

Gluconeogeneza

Majoritatea ţesuturilor din corpul uman obţin energie din metabolizarea unor substanţe diverse: glucoza, acizi graşi, aminoacizi, corpi cetonici.

Unele ţesuturi, cum ar fi creierul şi eritrocitele, utilizează numai glucoza, de exemplu creierul consumă 120 grame glucoză/zi şi necesită pentru o funcţionare optimă un nivel al glicemiei cuprins între 70 – 100 mg% (4 – 5,5 mM).

Glucidele alimentare menţin nivelul glicemiei timp de câteva ore după masă, după care glicemia va fi menţinută prin producţia de glucoză a ficatului. Acesta va produce glucoză prin două mecanisme:

1. Hidroliza glicogenului

2. Sinteza de novo a glucozei, utilizând ca precursori acid lactic, aminoacizi şi glicerol.

Această cale metabolică se numeşte gluconeeneză şi reprezintă singura sursă de glucoză în perioada de foame.

Gluconeogeneza are loc în ficat şi în cortexul renal (celulele din tubul proximal renal). Pe gram de ţesut intensitatea gluconeogenezei este aceeaşi în ficat şi rinichi, dar diferenţa de masă a celor 2 ţesuturi face ca în cortexul renal să se producă doar 10 % din glucoză, comparativ cu ficatul. Recent a fost demonstrată gluconeogeneza şi în enterocit.

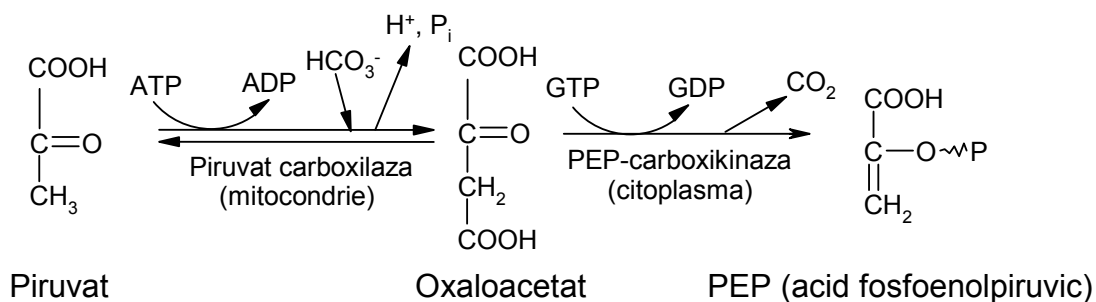
Gluconeogeneza, proces opus catabolizării glucozei, utilizează reacţiile glicolizei în sens opus. Reacţiile utilizate vor fi doar cele reversibile, în timp ce cele ireversibile vor fi înlocuite de reacţii distincte. Etapele ireversibile ale glicolizei sunt:

I. Fosfoenolpiruvat → Piruvat

II. Fructozo-6-fosfat → Fructozo-1,6-bisfosfat

III. Glucoza → Glucozo – 6 – fosfat

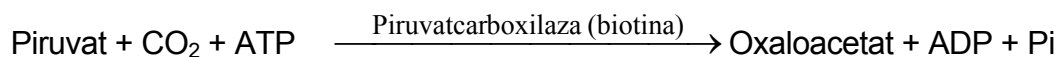
Reacţia I va fi înlocuită cu transformarea:



Deoarece oxaloacetatul nu poate traversa membrana mitocondrială, el va utiliza sisteme de navetare, care vor diferi în funcţie de precursorul pentru gluconeeneză (figura 10).

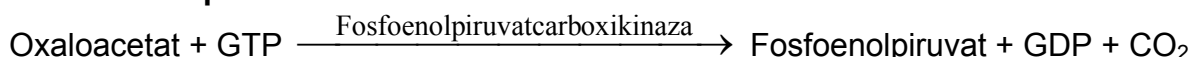
I. Etapa **PIRUVAT — FOSFOENOLPIRUVAT** va cuprinde reacţiile:

1. Mitocondrie

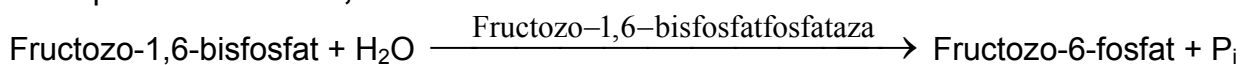


2. Navetarea oxaloacetat **mitocondrie** → **citoplasmă** printr-un sistem de navetare

3. Citoplasmă

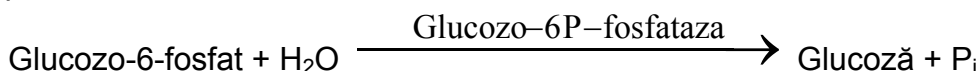


II. Etapa **FRUCTOZO-1,6-BISFOSFAT → FRUCTOZO-6-FOSFAT**



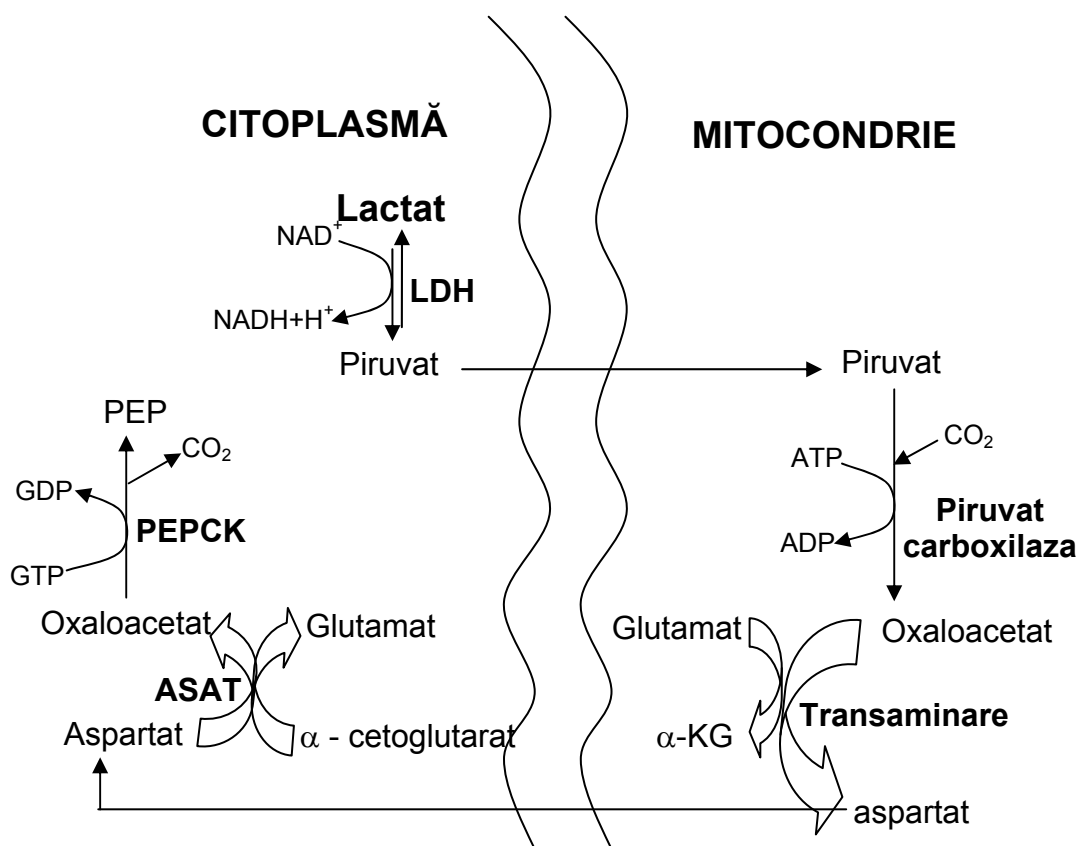
Enzima este activă în ficat, rinichi, intestin, mușchi scheletici și absentă în țesutul adipos, mușchi cardiac și musculatură netedă.

III. Etapa **GLUCOZO-6-FOSFAT → GLUCOZĂ**



Enzima este activă în ficat și rinichi, care astfel devin producătoare și exportatoare de glucoză în sânge. Enzima este absentă în mușchi și țesut adipos.

