentară a lipidelor, deși întâlnită rar cantitativ, este destul de frecventă în formă parțială de carență a diferitelor substanțe lipidice. Carența trigliceridelor este recuperabilă atât prin substituirea energetică cu alte substanțe (de ex., glucide), cât și prin sinteza grăsimilor *de novo* (de ex., din acetat).

Acizii grași nesaturați reprezintă substanțe esențiale, pe care organismul nu le poate sintetiza, din care cauză aportul lor alimentar este indispensabil. Necesitatea zilnică în acizi grași nesaturați constituie pentru adulți cca 6 g. Carența acizilor grași nesaturați se întâlnește în lipsa uleiurilor vegetale în rația alimentară, iar manifestările carenței sunt determinate de rolul biologic, pe care îl joacă în organism aceste substanțe. Astfel, deficiența acizilor grași nesaturați în membranele citoplasmatică modifică proprietățile mecanice ale membranei, vâscozitatea și fluiditatea, metabolismul transmembranar, se micșorează sinteza prostaglandinelor. Vitaminele liposolubile A,D,E și K sunt de asemenea substanțe esențiale cu rol biologic important în regenerare și proliferare, în metabolismul fosfo-calcic, în funcționarea sistemului antioxidant și a celui hemocoagulant.

Consumul excesiv de lipide are efecte digestive și metabolice. Din efectele digestive face parte suprasolicitarea secreției bilei, hiperchinezia veziculei biliare, suprasolicitarea secreției sucului pancreatic. Absorbția abundentă a grăsimilor în mediul intern provoacă *hiperlipidemie alimentară* – mărirea concentra-

ției de lipide în sânge. Hiperlipidemia persistentă și frecventă are cel puțin două efecte: depunerea excesivă a grăsimilor în țesutul adipos (*obezitate*) și *infiltrația*, iar mai apoi și *distrofia* grasă a organelor parenchimatoase (ficatul, cordul, glandele sexuale).

B. Dereglarea digestiei grăsimilor – *maldigestia lipidelor*

Din suma totală de lipide ingerate în organism 99% constituie grăsimile neutre – trigliceridele. Pentru asimilarea grăsimilor în tractul digestiv au importanță majoră următoarele condiții: prezența acizilor biliari necesari pentru emulsionarea grăsimilor, prezența enzimelor lipolitice, necesare pentru scindarea grăsimilor, capacitatea mucoasei intestinale de a absorbi produsele lipolizei și capacitatea enterocitelor de a resintetiza trigliceridele și de a forma chilomicroni. Respectiv și cauzele principale ale dereglării digestiei grăsimilor sunt insuficiența bilei (și respectiv a acizilor biliari), insuficiența lipazei, defecte și leziuni ale enterocitelor.

Acizii biliari sintetizați în ficat din colesterol și secretați în duoden reprezintă substanțe amfipatice cu proprietăți hidrofobe și hidrofile. Porțiunea steroidă a acizilor biliari reprezintă polul hidrofob, liposolubil, în timp ce glicina sau taurina din componența moleculei reprezintă polul hidrofil, hidrosolubil. Datorită acestor capacități acizii biliari posedă acțiuni detergente – emulsionază grăsimile, formând o suspensie fină stabilă în mediul apos. Emulsionarea grăsimilor mărește considerabil suprafața de contact cu lipaza și astfel accelerează lipoliza.

O altă structură formată de acizii biliari cu grăsimile sunt micellele. Spre deosebire de emulsia opacă formată de picături relativ mari (micrometri), micellele reprezintă o emulsie de picături infime (de nanometri) formate de un strat monomolecular de acizi biliari, acizi grași, colesterol, fosfolipide. Din această ca-

uză suspensia de micle este străvezie, iar miclele mici sunt ușor absorbite de celulele epiteliale.

În lipsa acizilor biliari în tractul digestiv nu are loc emulsianarea grăsimilor și formarea miclelor, ceea ce reține scindarea acestora de către lipaza pancreatică – survine *maldigestia*.

Maldigestia lipidelor întreține alte fenomene patologice din tractul digestiv – steatoreea, maldigestia altor substanțe nutritive (proteine, glucide), formarea de săpunuri și dereglarea absorbției din intestin a mineralelor. Maldigestia grăsimilor împiedică și asimilarea vitaminelor liposolubile, a colesterolului cu consecințele respective – hipovitaminoze, insuficiența sintezei acizilor biliari.

C. Dereglarea absorbției lipidelor – *malabsorbția lipidelor*.

Dereglarea absorbției grăsimilor (malabsorbția) poate fi consecință a maldigestiei, și anume a emulsionării insuficiente a grăsimilor și formării de micle (trigliceridele nu se absorb, decât în formă de micle), a lipolizei nefinisate (se absorb doar mono- și digliceridele), a proceselor patologice din epiteliul intestinal.

Sub acțiunea lipazei pancreatice trigliceridele sunt scindate până la di- și monogliceride (în proporție mai mică se formează și acizi grași liberi). Din produsele lipolizei doar acizii grași cu lanțul mai scurt de 10 carboni din componența laptelui pot fi absorbiți direct în sânge. Mono- și digliceridele sunt încorporate în epiteliocele intestinului, unde are loc reesterificarea (resinteza) trigliceridelor. Acest proces poate fi afectat în leziunile epiteliului (enterită, atrofie, distrofie), hipovitaminoza A și B, carența glicerofosfatului, inhibiția fosforilării (intoxicația cu acid moniodacetic, floridzină), inhibiția sintezei fosfolipidelor în lipsa colinei. Ulterior trigliceridele resintetizate în epiteliocele sunt organizate în chilomicroni și eliminate în limfă și pe această cale parvin în circulația sanguină mare.

D. Dereglarea metabolismului intermediar al lipidelor în afecțiunile hepatice.

Funcțiile ficatului în metabolismul lipidic sunt reacțiile anabolice și catabolice, rolul de depozit de lipide, de vitamine liposolubile. Din procesele catabolice fac parte lipoliza și oxidarea acizilor grași, iar din cele anabolice – sinteza acizilor grași, lipogeneza, biosinteza colesterolului, a acizilor biliari, a fosfolipidelor, a lipoproteinelor. Conținutul mediu de lipide în ficat este de cca 1% din masa organului.

Insuficiența ficatului provocată de patologiile nemetabolice (inflamație, distrofie, fibroză) antrenează abolirea secundară a funcțiilor metabolice ale ficatului, inclusiv și cu dereglări ale metabolismului lipidic. Din modificările majore ale metabolismului lipidic în insuficiența hepatică fac parte incapacitatea de a cataboliza lipidele și colesterolul și reținerea în exces a acestor substanțe în ficat – steatoza, infiltrația și distrofia grasă a ficatului, incapacitatea de a sintetiza fosfolipide, lipoproteine, acizi grași, dereglarea proceselor metabolismului glucidelor – dereglarea glicogenogenezei, micșorarea rezervelor de glicogen, cetonogeneza. Procesele patologice sumare se exprimă prin depleția glicogenului, cetonemie, acidoză metabolică, infiltrație și distrofie grasă secundară.

E. Dereglări endocrine. Dismetabolismele lipidice pot fi consecință a insuficienței secreției insulinei, hiposecreției tiroxinei, hipersecreției glucocorticoizilor.

19.2.2. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia reprezintă sporirea conținutului de substanțe lipidice în sânge.

Normolipidemia reprezintă menținerea constantă a conținutului total de lipide și a spectrului de substanțe lipidice în sânge.

Conținutul total de substanțe lipidice în sânge constituie $0,5 \pm 0,2\%$. Spre deosebire de glucide, homeostazia cantitativă a lipidelor în sânge nu este menținută strict, concentrația acestora oscilând într-un diapazon larg. De asemenea nu există valori critice ale lipidemiei, important fiind spectrul substanțelor lipidice în sânge, durata fluctuațiilor și starea organelor, care efectuează metabolismul lipidic. Din punct de vedere biochimic substanțele lipidice din sânge sunt reprezentate prin trigliceride, acizi grași neesterificați, acizi grași cu lanțul scurt, fosfolipide, colesterol. Toate aceste substanțe sunt transportate în diferite forme, care au și o anumită semnificație fiziologică și biochimică. Particularitatea generală constă în faptul că toate substanțele lipidice din sânge sunt compuși asociați cu proteinele – lipoproteine.

În funcție de forma de transport substanțele lipidice din sânge se divizează în chilomicroni, alfa-lipoproteine, pre-beta-lipoproteine, beta-lipoproteine și albumine. În funcție de substanțele lipidice din componența lor (trigliceride, fosfolipide, colesterol, acizi grași) lipoproteinele au diferită densitate și după acest criteriu se împart în lipoproteine cu densitate foarte mică, mică, mare și foarte mare. Or, formele de transport al lipidelor în sânge sunt chilomicronii, lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine), lipoproteine cu densitatea mică (beta-lipoproteine), lipoproteine cu densitatea mare (alfa-lipoproteine) și lipoproteine cu densitatea foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele).

Chilomicronii reprezintă forma de transport al lipidelor exogene de la tractul digestiv spre alte organe și constau din trigliceridele absorbite direct din intestin și cele resintetizate în epitelocitele intestinale (88%), fosfolipide (8%), colesterol (4%) și proteine (1%). Chilomicronii au densitatea mai mică de 1,006 (cca 0,96).

Chilomicronii parcurg următorul traseu: epitelocitul intestinal – limfa ductului toracic – v.cava sup. – circulația mică – circulația mare. Chilomicronii din sânge sunt supuși la două procese – lipopexia și lipoliza, prin intermediul cărora sângele este epurat de lipide.

Lipopexia reprezintă procesul de fixare a lipidelor pe suprafața celulelor de origine mezenchimală, dar în special în plămâni. Astfel, plămânii sunt prima barieră metabolică în calea lipidelor absorbite din intestin. Din alte organe, care fixează chilomicronii, sunt miocardul, țesutul adipos, endotelocitele vasculare ș.a.

Al doilea proces consecutiv lipopexiei este lipoliza chilomicronilor. Lipoliza se efectuează printr-un șir de procese consecutive. Inițial chilomicronii stimulează mastocitele și endotelocitele, care secretă heparina. Heparina stimulează lipaza lipoproteică din organele lipopectice enumerate, iar lipaza la rândul ei scindează lipidele până la acizi grași neesterificați. Prezența în sânge a chilomicronilor face plasma sanguină opacă, din care cauza lipoproteinlipaza, ce scindează chilomicronii din sânge, se mai numește “factrul de limpezire a plasmei”. Astfel, grăsimile din chilomicroni sunt scindate până la acizi grași, care parvin spre organele depozitare și consumatoare.

Lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine) au dimensiunile de 30–80 nm și densitatea 1,006–1,019. Ele constau din trigliceride (50%), colesterol (25%), fosfolipide (25%). Lipoproteinele cu densitate foarte mică prezintă forma de transport al trigliceridelor endogene sintetizate în ficat spre alte organe consumatoare

– țesutul adipos, mușchi ș.a. Deoarece lipoproteinele de densitate foarte mică sunt de asemenea hidrolizate de lipoproteinlipaza plasmatică și citoplasmatică, acizii grași formați în acest proces sunt accesibili pentru consum de către toate organele.

Lipoproteinele de densitate mică (beta-lipoproteine) au densitatea 1,019–1,063 și diametrul particulelor de cca 20 nm. Ele se formează în sânge în urma desprinderii trigliceridelor din componența lipoproteinelor de densitate foarte mică sub acțiunea lipoproteinlipazei și prezintă forma de transport al colesterolului spre organe. Lipoproteinele de densitate mică constau din colesterol (50%), fosfolipide (40%), trigliceride (10%). Substanțele din componența lipoproteinelor de densitate mică sunt utilizate de organele consumatoare: acizii grași sunt utilizați în scop energetic, iar colesterolul – pentru renovarea membranelor citoplasmatică, sinteza de acizi biliari, corticosteroidi ș.a.

Lipoproteinele de densitate mare (alfa- lipoproteinele) au densitatea de 1,063–1,21 și diametrul de 5–30 nm. În compoziția lor intră predominant fosfolipidele (50%), colesterolul (35%) și trigliceridele (15%). Lipoproteinele de densitate mare se sintetizează în ficat în formă de predecesori, iar în sânge se îmbogățesc cu colesterol și se transformă reversibil în lipoproteine de densitate mare. Astfel lipoproteinele de densitate mare reprezintă forma de transport al fosfolipidelor spre organe, iar a excesului de colesterol neutilizat spre ficat, unde este utilizat pentru sinteza acizilor biliari sau eliminat din organism.

Lipoproteinele de densitate foarte mare au densitatea mai mare de 1,21 și constau din acizi grași în asociație cu albuminele plasmatică. Ele reprezintă forma de transport al acizilor grași neesterificați formați în țesutul adipos în urma lipolizei spre organele consumatoare. Deși concentrația în sânge a lipoproteinelor de densitate foarte mare este egală doar cu 20 mg%, ceea ce constituie numai cca 3% din lipidele totale din sânge, datorită metabolismului foarte intens, anume lipoproteinele de densitate foarte mare asigură cca 80% din necesitățile energetice ale organismului.

Insuficiența sintezei de albumine în ficat diminuează capacitatea sângelui de a transporta acizii grași eliberați din țesutul adipos spre organele consumatoare. Insuficiența sintezei în ficat a altor proteine de transport (alfa- și beta-globuline) dereglează procesul de transport al trigliceridelor, acizilor grași, colesterolului, fosfolipidelor, ceea ce induce infiltrația și distrofia grasă a organelor. Astfel se întâmplă în inaniția proteică cronică sau la administrarea substanțelor, care inhibă sinteza proteinelor (de ex., antibioticele).

Fosfolipidele (fosfogliceridele) reprezintă compusul glicerolului, în care două grupe hidroxile sunt esterificate de acizi grași, iar a treia – de radicalul fosfat. Din fosfogliceride face parte colina, inozitolul ș.a. Circa 3/4 din toate fosfolipidele ficatului și a altor organe reprezintă compuși, care conțin colină și etanolamină, în timp ce pe seama altor fosfolipide (care conțin inozit, serină, glicerol) revine doar 1/4. Fosfolipidele reprezintă componenții esențiali ai membranelor celulare. Grație capacităților amfipatice (hidrofile și hidrofobe) ale moleculei de fosfolipide, acestea formează structuri bistratificate (porțiunea hidrofilă orientată înafară și porțiunea hidrofobă în interiorul bistratului). Aceste structuri tipice pentru membrana celulară sunt încrustate

cu molecule proteice, aranjate în stratul exterior, interior sau străbătând ambele straturi. Fosfolipidele reprezintă structura de bază a membranei celulare, asigurând permeabilitatea acesteia, iar proteinele formează receptori, canale de penetrație a electroliților, pompe ionice și alte dispozitive funcționale.

Practic cvazitotalitatea de fosfolipide din organism se află în componența membranelor celulare și doar o cantitate mică se află în componența micelilor sau în soluții. Fosfolipidele din soluții sunt obligatoriu asociate la proteine, formând lipoproteine. În formă de lipoproteine fosfolipidele sunt transportate din reticulul endoplasmatic, unde sunt sintetizate, spre membranele organitelor celulare și citoplasmatic. Biosinteza fosfolipidelor în ficat satisface următoarele necesități: asigurarea cu diacilgliceride pentru procesul de sinteză în ficat a triacilgliceridelor (grăsimi neutre), mobilizarea mai facilă a grăsimilor din interiorul hepatocitului, reînnoirea fosfolipidelor și reparația membranei hepatocitelor, sinteza de fosfolipide transportate prin sânge (alfa-lipoproteine) spre alte organe. Sinteza de fosfolipide reprezintă una din funcțiile esențiale ale ficatului: pierderea acestei funcții antrenează consecințe grave atât pentru ficat, cât și pentru întreg metabolismul lipidic. Aceleași consecințe se observă și în cazul incapacității congenitale a ficatului de a sintetiza proteinele de transport, ceea ce dereglează transportul sanguin al colesterolului și fosfolipidelor.

Spre deosebire de glucide, referitor la lipide are importanță nu atât micșorarea, cât creșterea concentrației lor în sânge – *hiperlipidemia*.

Formele de hiperlipidemie se diferențiază în funcție de originea și de compoziția chimică a lipidelor, care au condiționat hiperlipidemia.

Hiperlipidemia alimentară apare peste 2–3 ore după ingerarea lipidelor, atingând maximumul peste 4–6 ore cu revenirea la normal în timp de 9 ore. Hiperlipidemia alimentară este condiționată de absorbția lipidelor din intestin și este reprezentată prin cantități mari de chilomicroni formați în epitelocitele intestinale (enterocite) în procesul de resinteză a trigliceridelor și de pre-beta – lipoproteine resintetizate în hepatocite din acizii grași absorbiți din intestin. Hiperlipidemia induce lipopexia – fixarea lipidelor de celulele plămânilor, macrofage, endotelocite. Totodată are loc eliberarea heparinei din mastocite și bazofile, care activează lipoproteinlipaza. Drept rezultat trigliceridele din componența chilomicronilor și pre-beta-lipoproteinelor sunt

scindate până la acizi grași neesterificați, care sunt fixați și transportați de albuminele serice. Ulterior acizii grași sunt utilizați de organele consumatoare – ficatul și țesutul adipos, care resintetizează trigliceride, de miocard și mușchii scheletului, care consumă respectiv 0,8 și 0,1 meq de acizi grași la 100 g de organ pe oră. Hiperlipidemia alimentară este amplificată de blocada sistemului macrofagal, de splenectomie, de micșorarea proceselor lipopectice în plămâni (fibroză, reducția parenchimului, hiperventilație). De menționat că excesul alimentar de clorură de sodiu inhibă lipoproteinlipaza serică și menține hiperlipidemia timp îndelungat.

Hiperlipidemia poate fi rezultatul ingerării excesive nu numai de lipide, ci și de glucide, a căror cantitate depășește capacitățile anabolice ale ficatului și mușchilor, iar glucidele nesolicitate sunt supuse lipogenezei. Alcoolul, fiind un substrat pentru sinteza de acizi grași, de asemenea provoacă hiperlipidemie.

Hiperlipidemia de transport reprezintă mobilizarea rezervelor de lipide depozitate în țesutul adipos și transportul acestora spre organele consumatoare. Lipoliza în țesutul adipos este declanșată de micșorarea glicogenului în ficat, inaniție, hipersecreția de catecolamine la excitația sistemului nervos simpatic, hipersecreția de ACTH și glucocorticoizi în reacția stres, hipersecreția tiroxinei, efort fizic ș.a. În urma lipolizei se formează acizii grași neesterificați, care se asociază la albuminele serice. Astfel, hiperlipidemia de transport este reprezentată prin lipoproteine de densitate foarte mare. Acizii grași nesaturați sunt vehiculați cu sângele spre ficat, unde sunt transformați în trigliceride și colesterol, spre miocard și mușchii scheletului, unde sunt utilizați în scop energetic.