A. Precursor lactat → navetă oxaloacetat – aspartat

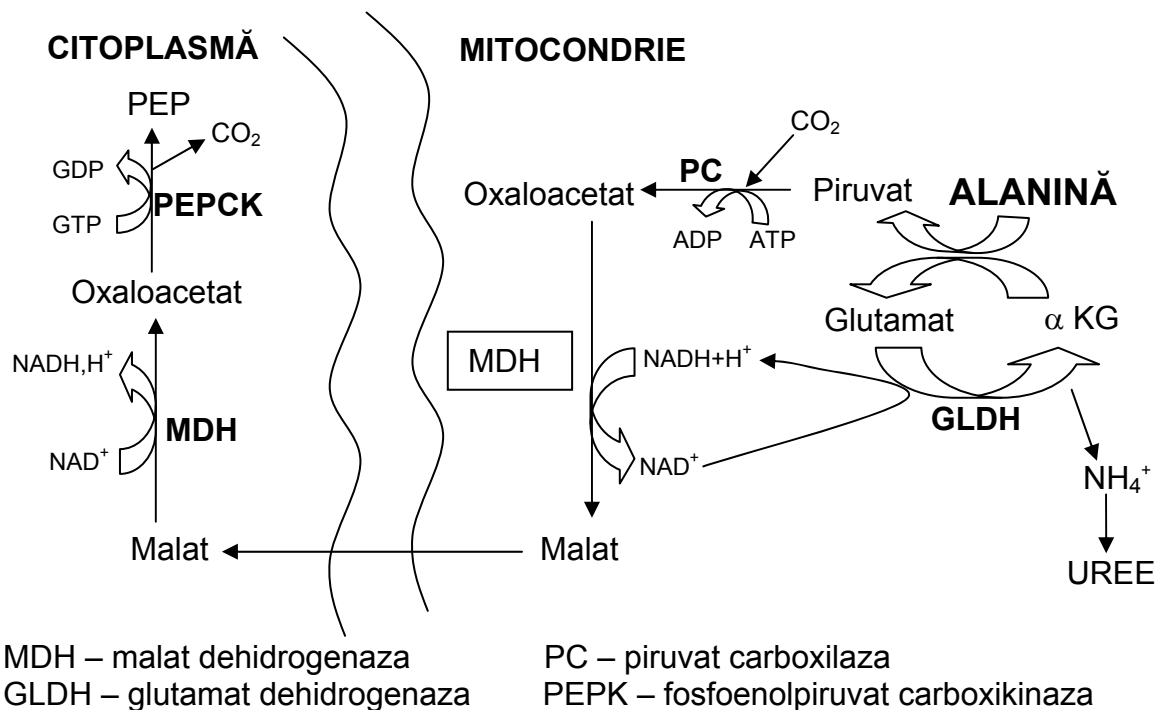


PEPCK – fosfoenolpiruvat carboxikinaza

ASAT – aspartataminotransferaza

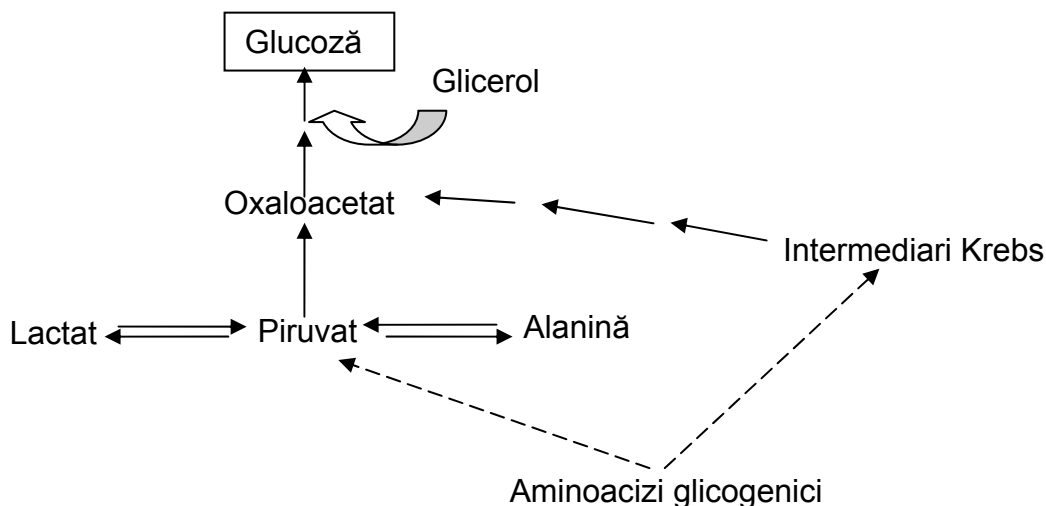
LDH – lactatdehidrogenaza

B. Precursor alanină → navetă oxaloacetat – malat

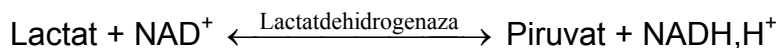


Sistemele de navetare ale oxaloacetatului

Principalele substrat ale gluconeogenezei sunt: lactatul (eritrocite, efort muscular), aminoacizi glucogenici (proteoliză musculară), glicerolul (hidroliză lipide), intermediari ai ciclului citric (oxaloacetat, alfa-cetoglutarat, succinil CoA, fumarat). Atenție! Acetil CoA nu poate fi convertită în glucoza, deoarece nu există o reacție inversă piruvat \rightarrow acetil CoA. Din acest motiv substanțe ca acizii grași, corpii cetonici, etanol, ce produc acetil CoA, nu pot constitui substrat pentru gluconeoneză.



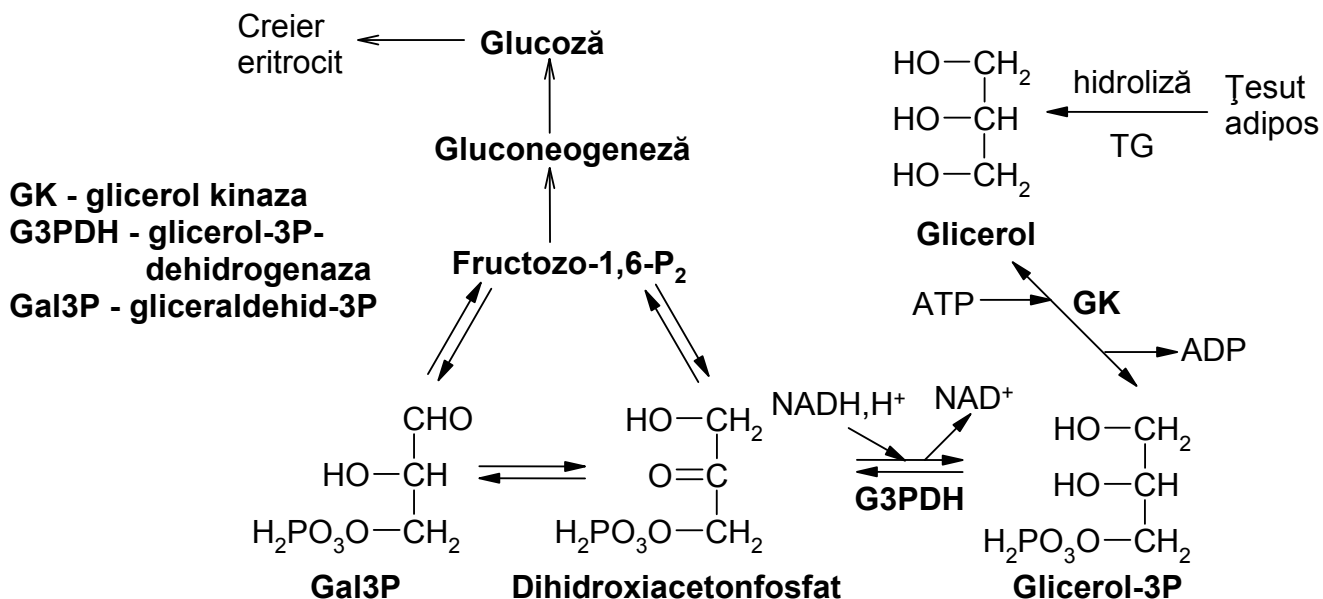
Lactatul intră în gluconeoneză la nivelul piruvatului, prin reacția:



Necesarul energetic pentru sinteza unei molecule de glucoză, pornind de la 2 molecule de lactat, este obținut prin hidroliza a 6 molecule de ATP, dintre care 4 consumate

în transformarea 2 piruvat → 2 fosfoenolpiruvat și 2 în transformarea 2 acid-3-fosfoglicerice → 2 gliceraldehidă-3-fosfat.

Glicerolul - provine din hidroliza trigliceridelor din țesutul adipos și intră în gluconeogeneză la nivelul triozelor fosfat.



Necesarul energetic pentru sinteza unei molecule de glucoză, pornind de la 2 molecule de glicerol este obținut prin hidroliza a 2 molecule de ATP, care se consumă în fosforilarea a 2 molecule de glicerol la glicerol-3-fosfat.

Aminoacizii glucogenici sunt cei mai importanți precursori în gluconeogeneză în perioada de foame, când proteoliza musculară eliberează în sânge aminoacizi, dintre care alanina este utilizat de ficat cu intensitate maximă. Catabolismul aminoacizilor glucogenici produce intermediari ai ciclului citric care, prin intermediul acidului oxalacetic intră în calea gluconeogenezei. În funcție de intermediarul ciclului citric prin care se intră în gluconeogeneză, necesarul de energie, exprimat prin numărul de molecule ATP hidrolizate, va fi diferit. De exemplu:

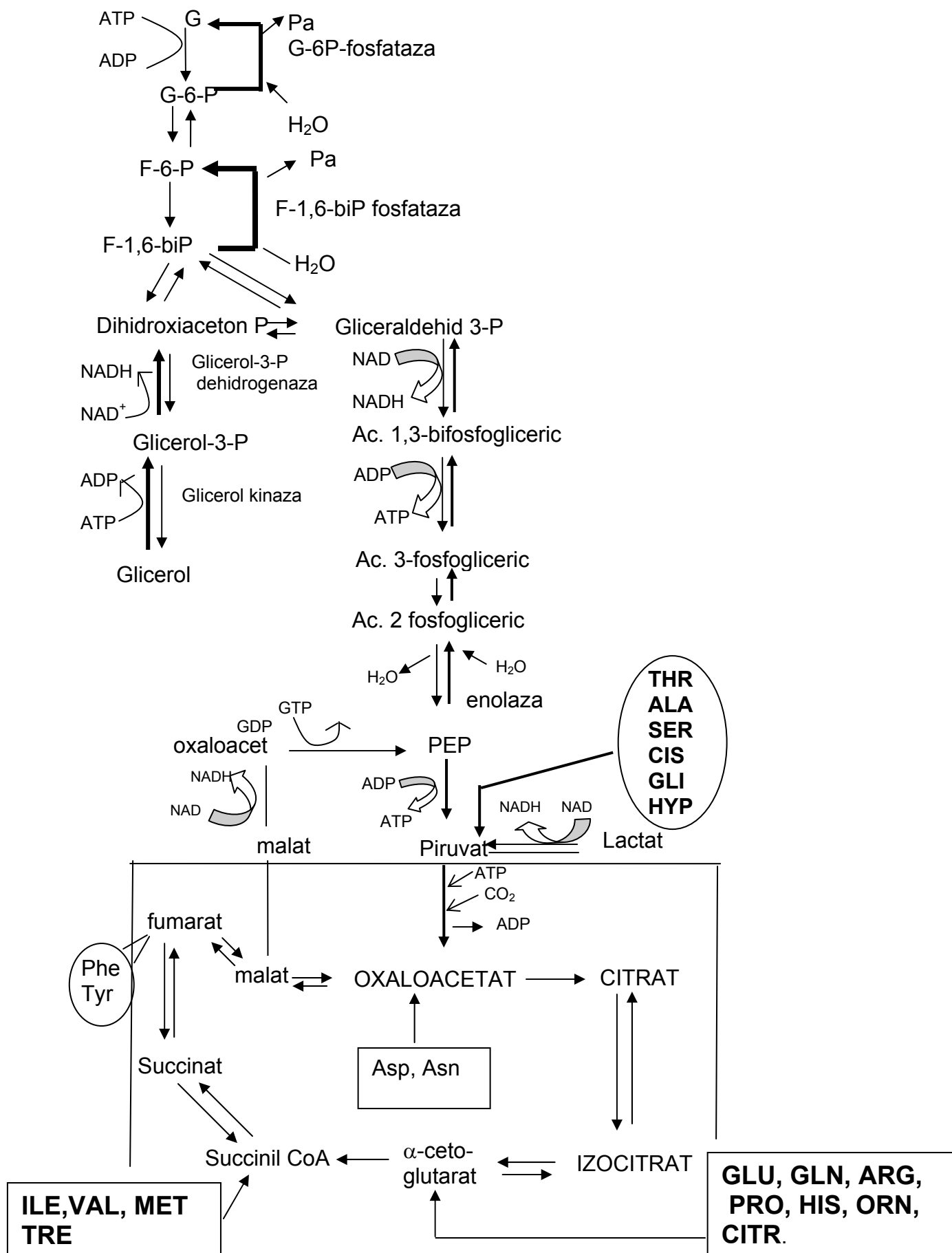
- 2 molecule de alanina trec prin transaminare în 2 molecule de acid piruvic, care se vor transforma în glucoză, consumând 6 molecule de ATP și 2 $\text{NADH} + 2\text{H}^+$.
- 2 molecule de acid glutamic trec prin transaminare în 2 molecule de acid alfa-cetoglutaric, care se vor transforma în glucoză, consumând 2 molecule de ATP și $2\text{NADH} + 2\text{H}^+$.

Reglarea gluconeogenezei

1. Reglarea metabolică. Gluconeogeneza se desfășoară în perioada de foame, când este necesară sinteza endogenă de glucoză, în scopul menținerii glicemiei la nivel constant.



Se constată că desfășurarea gluconeogenezei depinde de disponibilul de substrat și de energie. Necesarul energetic (ATP) se obține fie din oxidarea acizilor grași în cursul lipolizei ce însoțește foamea, fie prin oxidarea aerobă unei părți din acidul lactic și piruvic în ciclul citric și lanțul respirator.



Schema generală a gluconeogenezei

2. Reglarea enzimatică. Se disting două etape în cursul acesteia: pe termen scurt și pe termen lung.

- Pe **termen scurt** hormonii hiperglicemici hidrofili (adrenalină, glucagon) stimulează protein kinaza A, enzimă ce fosforilează enzimele cheie din metabolismul glucozei, formele fosforilate ale acestora având acțiune gluconeogenetică. În plus, există și o reglare aloterică, tip feed back, în care produșii intermediari (acetil CoA, citrat) și finali (ATP) ai glicolizei inhibă enzimele glicolizei și stimulează pe cele din gluconeogenează.
- Pe **termen lung**, hormonii hiperglicemici stimulează sinteza enzimelor cheie în gluconeogeneza: piruvat carboxilază, PEP carboxikinaza, fructozo-1,6-bisfosfatfosfataza și glucozo-6-fosfat fosfataza.

Metabolismul glicogenului

Glucoza în exces nu poate fi stocată, deoarece este solubilă în apă și crește presiunea osmotică. Din acest motiv, este stocată sub forma unui polimer insolubil -glicogenul.

Acesta este o macromoleculă cu masa moleculară cuprinsă între 10^6 - 10^7 Da, fiind format din 10-40000 resturi de glucoză, legate alfa (1→4) glicozidic. Molecula are o structură ramificată, la fiecare segment liniar de catenă, format din 10-12 resturi de alfa glucoza, apare o ramificație, dată de o legătură alfa (1→6) glicozidică. Capetele ramurilor sunt nereducătoare, terminându-se cu gruparea -OH în poziția 4.

Majoritatea glicogenului se găsește în ficat, până la 10% din masa totală a ficatului și în mușchi, până la 1% din masa totală. Cele două țesuturi stochează glicogen în scopuri diferite:

- ficatul sintetizează și depozitează glicogen după o masă bogată în glucide, glicogen utilizat în obținerea de glucoza pentru menținerea glicemie în perioadele de foame
- mușchii scheletici depozitează glicogen în repaus și îl utilizează în efort
Ca urmare a acestor procese, molecula de glicogen se găsește într-o stare dinamică, mărindu-se în stări anabolice și micșorându-se în stări catabolice.

Glicogenogeneza

Se desfășoară prin legarea unei molecule de glucoză, activată în prealabil la uridin difosfat (UDP) - glucoză, la un capăt nereducător (C4) al moleculei de glicogen.

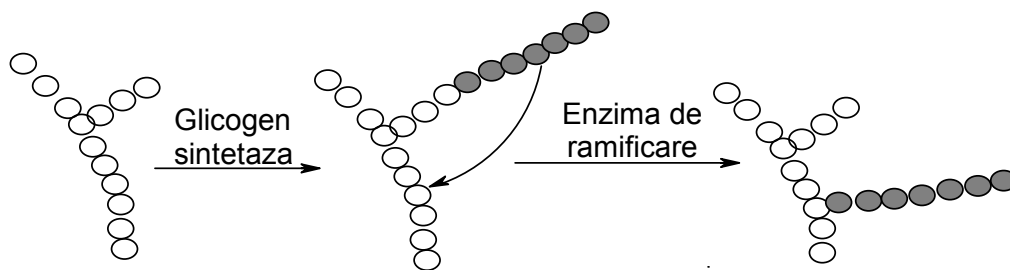
Atât sinteza, cât și degradarea glicogenului se desfășoară la suprafața unui suport proteic numit GLICOGENINĂ.

Aceasta are proprietatea de a genera o amorsa de glicogen prin sinteza unei formațiuni inițiale de 8 molecule de glucoza, legate între ele prin legături alfa (1→4) glicozidice (reacție de autoglicozilare).

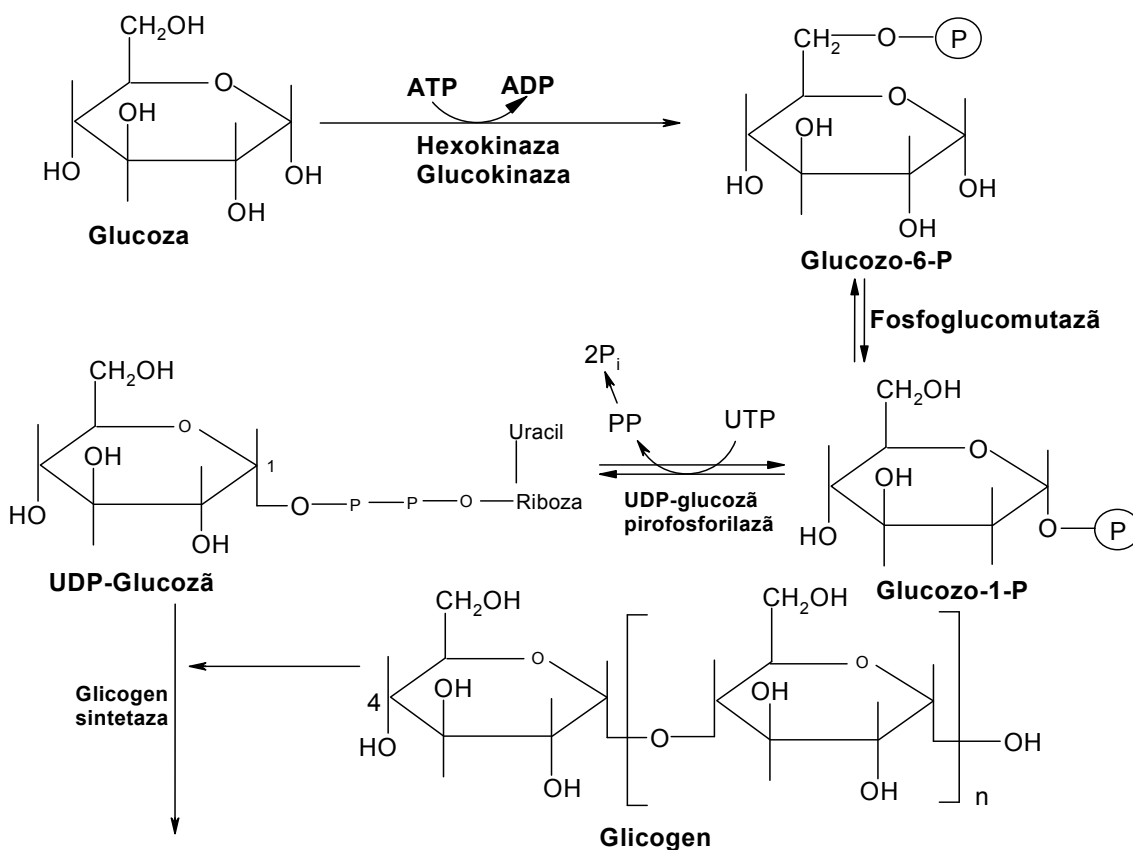
Primul rest de glucoza se va lega de glicogenină printr-o legătură glicozidică cu o grupare OH de la un rest de tirozină din structura glicogeninei.

Sinteza glicogenului are loc prin legarea OH de la C1 al UDP-glucozei de capătul nereducător al ultimului rest de glucoza al glicogenului inițial. În acest mod, capătul nereducător al glicogenului se alungește de fiecare dată cu un rest de glucoza.