Hiperlipidemia de retenție reprezintă persistența îndelungată în sânge a lipidelor atunci, când este diminuată capacitatea organelor de a le metaboliza. În ateroscleroză are loc micșora-

rea reactivității lipoproteinlipazei la heparină, din care cauză este inhibată lipoliza (scindarea trigliceridelor) circulante în sânge. În sindromul nefrotic, din cauza albuminuriei scade concentrația de albumine în sânge și, respectiv, capacitatea lipopeptică împreună cu capacitatea lipolitică a plasmei (hipoproteinemie inhibă lipoliza din cauza micșorării adsorbției și asocierii trigliceridelor la receptorii celulari specifici de pe endotelioците și alte celule de origine mezenchimală și parenchimotoasă). Paralel, în nefroze este inhibată și capacitatea lipolitică a rinichilor, ceea ce de asemenea contribuie la persistența hiperlipidemiei. În diabetul zaharat hiperlipidemia este în relație cu inhibiția secreției glucagonului (hormon, care stimulează lipoliza în plămâni). De rând cu aceasta deficiența insulinei micșorează glicogenogeneza și reduce rezervele de glicogen din ficat, ceea ce inițiază lipoliza în țesutul adipos. Acest proces este amplificat și de deficitul de insulină, care el însuși antagonizează lipoliza. Astfel, hiperlipidemia inițial prezentă și condiționată de diminuarea lipolizei este suplimentată de hiperlipidemia de transport declanșată de deficiența insulinei. Aceasta conduce la sinteza în exces în ficat a trigliceridelor din acizii grași prezenți în sânge, ceea ce provoacă infiltrația grasă a organului. Din cauza micșorării concentrației insulinei este inhibat și ciclul fosfogluconat al glucozei, din care cauză survine deficitul de NADP.H și imposibilitatea de resinteză a acizilor grași. În aceste condiții surplusul de acetil-KoA nesolicitat pentru resinteza acizilor grași este utilizat pentru sinteza de corpi cetonoci – cetogeneza cu hiperketonemie și cetonurie. În ateroscleroză hiperlipidemia este consecință a inhibiției heparinei și ulterior a lipoproteinlipazei.

Hiperlipidemiile congenitale reprezintă defecte genetice ale enzimelor participante la metabolismul lipidelor.

În hiperlipidemia *tip 1* lipsește lipoproteinlipaza – enzima, care scindează trigliceridele serice din componența chilomicro-

nilor și pre-beta-lipoproteinelor. Aceasta induce nivelul înalt de lipide în sânge chiar și pe nemâncate și o hiperlipidemie exagerată și îndelungată după ingerarea grăsimilor. Persistența chilo-micronilor în sânge (hiperchilomicronemia) provoacă depuneri de grăsimi în piele – xantome, în ficat și splină – hepato- și splenomegalia, uneori și în pancreas, cu efectele clinice respective. Deoarece nivelul de colesterol și de fosfolipide în sânge nu este mărit, hiperlipidemia de tip I nu creează riscul pentru ateroscleroză. Limitarea consumului alimentar de lipide și glucide ameliorează clinica acestui sindrom.

Hiperlipidemia *tip II* se caracterizează prin mărirea în sânge a concentrației de colesterol, predominant în formă de beta-lipoproteine (lipoproteine de densitate mică) – hiperbeta-lipoproteinemia. Clinic se manifestă prin depuneri de lipide (colesterol) în piele, tendoane, vase sanguine chiar și la persoanele tinere. Or, în această formă riscul de îmbolnăvire de ateroscleroză este foarte mare. Terapia vizează limitarea consumului de colesterol alimentar, inhibiția sintezei colesterolului endogen și intensificarea eliminării acestuia din organism.

Hiperlipidemia congenitală *tip III* se manifestă prin mărirea în sânge a trigliceridelor și colesterolului. Clinic se manifestă prin fenomene de ateroscleroză a vaselor coronariene și periferice și se întâlnește preponderent la adulți.

În hiperlipidemia *tip IV* are loc mărirea concentrației de pre-beta-lipoproteine paralel cu hiperlipidemia glucidică. Această hiperlipidemie se mai numește endogenă, deoarece în patogenie predomină sinteza de către ficat a trigliceridelor din glucidele alimentare. Caracteristică pentru această formă este micșorarea toleranței față de glucoză.

În hiperlipidemia *tip V* are loc combinarea hipertrigliceridemie endogene cu cea exogenă cu nivel mărit de colesterol și concentrație foarte mare de triacilgliceride, cu risc pronunțat de

ateroscleroză, cu xantomatoză, pancreatită, neuropatie, hiperuricemie și toleranța redusă la glucoză.

19.2.3. Hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia reprezintă mărirea în sânge a conținutului de colesterol și are diferită geneză. Hipercolesterolemia reprezintă veriga principală patogenetică a aterosclerozei și este în corelație cu metabolismul colesterolului.

Spre deosebire de triacilgliceride, care servesc doar pentru scopuri energetice, colesterolul și esterii acestuia sunt componente esențiali ai membranelor celulare și predecesori pentru sinteza de acizi biliari, hormoni steroizi, vitamina D.

Metabolismul colesterolului se efectuează în ficat, vezicula biliară, intestin și în sistemul de recirculație intrahepatică (ficatul – bila – intestinul subțire – vena portă – ficatul). Colesterolul alimentar și acizii biliari în intestine intră în componența micelilor, care sunt încorporate în enterocite, unde sunt scindate în triacilgliceride, acizi biliari și colesterol. Triacilgliceridele și colesterolul sunt incluse în chilomicroni și în componența acestora pătrund în sângele portal. De menționat că absorbția colesterolului din intestine este limitată la maximum 0,5 g/zi, surplusul fiind eliminat cu masele fecale.

Colesterolul din componența chilomicronilor este reținut de ficat, unde este transformat în acizi biliari (proces predominant), sau esterificat și în formă de esteri încorporat în membrana hepatocitelor (proces minor). Acizii biliari eliberați în enterocite din componența micelilor sunt eliminați în sânge, parvin în ficat și sunt reînțorși în bilă. De menționat că acizii biliari reabsorbiți și parveniți în ficat joacă rol de feed-back negativ, inhibând neosinteza acizilor biliari din colesterol. Or, cu cât mai mulți acizi biliari vor fi reabsorbiți în sânge și transportați spre ficat, cu atât mai puțin colesterol va fi utilizat pentru sinteza acestora

și cu atât mai mare fa vi surplusul de colesterol rămas nesolicitat. Din contra, eliminarea intensă a acizilor biliari cu excrementele micșorează reabsorbția acestora și impune utilizarea intensă a colesterolului pentru sinteza acizilor biliari, micșorând rezervele de colesterol în organism. Acest principiu de reglare a nivelului colesterolemiei este utilizat în practica medicală pentru reducerea colesterolemiei, și respectiv a riscului de ateroscleroză, prin administrarea colestiraminei – substanță, care formează cu acizii grași din intestin compuși inabsorbabili eliminați cu excrementele.

O altă sursă de colesterol pentru organism este colesterolul endogen sintetizat de mucoasa intestinală și de ficat din acetyl-CoA (cca 2–4 g/zi). Suma colesterolului din ficat (exogen și endogen) este eliminată în sânge pe două căi: în componența beta-lipoproteinelor de densitate mică și alfa-lipoproteinele de densitate mare.

Din colesterolul circulant în sânge 70% revine pe seama esterilor cu acizii grași nesaturați și 30% pe seama colesterolului liber. Esterii colesterolului cu acizii grași nesaturați din componența beta-lipoproteinelor (lipoproteine de densitate mică) sunt forma specifică de transport al colesterolului spre organele periferice, ale căror celule posedă receptori specifici pentru acești complecși. Receptorii membranari reprezintă mecanismul-cheie de reglare a procesului de degradare a colesterolului. Insulina și tiroxina stimulează sinteza receptorilor și respectiv accelerează metabolismul colesterolului sanguin. Colesterolul liber și AMP-ciclic inhibă sinteza de receptori pentru colesterol și în consecință reține metabolizarea acestui lipid.

După fixarea la receptorii membranari beta-lipoproteinele (de densitate mică) pătrund în lizozomii celulelor, unde sunt dezintegrați până la colesterol liber greu oxidabil, care intră în componența alfa-lipoproteinelor. Alfa-lipoproteinele (lipopro-

teinele de densitate mare) conțin doar 20% de colesterol – aceasta este forma de conjugare și reîntoarcere a colesterolului liber neutilizat de organe spre ficat, unde acesta se excretă cu bila. Astfel aceste două clase de lipide prezintă un antagonism metabolic: lipoproteinele de densitate mică (beta-lipoproteinele) transportă colesterolul de la ficat spre organe, contribuind la hipercolesterolemie și prezintă un factor aterogen, în timp ce lipoproteinele de densitate mare (alfa-lipoproteinele) transportă colesterolul de la organe spre ficat, contribuind la micșorarea concentrației de colesterol în sânge și prezintă un factor antiaterogen.

În sumă hipercolesterolemia poate fi rezultatul aportului alimentar excesiv, intensificării sintezei colesterolului, micșorării sintezei de acizi biliari din colesterol, micșorării numărului de receptori celulari pentru lipoproteine de densitate mică, micșorării concentrației lipoproteinelor de densitate mare (forma de transport al colesterolului spre ficat).

Ateroscleroza reprezintă depunerea lipidelor (preponderent a colesterolului și esterilor săi) în intimă și parțial în media arterelor, formând în peretele vascular sclerozat plăci sau aterome. În componența ateromelor intră, în afară de esterii colesterolului și triacilgliceridelor, glucozaminoglicane, colagen, elastina, calciu, macrofage, detrit celular. Ateromele formate obturează lumenul arterei, conducând la ischemia organelor irigate – creier, cord, rinichi ș.a. La ruperea membranei fibroase a plăcilor conținutul acesteia devine centru de agregare a trombocitelor, depunerii de fibrină și trombogeneză. Factorii etiologici ai aterosclerozei sunt hiperlipidemia, în special a colesterolului (lipoproteine de densitate mică), hipertrigliceridemia, micșorarea conținutului de lipoproteine de densitate mare, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, factorii trombogenetici.

Principala manifestare morfologică a aterosclerozei este formarea ateromei, care prezintă un proces complex.

La omul sănătos lipoproteinele de densitate mică vehiculează colesterolul spre endoteliu și alte celule, unde acesta este utilizat pentru formarea membranelor celulare. În caz de hiperlipidemie cu lipoproteine de densitate mică obișnuite sau modificate (echivalent cu hipercolesterolemie) lipoproteinele reacționează cu receptorii specifici membranari și sunt fagocitate de monocite, care ulterior emigrează și îmbibă spațiul subendotelial. În lizozomii monocitari colesterolul este eliberat din lipoproteinele înglobate cu formarea de esteri ai colesterolului, iar aceștia formează picături cu aspect de citoplasmă "spumoasă" (de unde denumirea de "celule spumoase"). În spațiul subendotelial "celulele spumoase" mor cu eliberarea de colesterol, care formează placa ateromatoasă. Astfel, lipoproteinele cu densitatea mică, la fel ca și lipoproteinele cu densitatea foarte mică, reprezintă două substanțe aterogene.

Lipoproteinele cu densitate mare sunt antagoniștii lipoproteinelor cu densitate mică (factori antiaterogeni). Aceste lipoproteine au masa moleculară de 10 ori mai mică decât lipoproteinele aterogene, datorită cărui fapt traversează peretele vascular, pătrund în spațiile interendoteliale, extrag colesterolul din celule și din componența altor lipoproteine prin intermediul enzimei lecitin-colesterolaciltransferaza și transportă excesul de colesterol spre ficat, unde acesta este transformat predominant în acizi biliari. Or, patogenia aterosclerozei constă nu în hipercolesterolemie, ci în dislipoproteinemie – predominarea lipoproteinelor de densitate mică și foarte mică asupra lipoproteinelor de densitate mare.

În aspect integral patogenia aterosclerozei are următorul tablou schematic. Inițial în hipertensiunea arterială, la acțiunea toxinelor, în reacțiile imune, are loc leziunea endoteliului vas-

cular. Permeabilitatea crescută a endoteliului și hipercolesterolemia reprezentată prin concentrația sporită de lipoproteine atero-gene (pre-beta- și beta-lipoproteine) contribuie la pătrunderea acestora în subintimă și stratul muscular, interacțiunea cu receptorii specifici, pătrund în macrofage și miocite, unde se descompun până la colesterol liber. Colesterolul liber formează cu acidul butiric esteri, care se acumulează în aceste celule – apar “celulele spumoase”. Ulterior macrofagii încărcăți cu colesterol și miocitele migrează din stratul muscular în intima vasculară, unde se intensifică sinteza prostaglandinelor și proliferarea țesutului conjunctiv, sinteza colagenului și formarea plăcii aterosclerotice. În consecință intima se îngroașă, iar lumenul vascular se micșorează. Pe de altă parte, alterarea endoteliului inițiază agregarea trombocitelor, sinteza de prostaciline cu acțiune antagonistă: PG_1 mărește concentrația de AMP-ciclic și inhibă agregarea trombocitelor, în timp ce tromboxanul A_2 micșorează AMP-ciclic și contribuie la agregarea trombocitelor. Salicilații micșorează activitatea ciclooxigenazei și succesiv sinteza tromboxanului, iar în final – inhibă aterogeneza. Caracteristic pentru ateroscleroză este mărirea în sânge a lipoproteinelor de densitate mică și foarte mică, a trigliceridelor și colesterolului. Micșorarea concomitentă a concentrației de lipoproteine cu densitatea mare este un semn prognostic nefavorabil.

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

Din factorii de profilaxie a aterosclerozei fac parte: limitarea consumului alimentar de grăsimi și colesterol, consumul uleiurilor vegetale, care conțin acizi grași polinesaturați, consumul de celuloză, care asociază colesterolul în intestin, contribuie la eliminarea acestuia și micșorează colesterolemia, administrarea substanțelor, care împiedică absorbția colesterolului din trac-

tu digestiv (de ex., steroida vegetală beta-citosterina), substanțele, care reduc nivelul colesterolemiei – estrogene, tiroxina, acidul nicotinic, piridoxina, preparatele, care reduc reabsorbția acizilor biliari din intestin, impunând astfel ficatul să utilizeze surplusul de colesterol pentru sinteza acizilor biliari (colestiramina) sau preparatele, care inhibă sinteza colesterolului (clofibrat).

19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe

Infiltrația și distrofia grasă a ficatului reprezintă un proces patologic, care constă în acumularea excesivă în hepatocite a lipidelor ca rezultat al proceselor patologice în ficat (leziuni celulare, necroză celulară, inflamație) în asociație cu dismetabolismele generale (hiperlipidemii, dislipidemii, hipoglicemii, disproteinemii).

Infiltrația grasă a ficatului este acumularea în ficat a lipidelor în cantitate mai mare de 1% din masa organului fără afectarea organitelor celulare și este reversibilă. Distrofia grasă este consecință a infiltrației excesive și persistente a ficatului cu substanțe lipidice, care antrenează modificări funcționale și structurale ale organitelor celulare cu caracter ireversibil.

Din cele mai majore cauze ale infiltrației și distrofiei grase ale ficatului fac parte: leziunile celulare toxice (acțiunea substanțelor hepatotoxice – alcoolul, cloroformul, tetraclorura de carbon), hipoxice, infecțioase (hepatite), diabetul zaharat, inaniția totală și inaniția proteică, consumul excesiv de grăsimi, mobilizarea intensă a lipidelor endogene din depozite, epuizarea glicogenului în ficat, hipersecreția catecolaminelor și glucocorticoizilor.

În patogenia infiltrației și distrofiei grase are importanță hiperlipidemia, în special hiperchilomicronemia, diminuarea activității lipolitice și oxidative a hepatocitului, diminuarea capacității de sinteză a fosfolipidelor.

În funcție de etiologie și patogenie se disting câteva forme de infiltrație grasă a ficatului.

Infiltrația grasă *alimentară* reprezintă invadarea ficatului cu chilomicroni proveniți din tractul digestiv de pe urma consumului excesiv de lipide.

Infiltrația grasă *de transport* reprezintă consecința mobilizării intensive a grăsimilor din țesutul adipos, a hiperlipidemiei cu lipoproteine de densitate foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele plasmatiche). Lipoliza intensă poate fi inițiată de micșorarea glicogenului în ficat, excitarea sistemului vegetativ simpatic și hipersecreția catecolaminelor, stresul, anemia, hipoxia, inaniția, hipersecreția ACTH și glucocorticoizilor, a somatotropinei.

Importanța patogenetică esențială are și capacitatea hepatocitelor de a se debarasa de lipide. Acest proces include lipoliza și oxidarea ulterioară a acizilor grași în hepatocite, sinteza de fosfolipide și lipoproteine. Fosfolipidele, spre deosebire de grăsimile neutre, au și proprietăți hidrofile și asigură dispersarea fină a lipidelor și în atare formă ele pot fi eliminate din hepatocit. Fosfolipidul de bază în ficat este lecitina, pentru sinteza căreia este necesară colina. Pentru sinteza colinei sunt necesare grupele metilice donate de metionină, iar metionina la rândul ei este aminoacidul din cazeina laptelui. În afară de aceasta pentru sinteza colinei este necesară vitamina B₁₂. Toate substanțele enumerate, care contribuie la metabolizarea grăsimilor și eliberarea hepatocitului de lipide se numesc lipotrope. O substanță lipotropă endogenă foarte activă este lipocaina secretată de celulele gama ale ducturilor pancreatice mici.

Sinteza lipoproteinelor în hepatocite este o formă de transport al lipidelor din hepatocite în sânge.

Or, homeostazia lipidică a ficatului reprezintă echilibrul dintre două procese: sinteza și metabolizarea sau eliminarea lipidelor din hepatocite.

Consecință a distrofiei grase a ficatului este distrofia celulară, necroza celulară, atrofia, sclerozarea organului.

Obezitatea. Dereglarea metabolismului lipidic în țesutul adipos se manifestă prin depuneri excesive localizate sau generalizate de grăsimi.

Circa 15% din masa corpului omului sănătos constituie grăsimile concentrate în celule specializate ale sistemului macrofagal – adipocite din țesutul adipos. În aceste celule lipidele, predominant triacilgliceridele cu acizi grași saturați sau mononesaturați, constituie 90% din masa celulară. Spre deosebire de alte organe, procesele metabolice în țesutul adipos se reduc doar la lipogeneză și lipoliză.

Lipogeneză se efectuează prin sinteza *de novo* a acizilor grași din produșii metabolismului glucozei – acetil-KoA – cu concursul ATP, NADP.H și alfa-glicerofosfatului. Aceasta explică faptul că lipogeneză și acumularea grăsimilor în țesutul adipos este un proces, care depinde într-o măsură mai mare de ingerarea excesivă a glucidelor decât a lipidelor. Glucoza, care parvine la adipocite, este supusă glicolizei, furnizând ATP și citratul, necesar pentru sinteza acetil-KoA. Metabolizarea parțială a glucozei pe cale fosfogluconată furnizează protonii în componența NADP.H necesari pentru reacțiile de reducere în procesul lipogenezei și alfa-glicerofosfatul necesar pentru sinteza glicerolului. Astfel, având toți ingredientii necesari, și anume ATP, acetil-KoA și alfa-glicerofosfatul, adipocitul sintetizează lipide din glucoză.