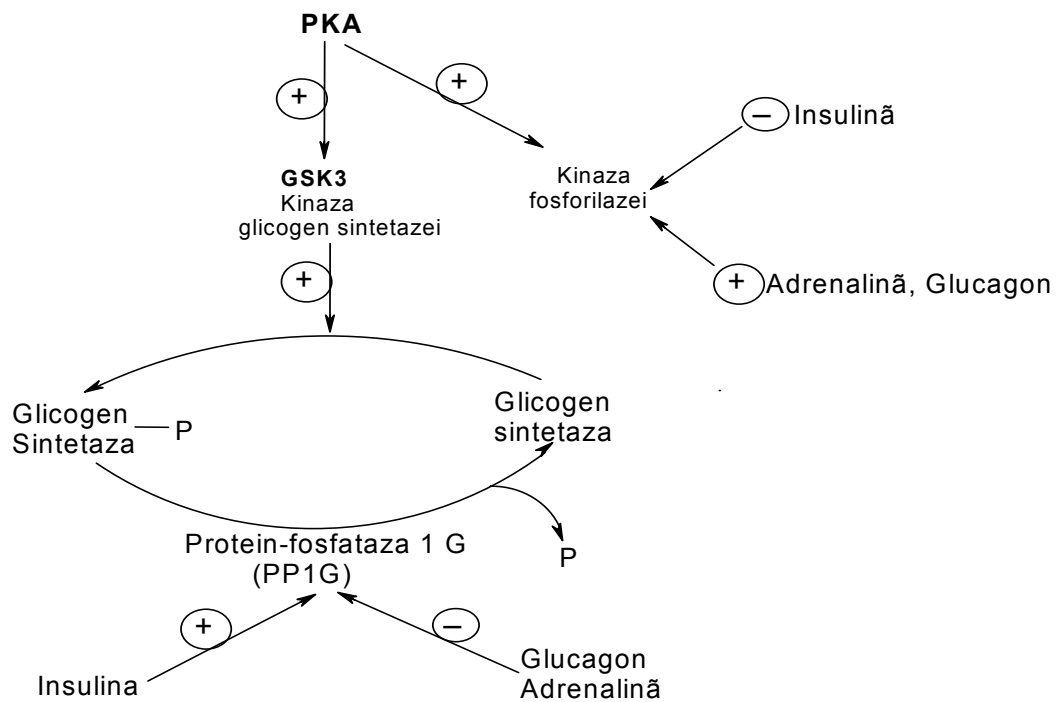
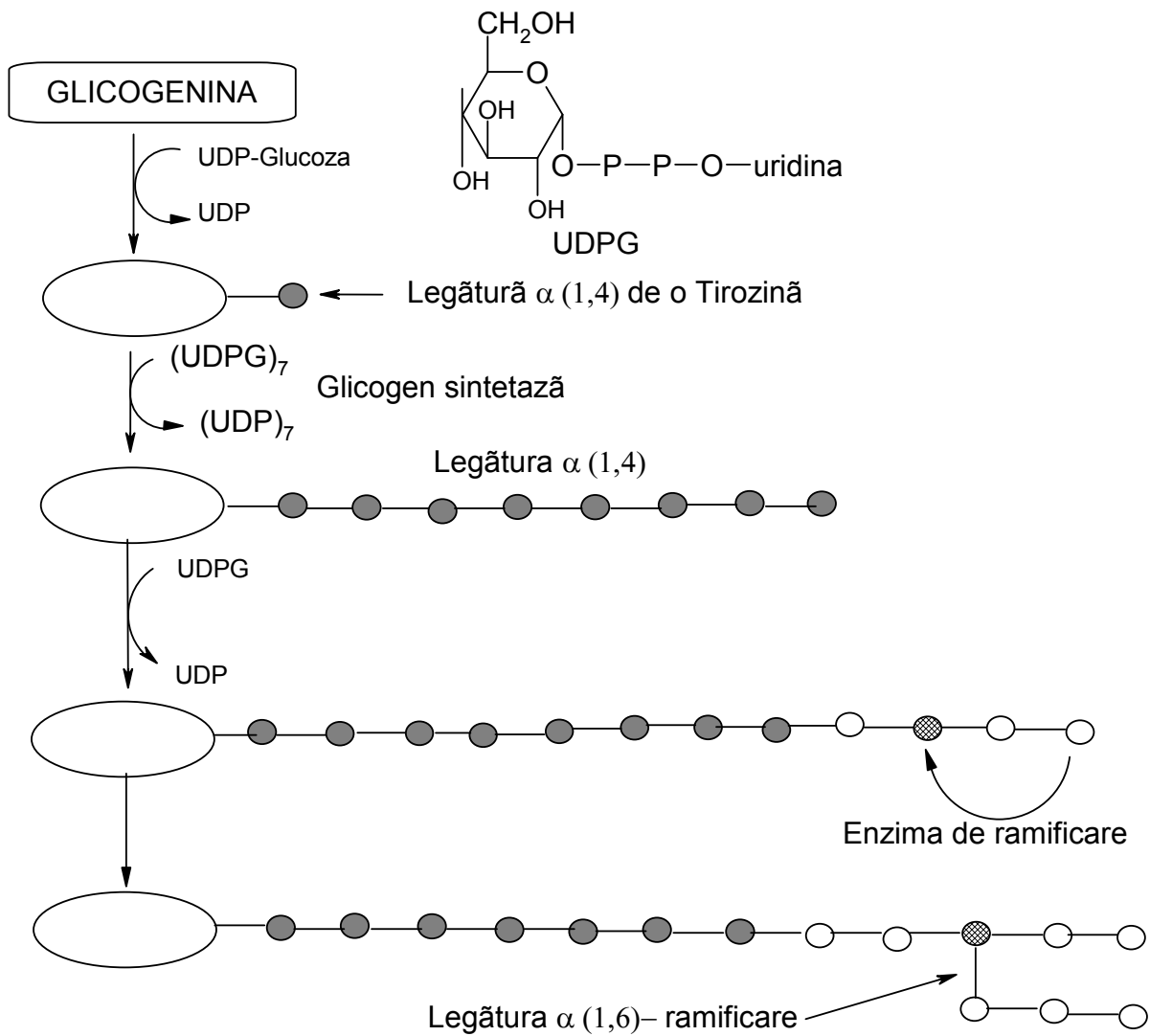
Principala enzimă a procesului este **glicogen sintetaza** ce catalizează formarea de legături alfa (1→4) glicozidice la legarea noilor resturi de glucoza. Pentru ramificarea moleculei de glicogen acționează o altă moleculă numită **enzima de ramificare**. Aceasta transferă un șirag de 7 molecule de glucoza de la capătul unei catene neramificate, la C6 al unui rest de glucoza, situat mai în interiorul moleculei de glicogen și unde formează o legătură alfa 1,6 glicozidică.



Glicogen sintetaza este o enzimă reglată alosteric, prin procesul de fosforilare - defosforilare, forma activă fiind cea defosforilată. Defosforilarea este catalizată de o **fosfatază**, activată de insulina, în timp ce fosforilarea de o **kinază**, activată de glucagon, adrenalină și cortizol.







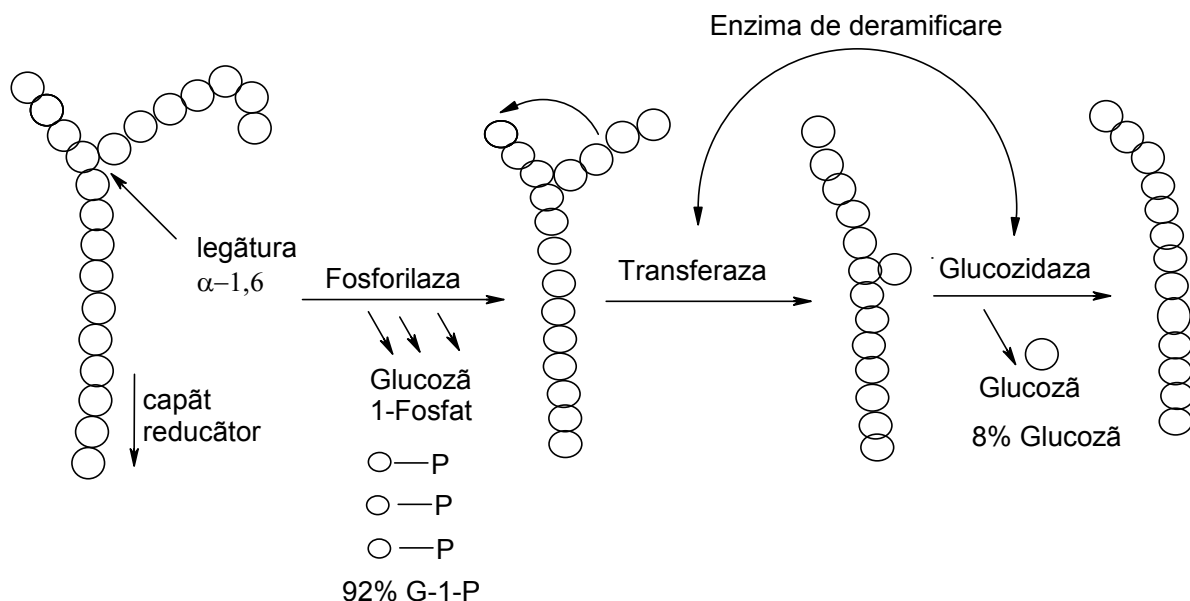
Schema de sinteză si reglare a sintezei glicogenului