Altă sursă pentru lipogeneză în țesutul adipos sunt acizii grași din triacilgliceridele parvenite cu sângele în componența chilomicronilor sau a lipoproteinelor. Adipocitele, care posedă

enzima lipoproteinlipaza eliberează acizii grași și glicerolul din chilomicroni și lipoproteine, le înglobează, utilizându-le pentru lipogeneză. De menționat că din cauza lipsei enzimei glicerolkinaza adipocitele nu pot utiliza glicerolul, ci numai alfa-glicerofosfatul, format pe parcursul glicolizei. Din această cauză glicerolul eliberat din chilomicroni și lipoproteine este reîntors ficatului și altor organe, care pot să-l metabolizeze. Astfel, chiar și pentru sinteza lipidelor din acizii grași adipocitele au neapărat nevoie de glucoză ca sursă de alfa-glicerofosfat și donatori de protoni. Insulina este hormonul, care stimulează lipogeneza prin intensificarea captării glucozei de adipocite și concomitent stimulează glicoliza. De menționat că adipocitele nu sunt capabile să sintetizeze lipoproteine.

Lipoliza în adipocite este asigurată atât de lipoproteinlipază de pe suprafața externă a membranei, cât și de lipaza intracelulară, care acționează asupra picăturii de grăsime depozitate. Sistemul de lipaze intracelulare este reprezentat prin două enzime: una atacă doar triacilgliceridele și le scindează până la diacilgliceride, iar a doua enzimă scindează completamente diacilgliceridele până la acizi grași și glicerol. Activitatea primei lipaze este reglată de AMP-ciclic, a cărui sinteză este modulată de unii hormoni. Astfel, membrana adipocitelor este înzestrată cu receptori de două tipuri. Receptorii de primul tip răspund la acțiunea catecolaminelor, care intensifică sinteza intracelulară de AMP-ciclic și astfel inițiază lipoliza. Al doilea tip de receptori răspund la acțiunea insulinei, care antagonizează activarea adenilatciclazei de către hormonii stimulanți (catecolamine), micșorează concentrația de AMP-ciclic și inhibă lipoliza. Importanța insulinei se manifestă elocvent în caz de diabet zaharat sau la inhibiția secreției insulinei în inaniție. În aceste cazuri în lipsa insulinei are loc activarea necontrolată a lipolizei în adipocite cu mobilizarea

abundentă a acizilor grași și invadarea lipidică a organelor, în primul rând, a ficatului.

Stresul emoțional, hipotermia, efortul muscular intensifică lipoliza fie prin hipersecreția adrenalinei de către medulosuprarenale, fie prin noradrenalina eliminată de terminațiunile adrenergice la excitația sistemului nervos simpatic.

Din alți stimuli lipolitici fac parte ACTH, STH, glucagonul.

Obezitatea *primară* sau alimentară este rezultatul excesului alimentar de energie în comparație cu consumul real de energie. Predispoziția genetică față de obezitate rezidă pe unele particularități metabolice, care determină randamentul utilizării substanțelor nutritive. Unul din aceste mecanisme este intensitatea funcționării ciclurilor biochimice numite “inutile” – reacțiile reversibile, care decurg concomitent în ambele sensuri cu consum de energie (de ex., glucoza – glucozo-6-fosfat, fructoza – fructozo-1,6-difosfat). Din alte mecanisme face parte cuplarea indisociabilă a oxidării și fosforilării și prevalența oxidării glucidelor asupra glicolizei anaerobe. Astfel, randamentul înalt al utilizării substanțelor nutritive predispozează la obezitate. Caracterul ereditar al obezității este dovedit prin descoperirea la om și mamifere a genei obezității (engl. – *obese gene*), mutațiile din componența căreia provoacă obezitatea. Fenotipul acestor mutații include depuneri excesive de grăsimi în țesutul adipos, polifagia, activitatea fizică redusă, diminuarea bilanțului energetic, diabet zaharat tip II. Produsul expresiei genei ob este “proteina ob” – leptina (din gr. *leptos* – subțire), care controlează masa țesutului adipos. Astfel, nivelul scăzut de leptină în sânge este semnalul micșorării rezervelor de grăsimi, care demarează reacții orientate spre restabilirea rezervelor – mărirea poftei de mâncare. Din contra, concentrația sporită de leptină induce micșorarea consumului de alimente concomitent cu intensificarea metabolismului,

a consumului de oxigen, ridicarea temperaturii corpului, intensificarea activității motorii. Pe parcursul vieții este posibilă modificarea pragului de percepere a leptinei de către SNC cu transformarea fenotipului din zvelt în obez.

Obezitatea secundară se dezvoltă pe fundalul unei boli primordiale. De exemplu, obezitatea hipofizară este în relație cu hipersecreția de corticotropină și glucocorticoizi, obezitatea tireoprivă este rezultatul hipotireoidismului, iar cea hipoovariană – a deficitului de estrogene.

Dereglarea metabolismului lipidic în creier

Circa $\frac{1}{2}$ din masa creierului o constituie lipidele reprezentate preponderent de fosfolipide, sfingolipide, colesterol și doar într-o măsură mică de grăsimi neutre și acizi grași. Toate substanțele lipidice sunt utilizate în exclusivitate în procesele de sinteză și nu sunt depozitate. Toate lipidele creierului sunt sintetizate local din glucide. Mitocondriile neuronilor sunt incapabile de a oxida acizii grași, astfel că toată energia necesară este furnizată din metabolismul glucidic. Doar într-o măsură mică în inaniție, în condiții de hipoglicemie creierul utilizează și corpii cetonici, în special beta-oxibutiratul.

Din patologia congenitală a metabolismului lipidic în creier fac parte lipidozele – acumularea excesivă a lipidelor în creier. La lipidoze se referă ganglioziidoza, sfingomieliinoza, glucocerebroziidoza.

Consecințele dishomeostaziilor lipidice sunt: infiltrația și distrofia celulară grasă, ateromatoza, necroza celulară, atrofia, sclerozarea organelor.

19.3. Dismetabolismele proteice

19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice

19.3.2. Dishomeostaziile. Hipoproteinemia.

Disproteinemia

19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice

A. Disponibilitatea și consumul proteinelor

Proteinele în organism joacă preponderent rolul plastic și doar limitat unul energetic – (doar 10% din toată energia necesară organismului este asigurată de substanțele proteice). Utilizarea proteinelor în scop energetic depinde de calorajul general al rației – o dată cu micșorarea calorajului general crește și procentul de proteine catabolizate.

Necesitățile în proteine sunt satisfăcute prin consumul de proteine animale și vegetale. În afară de cantitatea totală consumată importanță esențială are componența aminoacidică a proteinelor, și anume raportul aminoacizilor. Din punctul de vedere al posibilității transformărilor reciproce aminoacizilor se divizează în esențiali (aminoacizii, care nu pot fi sintetizați în organism și necesită ingerarea cu alimentele) și aminoacizii neesențiali (care pot fi obținuți în organism prin transformarea reciprocă a unor aminoacizi). Aminoacizii esențiali sunt: arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul și valina. Aminoacizii neesențiali sunt: alanina, aspartatul, asparagina, cisteina, glutamatul, acidul glutaminic, glicina, prolina, serina și tirozina.

Spre deosebire de glucide și lipide, care se pot substitui reciproc, păstrarea homeostaziei structurale a organismului necesită un raport strict dintre consumul și eliminarea proteinelor – bilanțul proteic. La adulți, o dată cu încetarea creșterii corpului, se instalează un echilibru dintre aceste procese – cantitatea de azot consumat cu substanțele proteice este egală cu azotul elimi-

nat în urma catabolismului proteinelor. Acest echilibru poate fi dereglat în ambele direcții doar în episoade de scurtă durată. Bilanțul pozitiv al proteinelor (azotului) – cantitatea de azot consumată o depășește pe cea eliminată, denotă încorporarea azotului în structurile proteice ale organismului. Ca tendință de lungă durată bilanțul pozitiv de azot se observă la copii în procesul de creștere. Episodic bilanțul pozitiv de azot se instalează la femeile gravide și la reconvalescenți. Bilanțul negativ de azot – cantitatea de azot eliminată o depășește pe cea ingerată, atestă catabolismul proteinelor structurilor proprii și se observă în deficitul energetic, inaniție, febră, boli cronice, stres. Lipsa în rație a aminoacizilor esențiali face imposibilă pentru sinteza de proteine asimilarea altor aminoacizi, din care cauză aminoacizii nesolicitați se elimină din organism.

În organism funcționează un proces dinamic perpetuu de dezintegrare și resinteză a proteinelor din componența structurilor organismului. Din această cauză structurile organismului trebuie privite ca un echilibru dinamic, și nu o stare staționară. Astfel, perioada de semiviață (engl., half-life) a proteinelor organismului (perioada de timp, în care are loc reînnoirea a $\frac{1}{2}$ din masa proteică) este egală cu 3 săptămâni. Aceasta înseamnă că zilnic se descompun și se resintetizează cca 500 g proteine din structurile organismului.

Consumul zilnic necesar de proteine constituie pentru adulți 0,7 g/kg/24 de ore, pentru copii – 2 g, pentru gravide și femeile lactante – un surplus de 20% la cota zilnică. După cum s-a mai menționat, pe lângă cantitatea totală de proteine ingerate mai are importanță și compoziția aminoacidică a proteinelor, și anume prezența aminoacizilor esențiali în cantități necesare pentru sinteza proteinelor proprii. Din acest punct de vedere cele mai calitative proteine sunt cele de origine animală (Cunoscând componența proteinelor vegetale se pot combina produsele în

scopul complementării cu aminoacizii deficienți. Astfel, porumbul este deficient în triptofan și lizină, iar boboasele – în metionină, în timp ce ansamblul acestor produse și legume conține întreg spectrul de aminoacizi.).

Consumul excesiv de proteine provoacă doar efecte dispeptice: insuficiența relativă a enzimelor digestive cu maldigestia proteinelor. Persistența proteinelor în bolul fecal transferat în intestinul gros provoacă o creștere abundentă a microflorei cu intensificarea proceselor de putrefacție. Rezultatul intensificării proceselor de putrefacție este eliminarea substanțelor gazoase (amoniac, metan, hidrogen sulfurat), care balonează intestinele – meteorism intestinal. Formarea substanțelor nevolatile (fenol, crezol, indol, scatol, putrescină, cadaverină ș.a.) provoacă *auto-intoxicația gastro-intestinală*. Ansamblul de fenomene, care însoțește consumul excesiv de proteine poartă denumirea de *dispepsie proteică* sau putridă.

Carența alimentară proteică este o stare cu mult mai gravă și cu consecințe uneori ireversibile. Consumul cronic al alimentelor sărace în proteine și cu caloraj scăzut provoacă sindromul denumit *cwasiorcor*. Acesta se întâlnește în populația săracă și în primul rând afectează copiii mici, în special în perioada după înțârcare. Aceași stare atenuată se poate instala și la vegetarienii cu dieta vegetariană drastică, care nu consumă nici lapte și nici ouă. Ținând cont de necesitatea proteinelor pentru organogeneză, deficiența proteinelor afectează fără excepție toate organele – are loc atrofia organelor și diminuarea capacității regenerative și reparative. Se dereglează sinteza enzimelor digestive, care antrenează și maldigestia puținelor proteine ingerate – astfel se instalează un cerc vicios: carența de proteine – deficiența de enzime proteolitice – maldigestia proteinelor – carența de proteine. Din cauza deficienței sintezei hemoglobinei se instalează *anemia* cu hipoxie.

Insuficiența sintezei de către ficat a proteinelor serice antrenează *hipoproteinemia* cu edeme și hidropizie. Atrofia sistemului limfoid (timusul, splina, ganglionii limfatici) diminuează sinteza anticorpilor, ceea ce condiționează *imunodeficiența*. Sinteza insuficientă de către ficat a lipoproteinelor dereglează considerabil metabolismul lipidic, transportul și metabolismul lipidelor, iar insuficiența factorilor sistemului de coagulare antrenează *sindromul hemoragic*. Fără de corecție adecvată sindromul cvasiorcor conduce la sfârșit letal.

B. Dereglarea digestiei proteinelor. *Maldigestia*.

Dereglarea digestiei proteinelor este denumită maldigestie.

Fiziologic digestia proteinelor constă în scindarea consecutivă a acestora pe parcursul pasajului prin tractul digestiv și expunerii succesive acțiunii diferitelor enzime digestive. În stomac proteinele sunt atacate în mod nespecific de acidul clorhidric și de prima enzimă digestivă proteolitică – pepsina. Sub acțiunea pepsinei gastrice lanțul proteic se rupe în locul aminoacizilor aromatiizați ciclici și ca rezultat se formează polipeptide de diferită lungime. Polipeptidele formate în stomac ulterior, în duoden, sunt atacate de tripsina și chimotripsina pancreatică, care le scindează până la tri- și dipeptide. În intestinul subțire peptidele formate sub acțiunea enzimelor pancreatice sunt supuse acțiunii tri- și dicarboxipeptidazelor intestinale, inclusiv și celor intracelulare, care le scindează până la aminoacizi liberi. Aminoacizii ca substanțe elementare fără specificitate de specie și individuală pot fi absorbiți în mediul intern.

Cauzele maldigestiei sunt afecțiunile gastrice, pancreatice și intestinale.

C. Dereglarea absorbției aminoacizilor. *Malabsorbția*

Dereglarea absorbției substanțelor proteice este denumită *malabsorbție*. Cauzele malabsorbției sunt în primul rând maldigestia proteinelor – proteinele nu sunt scindate până la amino-

acizi. Malabsorbția aminoacizilor formați este în relație cu procesele patologice din mucoasa intestinală – inflamație, atrofie, distrofie. Deoarece procesul final de scindare a di- și tripeptidelor are loc intracelular, în enterocite și este cuplat cu procesul de absorbție, aceste două fenomene – maldigestia și malabsorbția – se întâlnesc în cuplu.

O altă manifestare a dereglării absorbției este pătrunderea în mediul intern a moleculelor de proteine sau polipeptide. Deoarece aceste substanțe sunt antigene heterogene, deci posedă specificitate de specie și individuală, absorbția lor în mediul intern și contactul cu sistemul imun declanșează reacții alergice – *alergie alimentară*.

D. Dereglarea funcțiilor hepatice. Insuficiența hepatică. Ficatul îndeplinește în organism funcția de proteinstat (aminostat) prin reacțiile anabolice și catabolice ale proteinelor.

Anabolismul proteic realizat de ficat constă din sinteza proteinelor (proprii ficatului și pentru “export”, destinate altor organe), sinteza lipoproteinelor, sinteza proteinelor sistemului coagulant, dezaminarea acizilor aminați și sinteza ureei din amoniac, sinteza acidului uric, transaminarea aminoacizilor. Ficatul sintetizează proteine proprii hepatocitelor necesare în procesul de regenerare și reparație. O dată cu aceasta ficatul sintetizează și proteinele serice (albuminele, globulinele, cu excepția fracției gama, lipoproteinele, ceruloplasmina, properdina, pseudocolinesteraza ș.a.).

Catabolismul proteinelor constă în proteoliză, dezaminarea și decarboxilarea aminoacizilor. Proteoliza este o reacție importantă pentru realizarea gluconeogenezei – sintezei glucozei din aminoacizi. Sinteza ureei din amoniac este o reacție de detoxicare și eliminare din organism a amoniacului. În procesul de decarboxilare are loc sinteza de amine biogene (din triptofan – triptamina, din histidină – histamina, din tirozină – tiramina, din

dioxifenilalanină – DOPA – dopamina, din glutamat – acidul gamma-aminobutiric și a.).

În insuficiența hepatică survenită de pe urma altor procese patologice primare din ficat (hepatite, hepatoze, ciroză), se dereglează toate operațiunile metabolice ale ficatului cu proteinele. Sindroamele clinice rezultante sunt următoarele: hipoproteinemie (hipoalbuminemie cu predominarea relativă a globulinelor), hipocoagulabilitatea sângelui, deficiența lipoproteinelor și a fosfolipidelor, micșorarea ceruloplasminei și a pseudocolinesterazei, hiperaminoacidemia, aminoaciduria, bilanțul negativ de azot, amoniemia.

E. Dereglările endocrine. Cele mai importante consecințe pentru metabolismul proteic au dereglările secreției somatotropinei, hormonilor sexuați, glucocorticoizilor, hormonilor tiroidieni.

F. Eliminarea excesivă a proteinelor din organism cu consecințe patologice se întâlnește în nefropatii cu proteinurie, în enterite, în procese supurative.

19.3.2. Dishomeostaziile proteice. Disproteinemia.

Hipoproteinemia.

Hipoproteinemia reprezintă micșorarea conținutului total de proteine în sânge sub 70 g/l.

În normă în sânge sunt prezente următoarele substanțe proteice sau derivați ale acestora: proteine, polipeptide, aminoacizi, creatinină, urce, acid uric.

Normoproteinemia. Conținutul total de proteine în serul sanguin constituie cca 75 g/l. Proteinele serice sunt reprezentate de albumine, globulinele alfa 1 și alfa 2, beta și gama, proteinele sistemului hemocoagulant (protrombina, fibrinogenul ș.a.), proteinele rezistenței nespecifice (sistemul complementului, properdina ș.a.), a sistemului antioxidant (ceruloplasmina), proteinele în componența lipoproteinelor, aminoacizii. Conținutul fiecărui reprezentant al spectrului proteic sanguin este de asemenea

reglat homeostatic. Dereglările homeostaziei componenței proteice a sângelui pot fi atât cantitative, cât și calitative cu modificarea spectrului proteic.

Cauzele hipoproteinemiei sunt aportul insuficient de proteine exogene, dereglarea procesului de sinteză a proteinelor proprii, intensificarea catabolismului proteic, pierderea excesivă a proteinelor proprii.

Consumul insuficient de proteine induce bilanțul negativ de azot, starea, în care exodul fiziologic al azotului endogen (uzarea fiziologică a structurilor, excreția și secreția, procesele reparative și regenerative fiziologice) nu este recuperat printr-un consum adecvat de azot proteic. Aceleași consecințe le are mal-digestia și malabsorbția proteinelor.

Micșorarea sintezei proteinelor proprii în condițiile aportului suficient și digestiei și absorbției adecvate poate fi cauzată de dereglarea funcției proteinsintetice a ficatului. Ficatul sintetizează aproape toate proteinele serice (cu excepția imunoglobulinelor, care sunt sintetizate de celulele plasmatice derivate din limfocitele B). La diminuarea funcției proteinsintetice are loc micșorarea preponderentă în serul sanguin al albuminelor (hipoalbuminemia) concomitent cu creșterea relativă a globulinelor, ceea ce se manifestă prin micșorarea coeficientului albumine/globuline sub valori normale – mai mic de 1,5. Creșterea în ser a ponderii proteinelor macrodisperse se manifestă prin diminuarea stabilității acestora în soluție, care are semnificație diagnostică și se depistează în laborator prin așa-zisele probe proteinsedimentare ale ficatului, și anume sedimentarea mai ușoară sub acțiunea alcoolului, timolului, clorurii de hidrargium. Deficitul proteinelor din componența sistemului coagulant (protrombinei, fibrinogenului) antrenează sindromul hemoragic.