Glicogenoliza

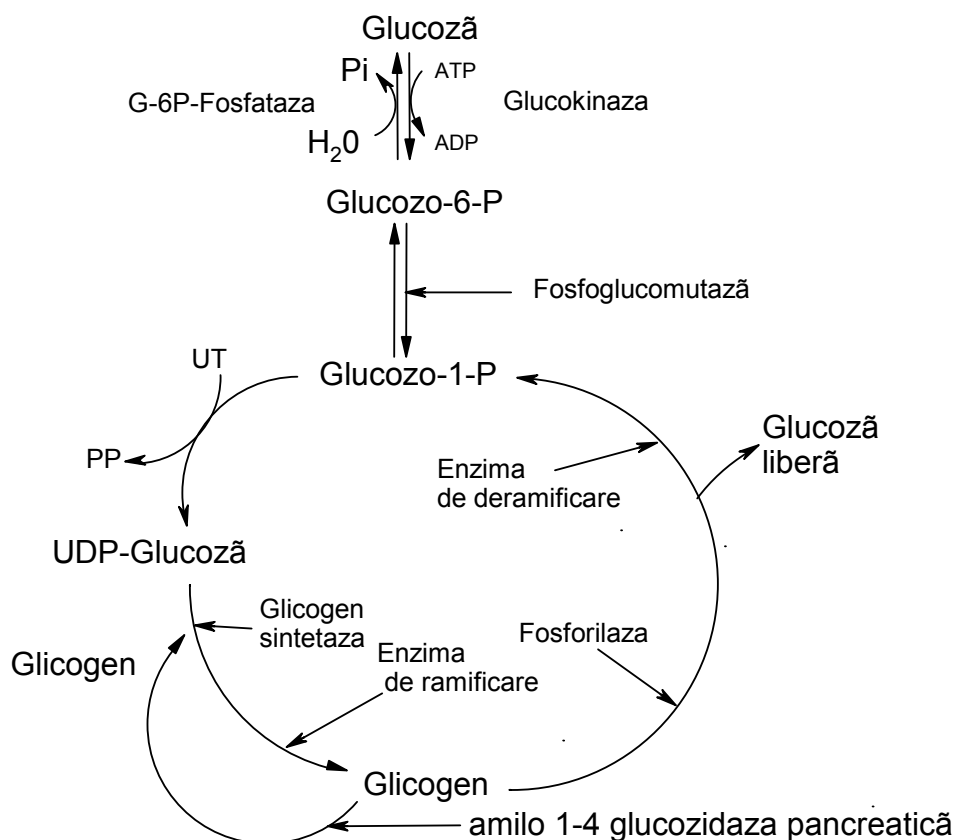
Este calea metabolică de mobilizare a glucozei din glicogen. Produsul final al căii diferă după tipul de țesut, astfel:

- în ficat produsul final este glucoza, care se eliberează în circulație de unde este utilizată de țesuturi, în special de cele insulino dependente
- în mușchi produsul final este glucozo-6-fosfat, deoarece la acest nivel lipsește enzima glucozo-6-fosfatază și astfel produsul glicogenolizei este utilizat doar în scopuri energetice proprii

Glicogenoliza nu este calea inversă a sintezei glicogenului. Enzima cheie a procesului este **fosforilaza**, care clivează legăturii alfa 1→4 glicozidice la capetele nereducătoare și în același timp fosforilează glucoza cu formare de glucozo-1-fosfat. Acțiunea fosforilazei este continuă și se oprește la 4 resturi de glucoza de prima ramificație când va intra în acțiune o altă enzimă, enzima de deramificare, ce posedă activitate alfa 1→6 glicozidică.

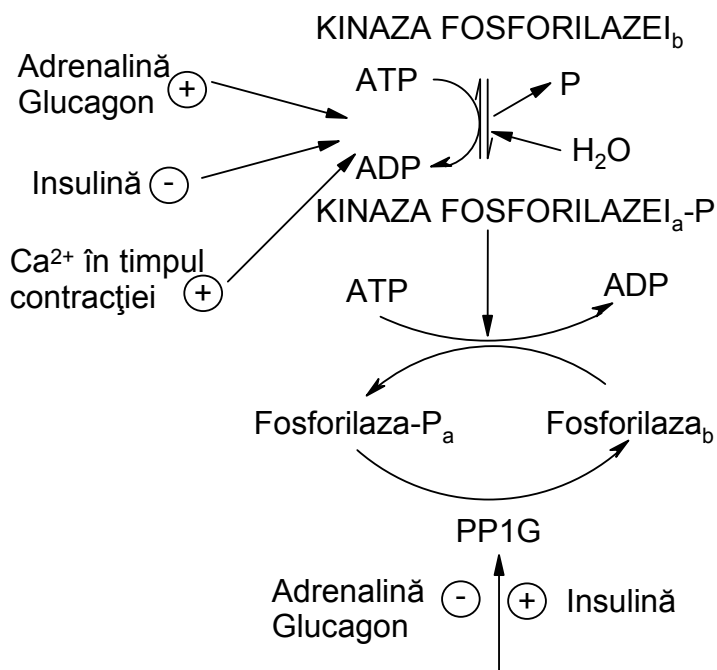


În continuare glucozo-1-P \rightarrow glucozo-6-P \rightarrow glucoză ce trece apoi în sânge. Aceste reacții au loc în ficat, rinichi și secundar în intestin, singurele țesuturi ce posedă enzima glucozo-6-fosfat-fosfatază. În mușchii scheletici, lipsiți de această enzimă, procesul se oprește la glucozo-6-fosfat, compus ce nu poate traversa membrana plasmatică și care astfel rămâne în mușchi unde va fi catabolizat în scop energogen.



Amilo-1,4-glucozidaza pancreatică acționează după inaniție, în condițiile refacerii puternice a glicogenului după aport alimentar. Enzima scindează glicogenul rămas în mai multe molecule dextrinice ce vor constitui multiple centre de inițiere a sintezei cu scopul creșterii rapide a rezervelor de glicogen.

Fosforilaza glicogenului este activă sub formă fosforilată, iar fosforilarea se realizează sub acțiunea enzimei **kinaza fosforilazei**, reglată la rândul ei prin fosforilare-defosforilare, forma activă fiind cea fosforilată.



Cele două laturi ale metabolismului glicogenului funcționează unitar, fiind interconectate. Glicogenogeneza realizează teaurizarea glucozei în exces, provenită din alimentație (glicogen hepatic) sau din lactat (glicogen muscular).

Glicogenoliza mobilizează glucoza din glicogenul de rezervă formând (la nivelul ficatului) glucoza ce trece în circulație, fie (la nivelul mușchilor) glucoză-6-fosfat, utilizată local în energogeneza. În acest ultim caz, nu se va mai consuma 1 ATP la activarea glucozei, aceasta fiind deja sub formă de glucozo-6-fosfat.

Reglarea metabolismului glicogenului

1. Reglarea de substrat

Glucozo-6-fosfat, moleculă precursor, va stimula gluconeogeneza, în timp ce glucoza din sânge, ca produs final, va inhiba glicogenoliza. Practic, glicemia va controla metabolismul glicogenului din ficat. În timpul contracției musculare, creșterea concentrației calciului va stimula glicogenoliza, sincronizând astfel intensitatea mobilizării glicogenului cu cea a contracției musculare.

2. Reglarea enzimatică

Enzimele cheie ale metabolismului glicogenului sunt glicogen sintetaza și glicogen fosforilaza.

Ambele sunt reglate prin fosforilare-defosforilare, iar enzimele ce catalizează aceste transformări, protein kinaze și protein fosforilaze, sunt și ele reglate prin fosforilare-defosforilare.

Cascadele de fosforilări-defosforilări sunt declanșate de acțiuni hormonale sau de cea a calciului. În timp ce glicogen sintetaza este activă sub formă defosforilată, fosforilaza este activă sub formă fosforilată, astfel că, acțiunea protein kinazei ce le fosforilează pe amândouă, va produce inactivarea glicogen sintetazei - blocarea glicogenezei și activarea fosforilazei - activarea glicogenolizei. În acest fel se obține un efect unitar, mobilizarea glicogenului.

3. Reglarea hormonală

Metabolismul glicogenului va fi influențat de hormonii hiper și hipoglicemiant. Aceștia, după legarea de receptori celulari specifici, declanșează cascade de fosforilări-defosforilări ce vor afecta starea de fosforilare și implicit funcționarea enzimelor cheie din metabolismul glicogenului.

Prin acest mecanism insulina va stimula glicogenogeneza și va inhiba glicogenoliza în ficat și mușchi, efectul produs fiind scăderea glicemiei și creșterea rezervelor de glicogen. Hormonii hiperglicemianți vor promova acțiuni opuse insulinei, acțiunea lor fiind focalizată pe ficat și miocard (glucagon) sau pe mușchi scheletici și ficat (adrenalină).

Patologia metabolismului glicogenului

Patologia este dată de defecte enzimatice, de natură congenitală, ce afectează buna funcționare a enzimelor implicate în diverse etape ale metabolismului glicogenului. Manifestările patologice se datoresc acumulărilor tisulare de glicogen, formelor anormale de glicogen sau imposibilității de utilizare a acestuia.

În funcție de tipul enzimei afectate există mai multe boli specifice, cunoscute sub numele generic de **glicogenoze** (Tabelul 5).

Tabelul 5. Patologia metabolismului glicogenului

Tip glicogenoză	Nume maladie	Enzima afectată	Manifestări patologice
I	V.Gierke	Glucozo - 6 -fosfat fosfatază	Hipoglicemie, cetoză
II	Pompe	Amilo-1,4-glucozidază	Glicogenoză generalizată
III	Forbes -	Enzimă de ramificare	Hepatosplenomegalie Glicogen

	Cori		supraramificat
IV	Anderson	Enzimă de ramificare	Glicogen neramificat
V	Mc. Ardle	Fosforilază musculară	Glicogen muscular de 4% Blocare efort muscular
VI	Hers	Fosforilază hepatică	Glicogenoză hepatică

Calea pentozofosfatilor

Glucidele nu sunt doar substraturi energogene, ele participă la sinteze de nucleotide, glicolipide și glicoproteine.