Pierderea excesivă a proteinelor serice este posibilă în combuștii asociate cu plasmoragie, diaree persistentă, însă cea mai frecventă este hipoproteinemia în sindromul nefrotic. Sindro-

mul nefrotic se caracterizează prin degenerescența tubilor renali și incapacitatea acestora de a reabsorbi în sânge proteinele din urina primitivă (filtratul glomerular). Deoarece fiziologic prin capilarele glomerulare se filtrează preponderent albuminele cu masa moleculară mică, predominant se pierd anume aceste proteine serice, iar consecința este *hipoalbuminemia*. Din cauza masei moleculare mici (și respectiv concentrației mari de particule proteice) anume albuminele exercită în cea mai mare măsură presiunea oncotică a plasmii sanguine. Din această cauză *hipoalbuminemia* antrenează *hipoonchia*, *poliuria*, extravazarea lichidului în spațiul interstițial (edeme) și în cavitățile seroase (*hidropizie*).

Hipoproteinemia de orice origine are manifestări clinice comune. Astfel *hipoalbuminemia* conduce la *hipoonchie*, *poliurie*, *deshidratare*, *edeme*, *hidropizie*. Deficitul proteinelor cu funcție specifică – a proteinelor sistemului coagulant, a ceruloplasminei, complementului, condiționează respectiv *hipocoagularea* sângelui, reducerea capacității antioxidante, diminuarea imunității nespecifice.

Hiperaminoacidemia. Diminuarea funcției ficatului de transaminare face imposibilă sinteza aminoacizilor neesențiali, din care cauză chiar și acizii neesențiali devin de neînlocuit, ceea ce stopează sinteza proteinelor. Aminoacizii nesolicitați pentru sinteza proteinelor se acumulează în exces în sânge (*hiperaminoacidemia*), se elimină cu urina (*aminoaciduria*) și, în final, se instalează bilanțul negativ de azot.

Hiperamoniemia. Diminuarea funcției ficatului de detoxicare a amoniacului prin sinteza de uree conduce la *hiperamoniemie* – component patogenetic în coma hepatică. În coma hepatică se instalează tendința de alcalinizare a sângelui – *alcaloza metabolică*. Paralel, *amoniemia* suscită centrul respirator, provocând dispnee în formă de respirație profundă și lentă (Kus-

smal), hiperventilație pulmonară, eliminarea în exces a dioxidului de carbon și prin consecință alcaloza respiratorie. De menționat, că acumularea de corpi cetoni, de asemenea proprie insuficienței hepatice, condiționează tendința spre acidoză metabolică.

Diminuarea funcției de detoxicare a ficatului induce *autointoxicația gastrointestinală* cu produsele metabolice toxice sintetizate de microflora intestinală în procesele de putrefacție.

Consecințele dereglărilor metabolismului proteic sunt procesele patologice celulare – distrofiile celulare, necroza, hiporegenerarea, sclerozarea și procese patologice integrale – hipocoagularea sângelui, imunodeficiențele, hiporeactivitatea.

19.4. Inaniția

Inaniția reprezintă privațiunea organismului de substanțe nutritive. Inaniția se clasifică în completă, incompletă și parțială.

Inaniția completă este sistarea completă a ingerării alimentelor; inaniția completă asociată cu limitarea sau sistarea ingerării apei se numește *inaniție absolută*.

Inaniția incompletă este insuficiența calorică a alimentelor asimilate sub necesarul acoperirii cheltuielilor energetice ale organismului.

Inaniția parțială reprezintă insuficiența unor ingrediente în rația alimentară (inaniție proteică, lipidică, glucidică, vitaminică, minerală), deși valoarea energetică a alimentelor este normală.

Etiologia. Cauzele inaniției pot fi exogene și endogene. Din cauzele exogene face parte deficitul de alimente în calamități naturale, operațiuni militare, sărăcia populației. Din cauzele interne fac parte anomaliile de dezvoltare ale tractului digestiv, afecțiunile organelor aparatului digestiv, anorexia (lipsa poftei de mâncare în diverse procese patologice) ș.a.

Patogenia. La acțiunea cauzelor exogene patogenia inaniției constă în insuficiența aportului substanțelor nutritive în raport cu necesitățile plastice și energetice actuale ale organismului. Mecanismele patogenetice principale ale inaniției provocate de factorii endogeni sunt imposibilitatea ingerării alimentelor (stenozarea esofagului, pilorusului), maldigestia și malabsorbția de diferită etiologie.

Evoluția și durata vieții organismului în inaniție sunt funcția directă a condițiilor interne și externe, care modifică viteza și randamentul consumului substanțelor nutritive (pierderi considerabile de căldură și cheltuieli energetice pentru menținerea temperaturii corpului, particularitățile de sex, vârsta, starea generală a organismului, cantitatea și calitatea rezervelor de lipide și proteine în organism, precum și intensitatea metabolismului. Astfel, la copiii mici, din cauza raportului mai mare dintre suprafața și masa corpului (și respectiv a valorilor mai mari ale suprafeței specifice) pierderile de căldură le depășesc pe cele ale adulților, ceea ce intensifică metabolismul bazal și reduce durata vieții în inaniție. Dimensiunile mici ale corpului și reglarea mai puțin perfectă a metabolismului și schimbului de căldură explică moartea rapidă a nou-născuților în inaniție.

Termenul limită pentru inaniția completă la om constituie 65–70 de zile. Pe parcursul inaniției menținerea proceselor vitale ale organismului se efectuează prin consumul substanțelor nutritive endogene – glicogenul depozitat în ficat și mușchi, lipidele depozitate în țesutul adipos, proteinele din componența organelor. În consecință are loc pierderea masei corporale, inclusiv și pe seama pierderii masei organelor interne. Gradul diferit de pierdere a masei diferitelor organe și țesuturi demonstrează faptul, că în inaniție concomitent au loc procese metabolice bidirecționale – catabolismul substanțelor în unele organe cu atrofierea acestora paralel cu procesele anabolice pentru menținerea ho-

meostaziei structurale în alte organe. Datorită acestui fapt organele de importanță vitală (creierul și cordul) își păstrează capacitatea funcțională și masa nemodificată aproape până la moarte. Este de menționat rezistența fenomenală la inaniție a encefalului, care la animalele tinere continuă să crească și în această situație. Cordul nu numai că își păstrează masa, ci și intensitatea obișnuită a metabolismului și capacitatea funcțională.

Modificările funcționale și metabolice în inaniție. În inaniția completă se constată modificarea metabolismului energetic, consumului de oxigen, precum și a metabolismului proteic, glucidic, lipidic și hidrosalin.

În conformitate cu modificările metabolice inaniția poate fi divizată în trei perioade principale: inițială, de adaptare și terminală.

Perioada inițială (1–2 zile). Metabolismul bazal crește prin cheltuieli neeconomice de energie; coeficientul respirator este egal cu 1, datorită oxidării prioritare a rezervelor de glicogen. Nivelul de glucoză din sânge scade (sub 3 mmoli/l), ceea ce duce la hiposecreția insulinei, creșterea activității celulelor pancreatice alfa și la secreția glucagonului. Crește secreția glucocorticoizilor corticosuprarenalieni, ceea ce antrenează intensificarea catabolismului proteic și gluconeogeneza. Conținutul de glicogen din ficat se micșorează rapid (în timp de cca 24 de ore) menținându-se totuși la un nivel mic datorită intensificării gliconeogenezei. Oprimarea secreției de insulină conduce la micșorarea eficienței ciclului Krebs în ficat. În mitocondrii scade nivelul fosforilării oxidative și respectiv se diminuează energogeneza celulară. Prezența corticoizilor în exces inhibă activitatea hexokinazei, reducând astfel asimilarea glucozei de către hepatocite.

Eliminarea azotului cu urina se reduce la a 2–3-a zi de inaniție (de la 12–14 la 10g în 24 de ore). Ulterior la a 5-a – a 6-a zi de inaniție, când rezervele de glucide se epuizează și se intensi-

fică metabolismul lipidic, se constată o creștere de scurtă durată a eliminării azotului cu urina, după care începe să scadă până la 7-4 g, ceea ce indică consumul mai econom de proteine. Sinteza proteinelor este redusă. Scade intensitatea proceselor de dezaminare și transaminare a aminoacizilor în ficat. Se reduce biosinteza aminoacizilor din alfa-cetoacizi și amoniac. Scade formarea de citrulină și arginină din predecesorii săi și respectiv se micșorează formarea de uree. Cu toate acestea, în legătură cu necesitățile organismului în material plastic, continuă scindarea proteinelor, se instalează bilanțul azotat negativ.

Perioada de adaptare este de lungă durată, fiind întreținută prin cheltuieli minime de energie. Rezervele de glucide sunt practic epuizate, din care cauză începe oxidarea cu predilecție a lipidelor ce acoperă până la 80% din necesitățile energetice ale organismului, pe când oxidarea proteinelor – 13%, iar a glucidelor doar – 3%. Coeficientul respirator ajunge la 0,7.

Nivelul scăzut de insulină contribuie la micșorarea asimilării glucozei în adipocite datorită insuficienței de glicerol, necesar pentru sinteza trigliceridelor. Totodată acțiunea predominantă a glucagonului și catecolaminelor activează sistemul adenilatciclazic și intensifică lipoliza cu acumularea în sânge a acizilor grași și instalarea hiperlipidemie de transport. Țesuturile, în care transportul glucozei prin membranele celulare depinde de insulină (miocard, mușchii scheletici, țesutul adipos), nu asimilează glucoza. În ficat și mușchi crește nivelul de acizi grași liberi și este stimulat transportul acestora prin membranele mitocondriale. La nivelul ficatului lipogeneza și sinteza acizilor grași sunt inhibate, însă din cauza deficitului de proteine și a incapacității de sinteză a lipoproteinelor și fosfolipidelor se dezvoltă infiltrația grasă. În rinichi se produce intens gliconeogeneza – zilnic se formează cca 80 g de glucoză, jumătate din care se formează din aminoacizi (catabolism proteic) și în rest din

lipide (catabolism lipidic). Acizii aminați, ce se eliberează în procesul proteolizei, fixează corpii cetonic, care s-au format în urma oxidării incomplete a lipidelor și proteinelor. Acest fapt conduce la eliminarea unei cantități crescute de săruri de amoniu cu urina, se dezvoltă acidoza negazoasă. Totodată scade funcția glandei tiroide și a celulelor beta pancreatice – factori de importanță majoră în micșorarea metabolismului bazal.

Bilanțul azotului se menține negativ, deși excreția absolută a azotului scade ca rezultat al diminuării generale a metabolismului proteic. Totodată se păstrează capacitatea de sinteză a structurilor proteice în organele de importanță vitală (de ex., cordul) pe contul dezintegrării proteinelor din organele de importanță minoră (de ex., mușchii striati). În organism are loc o restructurare profundă a proceselor metabolice, orientate spre o utilizare mai eficace a substanțelor de rezervă. În inaniție are loc redistribuirea substanțelor nutritive în favoarea organelor de importanță vitală (cordul, creierul), din care cauză masa lor practic rămâne constantă pe tot parcursul inaniției. Micșorarea metabolismului bazal se explică prin faptul că sistemele energogeneratoare, localizate în mitocondrii, trec la o funcționare mai economică – scade viteza oxidării libere, crește randamentul metabolismului energetic prin cuplarea proceselor de oxidare și fosforilare.

La a 6-a – a 8-a zi de foame are loc așa-numita secreție spontană a sucului gastric. La fel crește secreția bilei, sucurilor pancreatic și intestinal. În același timp cu sucurile digestive se elimină o cantitate crescută de albumine, globuline și polipeptide, cu scindarea acestora în tractul digestiv până la aminoacizi, care sunt absorbiți în sânge și din nou folosiți ca material plastic. Acest proces asigură, deși parțial, organismul în perioada de inaniție cu material plastic necesar organelor de importanță vitală. La fel în lumenul intestinal se secretă lipidele complexe și

grăsimile neutre, care apoi se absorb din intestin și sunt reutilizate de către organism. Pe parcursul inaniției crește eliminarea împreună cu bila a grăsimilor neutre, lecitinei și colesterolului. Astfel, mecanismele de adaptare asigură folosirea repetată a proteinelor în procesele sintetice și întreținerea vieții pe un timp îndelungat în caz de inaniție completă.

În inaniție scade activitatea glandei tiroide, ceea ce conduce la scăderea metabolismului bazal și la economia maximă a substanțelor nutritive rezervate. Astfel, organismul trece la alimentația endogenă. În perioadele timpurii ale inaniției are loc activizarea enzimelor glicolitice și lipolitice, ceva mai târziu crește activitatea enzimelor de transaminare. Scade treptat activitatea fosfomonoesterazei-1 (care participă la metabolismul glucidic), a enzimelor lipomobilizante, precum și a xantinoxidazei, arginazei, catalazei. Spre sfârșitul inaniției crește activitatea hidrolazelor lizozomale, ceea ce denotă lezarea integrității membranelor lizozomilor.

Cauza nemijlocită a dereglărilor metabolice în inaniție este insuficiența activității sistemelor enzimatică consecutivă dificultății recuperării enzimelor cu structură proteică, care degradează în procesul inaniției. Dezintegrarea și restabilirea sistemelor enzimatică are loc cu viteză diferită, de aceea și modificarea funcției lor se produce neuniform. Astfel, activitatea catepsinelor practic nu se schimbă, pe când activitatea enzimelor oxidative se tulbură deja în prima perioadă. În sânge se acumulează o serie de produse de dezintegrare incompletă și intermediare (de ex., corpi cetonic), ce conduc la acidoză și intoxicare gravă a organismului.

Modificările activității enzimatică în organe pot fi legate și de modificarea spectrelor izoenzimatică. Astfel, scade activitatea totală a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-PDH), fosfogluconatdehidrogenazei și a izoenzimelor lor. Cauza constă, proba-

bil, în modificarea mecanismelor de reglare genetică a sintezei lor, precum și în dispariția inducției de către substrat. Oprimarea sintezei izoenzimelor cu activitate sporită, este, probabil, în legătură cu insuficiența de insulină și cu surplusul de glucocorticoizi, care influențează asupra sintezei prin intermediul ARN – informaționale. Un rol decisiv îl are de asemenea și deficitul de aminoacizi și dereglarea raportului optim al acestora, necesar pentru sinteza proteinelor. În același timp în glandele suprarenale crește activitatea G-6-PDH.

Despre modificările controlului genetic al sintezei proteinelor atestă modificarea structurii primare a enzimelor. Astfel, modificarea aldolazei musculare se caracterizează prin scăderea conținutului de aminoacizi ce conțin sulf, prin creșterea conținutului de alanină și prin modificarea structurii peptidice a apoenzimelor.

Dereglarea sintezei proteinelor în caz de inaniție poate fi explicată prin modificările ce se produc în structura ARN de transport, a cărei capacitate de acceptor a tirozinei, leucinei, metioninei și glicinei scade. Probabil, în inaniție în porțiunile moleculei de ARN, responsabilă de interacțiunea cu aminoacilsintetazele, au loc modificări conformaționale, ce reduc activitatea biologică a ARN în întregime.

Perioada a treia – terminală se caracterizează printr-o intensificare bruscă a catabolismului proteinelor organelor de importanță vitală, care se cheltuie în această perioadă ca material energetic. Coeficientul respirator crește și devine egal cu 0,8, ceea ce, probabil, poate fi explicat prin predominarea relativă a oxidării glucidelor și proteinelor în raport cu oxidarea lipidelor. Crește eliminarea cu urina a azotului, potasiului, sulfului, fosforului; corelația dintre azot, potasiu și fosfor este aceeași ca și în citoplasma fibrelor musculare, ceea ce atestă faptul, că în această perioadă are loc dezintegrarea țesutului muscular. Apar

modificări distructive în mitocondrii. Acumularea clorurilor și creșterea presiunii osmotice în țesuturi conduce la retenția apei. Se dereglează troficitatea țesuturilor ce se manifestă prin escare și porțiuni necrotizate pe piele, mucoase, keratită.

În primele zile de inaniție masa corporală scade relativ brusc, datorită consumului neeconom de energie, eliminării materiilor fecale. Ulterior pierderea ponderală devine mai lentă, constituind zilnic cca 0,5–1%. În perioada terminală a inaniției, datorită degradării rapide a țesuturilor, curba pierderii ponderale din nou devine abruptă.

Manifestările inaniției. Funcțiile vitale ale organismului în decursul primei și celei de a doua perioade de inaniție se mențin în limitele fiziologice.

Termogeneza în procesul inaniției se menține la nivelul minim și scade doar spre sfârșitul perioadei a treia, termoliza se micșorează puțin, iar temperatura corpului se instalează la limita inferioară a normei. Doar în stadiul terminal temperatura corpului scade până la 30–28°C.

Din partea SNC în prima perioadă se constată excitația centrului de foame, apoi are loc oprimarea activității reflexe, iar unele reflexe condiționate dispar. Apare inhibiția în scoarța cerebrală. În inaniție mai ușor se poate dezvolta șocul. Activitatea nervoasă superioară este păstrată, însă uneori se pot dezvolta psihoze. Funcția sistemului aparatului cardiovascular și a celui respirator este puțin atenuată. Spre sfârșitul celei de-a doua perioade de inaniție se constată o oarecare accelerare a contracțiilor cordului și a frecvenței respirației. Activitatea aparatului digestiv este mult slăbită. Diureza scade și numai spre sfârșitul inaniției, când începe degradarea proteică, începe să crească. În componența sângelui nu se constată tulburări serioase, ci numai hidremia (hemodiluția) în legătură cu retenția apei în organism. Modificările calitative ale hemogramei în cursul inaniției sunt

neînsemnate: apar macrocite, microcite și forme degenerative de leucocite. Modificările patomorfologice în organe și țesuturi nu sunt specifice și se reduc, de regulă, la atrofie, îndeosebi în organele parenchimotoase.

Consecințele inaniției complete. Alimentarea înfometatăilor, chiar dacă se începe în ultima perioadă de inaniție, conduce la restabilirea completă a tuturor funcțiilor organismului, ceea ce dovedește caracterul reversibil al inaniției. Procesul de restabilire se realizează destul de repede. La o pierdere a 40–50% din masa corporală în decurs de o lună restabilirea are loc timp de două luni. Apare pofta de mâncare, se intensifică procesele oxidative, crește asimilarea, se stabilește bilanțul pozitiv de azot. Episoadele frecvente de inaniție epuizează treptat posibilitățile de restabilire ale organismului, provoacă procese distrofice, necrobiotice și atrofice în organele de importanță vitală, precum și în tractul gastrointestinal. Suferă considerabil sistemul nervos central. În cazuri depășite, ireversibile realimentarea poate fi ineficace.

Inaniția absolută are în calitate de factor patogenetic principal deshidratarea gravă, inclusiv și exsicoza celulară cu dezintegrarea celulelor.

Realimentarea. După inaniția completă și de lungă durată realimentarea trebuie efectuată treptat, deoarece din cauza atrofiei glandelor digestive survine maldigestia, iar din cauza atrofiei mucoasei intestinale și incompetenței barierei intestinale are loc absorbția în sânge a substanțelor intermediare digestive (albumoze, peptoni) cu acțiune toxică. În genere, însă, recuperarea masei corporale în cursul realimentării are o dinamică mai rapidă decât pierderea ponderală pe parcursul inaniției. Realimentarea după o inaniție totală de scurtă durată duce într-un interval scurt la restabilirea masei corporale și a tuturor funcțiilor vitale.