Calea pentozofosfaților se desfășoară în citoplasmă, utilizează ca precursor glucoza-6-fosfat și produce riboză-5-fosfat și NADPH, H⁺.

Cei doi produși sunt compuși foarte importanți: riboză-5-fosfat utilizată în sinteza de nucleotide, iar NADPH, H⁺ este sursa de hidrogen în reacțiile de sinteză.

Sinteza de acizi grași și colesterol necesită NADPH, H⁺ și din acest motiv țesuturile în care se desfășoară mai intens aceste sinteze, ficat, suprarenale, țesut adipos, glande sexuale, glandă mamară în lactație, sunt de asemenea sediul căii pentozofosfaților. NADPH+H⁺ este de asemenea implicat în reacții antioxidante și din acest motiv țesuturile expuse la concentrații mari de oxigen: eritrocite, cornee, utilizează intens calea pentozo fosfaților.

Calea pentozofosfaților cuprinde două etape: **oxidativă** și **neoxidativă** (de recuperare).

În faza oxidativă sunt generați produșii căii riboză-5-fosfat și NADPH, H⁺. În general, exceptând etapa de diviziune celulară, necesarul celular de NADPH, H⁺ este superior celui de riboză-5-fosfat. Din acest motiv, organismul pentru a nu pierde un potențial energetic important, recuperează riboză-5-fosfat prin reconversia acestuia în glucozo-6-fosfat în cadrul fazei neoxidative.

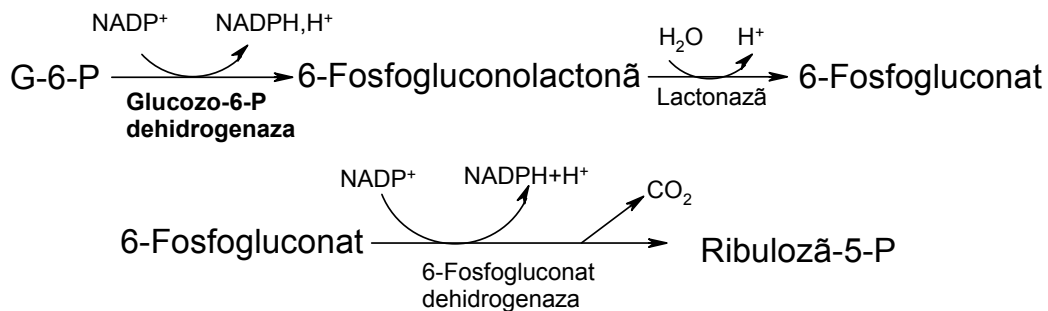
Reglarea căii

Calea este activată în aport alimentar, excesul de glucoză permițând desfășurarea căii pentozo fosfaților. În ce privește reglarea enzimatică, enzimele cheie ale căii sunt glucozo-6-fosfat dehidrogenaza și 6-fosfogluconatdehidrogenaza. Acestea sunt activate de NADP și insulină și inhibate de acil-CoA și hormonii hiperglicemianți.

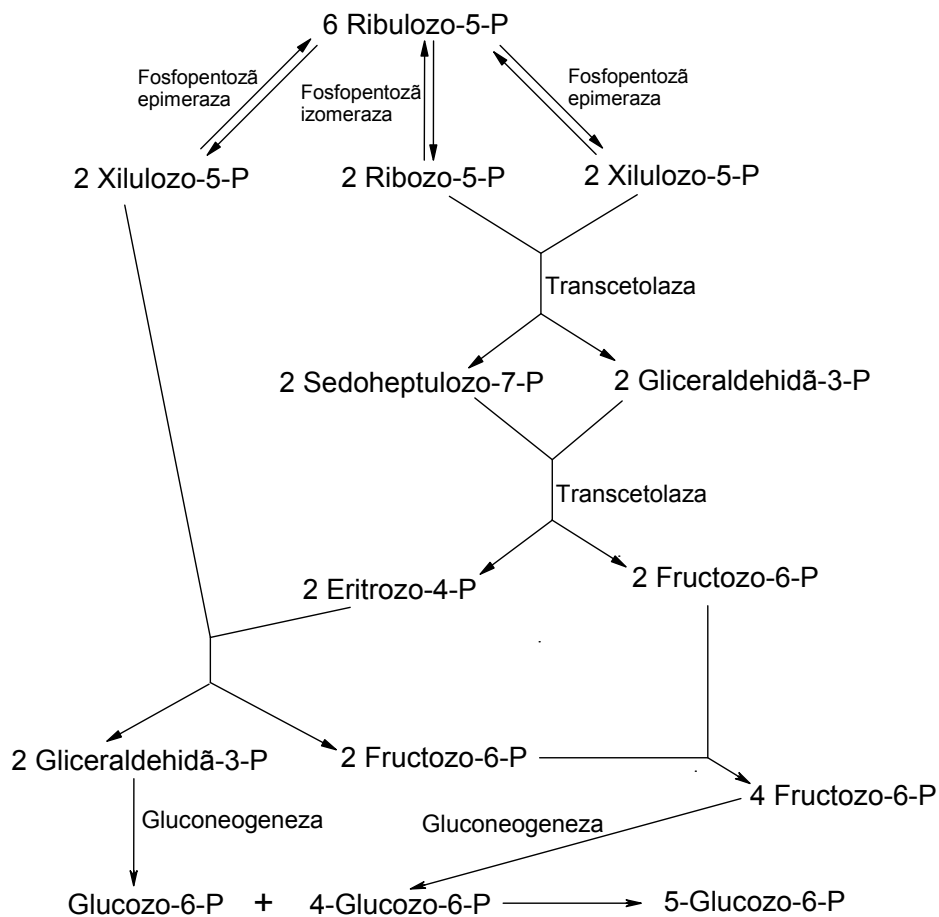
Patologie. Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază se datorează unei mutații la nivelul genei enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza. Deși mutația este prezentă în toate celulele, mai afectate sunt eritrocitele, deoarece nu au altă sursă de NADPH+H⁺. Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază se manifestă în special când eritrocitele sunt expuse unui stres oxidativ, produs de infecții, medicamente (antimalarice – primachină, sulfonamide, sulfametoxazol, acetanilidă, acidul nalidixic etc) sau droguri, situații în care se produce hemoliză și hemoglobinurie. Deficitul este rar în Europa, dar foarte frecvent în Africa, India, Asia de sud-est.

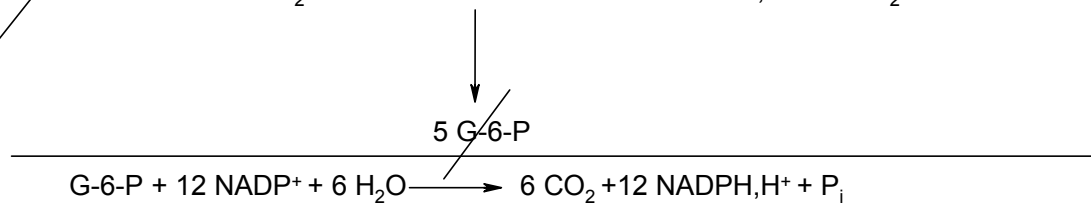
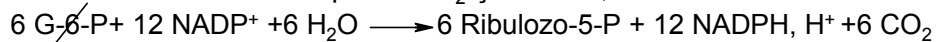
1. Faza oxidativă



2. Faza neoxidativă

Bilant

Glucoza este oxidată complet la CO_2 și NADPH , H^+



Metabolismul fructozei

În sursele alimentare fructoza se găsește în miere, majoritatea fructelor, dar sursa majoritară rămâne zahărul. Deși fructoza este absorbită mai lent decât glucoza la nivel intestinal, ea se metabolizează mult mai rapid.

Metabolismul fructozei se desfășoară diferit în diverse țesuturi. Astfel în rinichi și mușchi fructoza este fosforilată sub acțiunea **hexokinazei** formând **fructozo 6-fosfat** care va intra pe calea glicolizei. În ficat însă, fructoza este fosforilată la C1 sub acțiunea **fructokinazei** obținându-se **fructozo 1-fosfat**. Fructozo 1-fosfatul este apoi scindat în **dihidroxiaceton-fosfat** și **gliceraldehidă** sub acțiunea **fructozo 1-fosfat aldolazei (aldolaza B)**. Dihidroxiaceton-fosfatul este apoi transformat în **gliceraldehid 3-fosfat** sub acțiunea **triozo fosfat izomerazei**, în timp ce gliceraldehida este fosforilată de o **triozo kinază** și **ATP** formând gliceraldehid 3-fosfat. Astfel fructozo 1-fosfatul va intra pe calea glicolizei sub formă de gliceraldehid 3-fosfat.

În retină, rinichi, nervi periferici, țesuturi în care pătrunderea glucozei în celule este independentă de insulină se utilizează și **calea poliol** care implică transformarea **glucozei** în **sorbitol** sub acțiunea **aldoz reductazei**, enzimă ce utilizează ca și cofactor enzimatic NADPH. Sorbitolul este apoi transformat în **fructoză** sub acțiunea **sorbitol dehidrogenazei** enzimă cu cofactor enzimatic NAD^+ care se exprimă mai ales în vezicule seminale, ficat și rinichi. Fructoza poate fi apoi fosforilată de către hexokinază sau fructokinază fiind utilizată pe calea glicolizei.

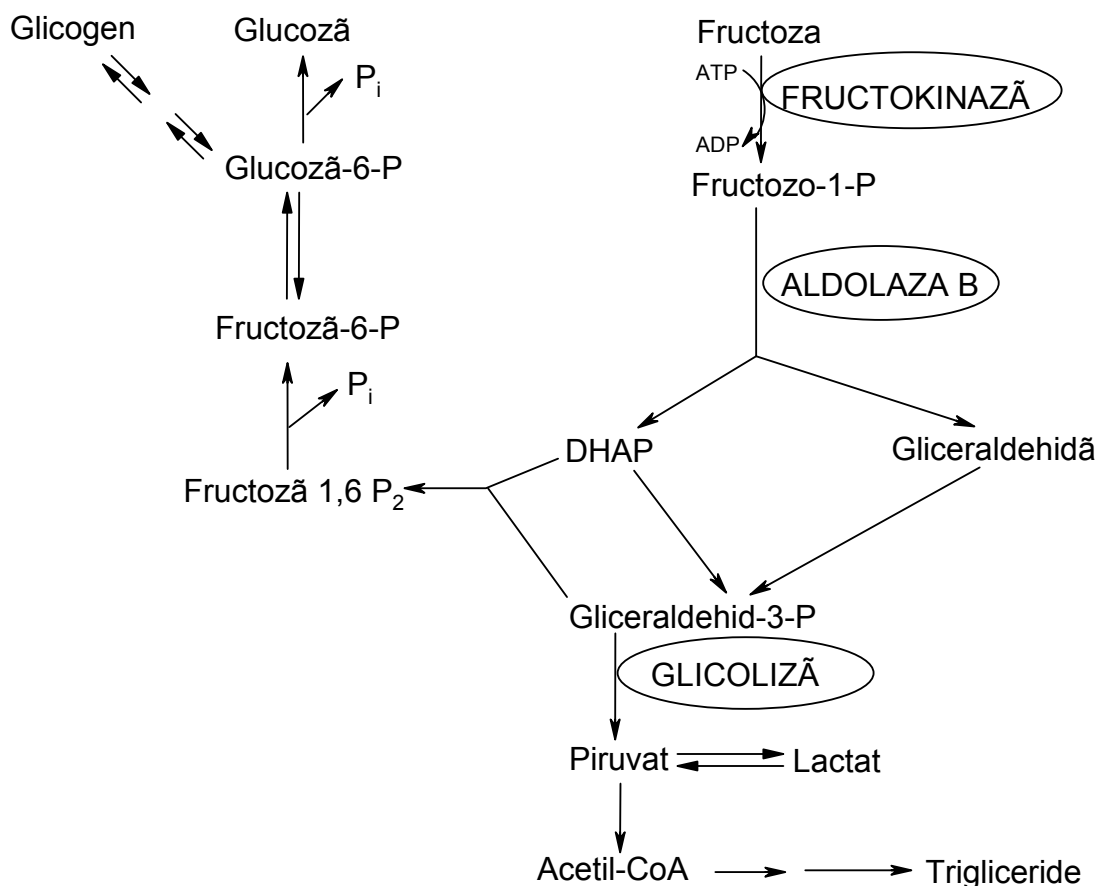
La diabetici, unde glicemia are valori mari, calea poliol, ce în mod normal are o activitate redusă, se va intensifica determinând o producție sporită de sorbitol. Sorbitolul nu poate traversa membranele celulare și prin urmare se va acumula intracelular. El va exercita un efect osmotic determinând intrarea apei în celule și în cele din urmă leziuni celulare. De asemenea va exista o reducere a rezervelor de NADPH ceea ce va diminua sinteza glutatationului (și a NO) și în consecință va crește **stresul oxidativ** care poate determina de asemenea leziuni celulare. Aceste efecte asociate sintezei sporite de sorbitol la diabetici contribuie la apariția complicațiilor diabetului – cataractă și retinopatie (acumularea de sorbitol în cristalini), neuropatie, nefropatie, microangiopatie.

În lichidul seminal, fructoza, în concentrații de 200 mg%, este principalul monozaharid și reprezintă sursa energetică a spermatozoizilor în drumul lor spre ovul. Avantajul utilizării fructozei în acest caz este că bacteriile, ce ar putea concura cu spermatozoizii pentru surse energetice, preferă glucoza în locul fructozei.

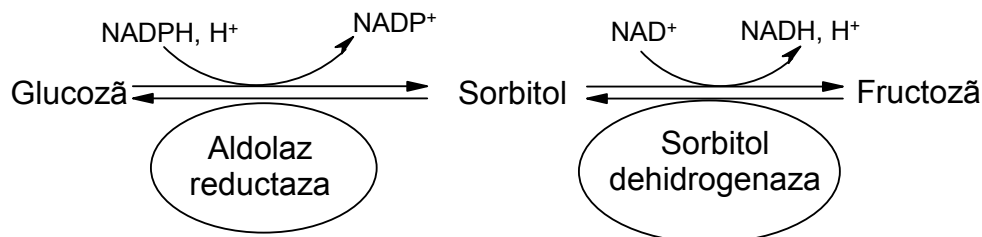
Patologie

Se datorează deficiențelor congenitale ale enzimelor implicate în metabolizarea fructozei. Se cunosc în acest sens mai multe boli:

1. **Fructozuria esențială** – datorată deficitului de **fructokinază hepatică**, astfel că fructoza, nemaiputând fi metabolizată, este eliminată pe cale urinară. Fenomenul este intens după mese cu surse de fructoză.
2. **Intoleranța ereditară la fructoză** – datorată deficitului de **aldolază B**. Are ca și consecință acumularea de fructozo-1-fosfat, care inhibând **fructoză-1,6-bisfosfat aldolaza (aldolaza A)** care catalizează reacția de formare a fructoză-1,6-bisfosfat din dihidroxiaceton-fosfat și gliceraldehid 3-fosfat) produce hipoglicemie severă. De asemenea blocarea rezervelor de fosfat intracelular sub formă de fructozo 1-fosfat poate induce o inhibiție a sintezei proteice, deteriorarea funcțiilor hepatice și renale, ciroză și în cazurile grave, deces. Tratamentul constă în dietă fără **fructoză, zaharoză sau sorbitol**, dietă ușurată de faptul că la copii bolnavi se dezvoltă spontan o aversiune față de dulciuri.



În veziculele seminale, retină, rinichi, nervi periferici fructoza se poate obține din glucoză pe calea poliol:

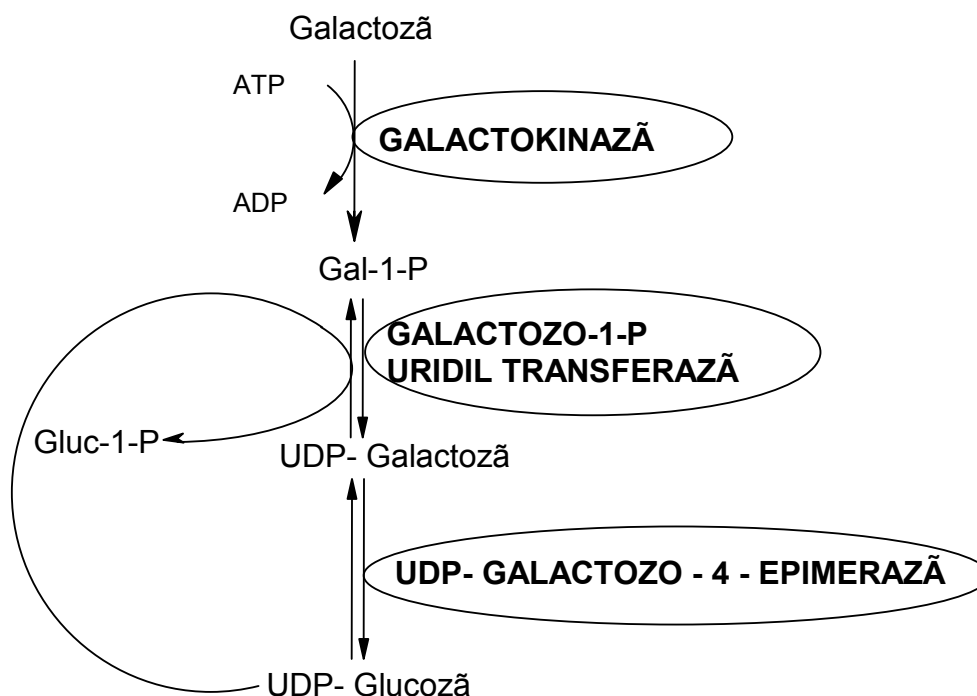


Terapia cu fructoză

Fructoza, administrată intravenos, a fost utilizată ca substitut de glucoză la diabetici. S-a demonstrat însă că excesul de fructoză produce hiperlactemie, hipertrigliceridemie și hiperuricemie. Acest tratament a fost rapid abandonat deoarece, prin intermediul triozelor fosfat, fructoza se transforma în glucoză, prin gluconeogeneză, generând hiperglicemie.

Metabolismul galactozei

Sursele alimentare de galactoză sunt: lactoza (din lapte și produse lactate), glicolipide și glicoproteine. După digestie și absorbție, galactoză este captată preferențial de ficat, loc în care se desfășoară preponderent metabolizarea galactozei.



Reacția globală



Galactoză are rol în sinteza de lactoză (în glanda mamară), galactolipide, glicoproteine și mucopolizaharide.

Patologie

Testul de încărcare cu galactoză este o metodă de explorare a funcției hepatice, galactoză apărând în urină în caz de funcție deficitară.

Galactozemia congenitală (incidență 1 : 40 000) este o boală autozomal recesivă dată de un deficit al enzimei **galactozo 1-fosfat uridil transferează**.

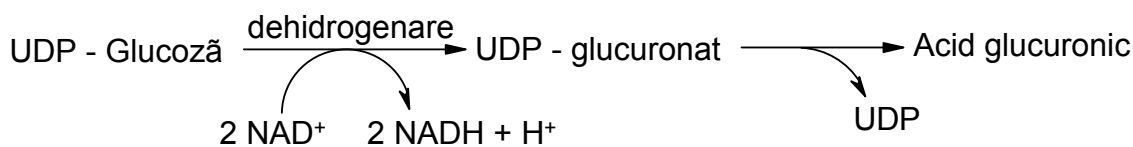
Acest deficit produce acumularea de galactoză și galactoză-1-fosfat după ingestia de lapte sau alte alimente ce conțin galactoză.

Boala se manifestă prin disfuncții hepatice cu icter, vomă, letargie, deficiențe mentale și cataractă.

Cataracta se datorează transformării galactozei, în exces, în galactitol, sub acțiunea reductazei din cristalîn. Acumularea galactitolului în cristalîn produce cataracta. Terapia aplicată constă în esență în instituirea, cât mai timpurie, a dietei fără lapte.

Metabolismul acidului glucuronic

Acidul glucuronic se obține prin oxidarea grupării hidroxil, de la atomul de carbon 6 al glucozei, la grupare carboxil. Biosinteza se desfășoară preponderent în ficat, rinichi, intestin.



Acidul glucuronic are rol în detoxifiere și în procese de sinteză. Procesul de detoxifiere-eliminare costă în legarea acidului glucuronic de compusul ce se dorește a fi eliminat,

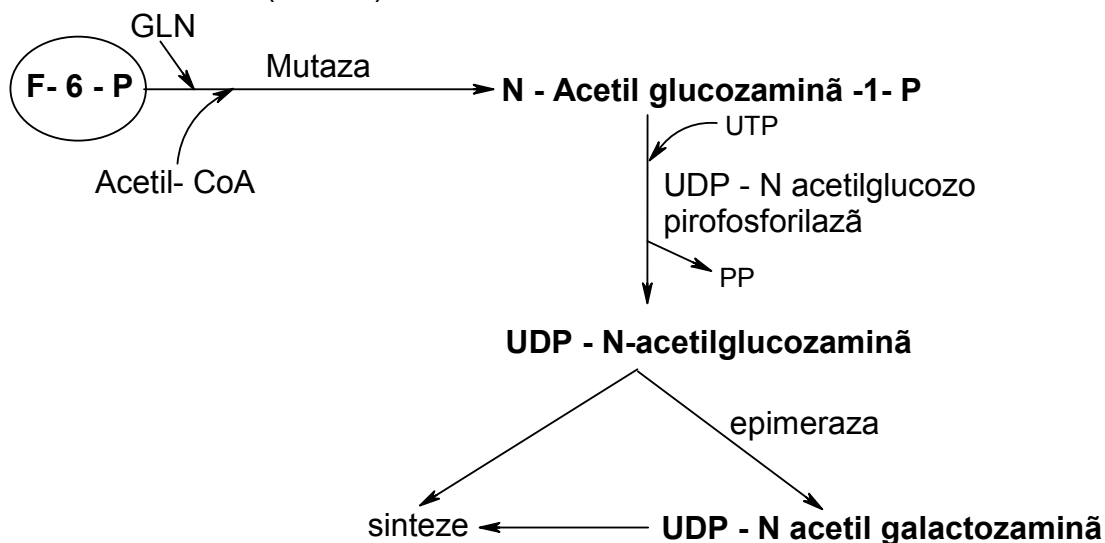
formându-se glucuronoconjugăți, compuși mai puțin toxici, dar cu solubilitate crescută, fapt ce permite eliminarea rapidă a acestora din organism. Glucuronoconjugarea se realizează printr-o legătură β glicozidică între gruparea -OH glicozidic a acidului glucuronic și funcțiuni organice (hidroxil, carboxil, amino) ale unor compuși endogeni (hormoni, bilirubină) sau exogeni (medicamente sau substanțe toxice. De exemplu bilirubina prehepatică, insolubilă, este conjugată cu acidul glucuronic în ficat, dând un produs de conjugare, bilirubina diglucuronid, solubilă, ce va fi eliminată pe cale biliară. În cazul rolului în sinteze, amintim sinteza de glicozaminoglicani, acid hialuronic, heparină, acid gulonic. În cazul transformării în acid gulonic, apare o patologie numită pentozurie esențială.

Acid glucuronic \longrightarrow acid gulonic \longrightarrow L-xiluloza \longrightarrow Xilitol \longrightarrow D-xiluloza \longrightarrow calea pentozo fosfaților

Pentozuria esențială se datorește unui deficit congenital al enzimei ce, transformă xilitolul în D-xiluloză, ca urmare L-xiluloza se va elimina masiv pe cale urinară.

Metabolismul hexozaminelor

Cele mai importante hexozamine sunt glucozamina (2-amino-2-deoxiglucoza) și galactozamina (2-amino-2-deoxigalactoza). Acestea, de obicei sub formă N-substituită, intră în constituția glicozaminoglicanilor, a acizilor sialici și a glicoproteinelor. Sinteza lor are ca precursor fructoza -6 fosfat (F-6-P).



Acizii sialici = N-acetil-glucozamină-6-fosfat + acid piruvic (PEP) + CTP

Glicemia și reglarea ei

Concentrația normală a glucozei este cuprinsă între 65 - 120 mg/dL. Concentrația crește după prânz la valori cuprinse între 120-140 mg/dL și scade în post la 60 - 70 mg/dL. Valori mai mici de 40 mg/dL instituie coma hipoglicemică (administrarea de doze prea mari de insulină la pacienți diabetici, insulinom), iar mai mari de 126 mg/dL sunt caracteristice diabetului (glicemia a jeun). Coma ceto-diabetică (cetoacidoza diabetică) și coma diabetică hiperosmolară (sindromul hiperglicemic hiperosmolar) pot apărea la valori ale glicemiei cuprinse în intervalul 250 -1500 mg/dL. Menținerea constantă a glicemiei se numește homeostazie glucidică. Homeostazia glucidică asigură permanent glucoza necesară țesuturilor glucozodependente, precum și producerea sau stocarea acesteia. Ea se realizează utilizând mecanisme fiziologice și biochimice, Dintre cele fiziologice amintim declanșarea senzației de foame în hipoglicemie și glicozuria în hiperglicemie mai mare de 180 mg/dL.

În ce privește mecanismele biochimice implicate în reglarea glicemiei, acestea depind de starea fiziologică, raportată la aportul alimentar, postprandial precoce sau post prandial tardiv.

Post prandial precoce, excesul de glucoză din surse alimentare impune utilizarea acesteia și stocarea excesului sub formă de glicogen sau lipide. Această etapă este dominată de acțiunea insulinei. Aceasta crește permeabilitatea tisulară pentru glucoză, iar la nivel celular stimulează metabolizarea glucozei pe căi metabolice ca: glicoliza, glicogenogeneza, calea pentozofosfaților, sinteza de acizi grași și trigliceride. În același timp insulina inhibă căile metabolice ce produc sau scot glucoza din rezerve ca: gluconeogeneza, glicogenoliza, lipoliza. Acțiunea insulinei se realizează prin reglarea activității (fosforilare–defosforilare) sau a sintezei a enzimelor cheie ale căilor metabolice controlate.

Post prandial tardiv (stare de foame) apare un deficit de glucoză, urmare a lipsei de aport alimentar, fapt ce impune producerea de glucoză și utilizarea de surse energetice alternative. Această etapă se caracterizează prin acțiunile hormonilor hiperglicemianți concomitent cu stoparea secreției de insulină. Aceștia exercită efecte opuse insulinei stimulând atât căile metabolice ce produc glucoză: gluconeogeneza hepatică și renală, glicogenoliza hepatică și musculară, cât și pe cele ce mobilizează surse energetice alternative: lipoliză în țesutul adipos, catabolismul acizilor grași în mușchi, proteoliză la nivel muscular. În același timp, inhibă căile metabolice ce utilizează glucoza. Dintre hormonii hiperglicemianți, mai importanți sunt: glucagonul, ce acționează preferențial la nivel hepatic, catecolaminele, ce acționează preferențial la nivel muscular, glucocorticoizii, tiroxina, hormonul de creștere.

Patologie

Principala maladie produsă de modificările patologice ale metabolismului glucidic este diabetul zaharat. Boala afectează peste 10% din populație, incidența bolii crescând de la an la an. Se deosebesc două tipuri majore de diabet zaharat:

- **diabetul de tip I, insulino-dependent sau juvenil**, apare ca urmare a unei distrucții progresive a celulelor β pancreatice prin mecanisme autoimune mediate celular și determină un deficit absolut al secreției insulinice. Se întâlnește frecvent în copilărie și la adulți tineri dar se poate manifesta la orice vârstă chiar și la 80 – 90 de ani (rar). Se tratează prin administrare de insulină. Reprezintă aproximativ 5% - 10% din cazurile de diabet.
- **diabetul de tip II, insulino independent sau de maturitate**, se caracterizează prin creșterea rezistenței tisulare la acțiunea insulinei dar și prin disfuncția celulelor β pancreatice. Inițial, secreția de insulină este crescută încercând să compenseze creșterea rezistenței tisulare la insulină, după care producția de insulină va diminua și se va instala hiperglicemia. Diabetul de tip II se asociază frecvent cu obezitate centrală sau viscerală cât și cu alți factori de risc cardiovascular cum sunt: hipertensiunea, dislipidemie caracteristică cu trigliceride serice crescute și valori scăzute ale HDL-colesterolului.

În ambele cazuri de diabet apar stări hiperglicemice ce pot evolua generând glicozurie, cetonurie, acidoză, comă diabetică.

Alte tipuri de diabet sunt: diabetul gestațional, diabetul congenital – determinat de mutații genice ce induc disfuncția celulelor β pancreatice (mutații punctiforme ale ADN mitocondrial, mutații ale genei canalului de potasiu sensibil la ATP, K_{ATP} ce este implicat în reglarea secreției de insulină a celulelor β pancreatice), diabetul consecutiv unor boli ce afectează pancreasul (pancreatită, fibroză chistică).

Metode de explorare a homeostaziei glicemice

Investigarea echilibrului metabolismului glucidic în diabetul zaharat cuprinde: determinarea glicemiei *à jeun*, evidențierea glicozuriei, testul de toleranță la glucoză, determinarea hemoglobinei glicozilate și a proteinelor serice glicozilate, determinarea nivelului seric al insulinei și eventual al peptidului C.