

## VIII

# FIZIOPATOLOGIA METABOLISMELOR

## 1. METABOLISMUL GLUCIDELOR

### *1.1. Fiziologia glucidelor*

Glucidele reprezintă principalul substrat energetic al neuronilor dar și al celorlalte celule din organism, mai ales în perioada postprandială.

Reglarea glicemiei se realizează printr-un complex de factori fiziologici, biochimici și hormonal. Aceștia sunt:

- apariția senzației de foame, în hipoglicemie
- eliminarea urinară a glucozei la hiperglicemii peste 180 mg/dl
- utilizarea glucozei existentă în exces în sânge în procesul de formare a glicogenului ca formă de depozit (glicogenogeneza) și a lipidelor (lipogeneza)
- utilizarea glucozei din sânge ca substrat energetic la nivel tisular
- eliberarea în sânge a glucozei, realizată prin glicogenoliză și gluconeogeneză hepatică, musculară și lipoliză în țesutul adipos
- reglarea glicemiei prin control hormonal: insulina cu efect hipoglicemiant și hormonii hiperglicemianți (glucagonul, cortizolul, catecolaminele, hormonii tiroidieni și somatotrop STH).

### *Insulina*

Insulina este un hormon hipoglicemiant eliberat de celulele  $\beta$ -pancreatice sub acțiunea: hiperglicemiei, creșterii concentrației plasmatică a aminoacizilor și a lipidelor. Insulina este un hormon anabolic care favorizează sinteza și depozitarea glicogenului, a proteinelor și trigliceridelor. Efectele sale se manifestă la nivel hepatic, muscular și a țesutului adipos.

**Fig.**  
**Efectele insulinei**

<b>Loc de acțiune</b>	<b>Mecanisme</b>
Ficat	Crește sinteza de glicogen, acizi grași, proteine, colesterol Inhibă glicogenoliza, gluconeogeneza, producția de corpi cetonici
Țesut muscular	Stimulează sinteza de glicogen (glicogenogeneză) și proteine Stimulează preluarea glucozei, aminoacizilor (AA), corpiilor cetonici și a $K^+$ intracelular Inhibă catabolismul proteic și a eliberării AA cu rol în neogluconează
Țesut adipos	Stimulează pătrunderea glucozei în adipocit Crește sinteza de acizi grași și glicerol-fosfat Activează lipoproteinlipaza Stimulează formarea depozitelor de trigliceride (lipogeneza)
Membrana celulară	Stimulează captarea intracelulară de glucoză, $K^+$ , $Ca^{++}$ , acizi grași, aminoacizi Stimulează efluxul de $Na^+$ , $Mg^{++}$ , $H^+$

**Fig.**  
**Efectele hormonilor hiperglicemianți**

<b>Acțiune</b>	<b>Mecanism</b>	<b>Hormon</b>
Activare glicogenoliză	Activarea glucozo-6-fosfataza hepatică	Glucagon, catecolamine
Activare gluconeogenează hepatică (din aminoacizi lactat, glicerol)	Activare enzimatică Cresc oferta de substrat	Glucagon  STH, cortizol
Stimulează eliberarea de aminoacizi	Catabolism proteic	STH, cortizol
Activare lipoliză	Mobilizarea grăsimilor din țesutul adipos prin hidroliza trigliceridelor și activarea $\beta$ -oxidației mitocondriale a acizilor grași AG $\rightarrow$ cetogenează	Catecolamine Glucagon

## 1.2. Fiziopatologia metabolismului glucidic

### Hiperglicemiile

Hiperglicemiile reprezintă creșterea nivelului glicemiei „à jeun”. Se datorează unui deficit relativ sau absolut de insulină (în principal diabetul zaharat).

Cauzele hiperglicemiilor:

- scăderea captării și utilizării glucozei la nivel tisular
- creșterea producției de glucoză (gluconeogeneză) hepatică.

Efectele deficitului de insulină:

- mobilizarea lipidelor din depozit
- activarea lipolizei și a cetogenezei cu formare de corpi cetonici în exces ce determină apariția acidozei metabolice
- depozitarea colesterolului în pereții arteriali
- depleție tisulară de proteine

### Diabetul zaharat (DZ)

Este o afecțiune caracterizată prin alterarea metabolismelor glucidic, proteic și lipidic datorită deficitului absolut sau relativ de insulină sau excesului hormonilor hiperglicemianți având drept efect hiperglicemia cu complicațiile sale acute și cronice.

#### Clasificare

- DZ tip 1 insulinodependent (mediat imunologic)
- DZ tip 2 noninsulinodependent (insulinorezistență)
- DZ secundar, indus specific de leziuni pancreatice, infecții, medicamente antidiabetice, afecțiuni genetice, exces de hormoni hiperglicemianți sau defecte ale receptorilor insulinici/postreceptor
- DZ gestațional prin insulinorezistență sub acțiunea hormonilor de sarcină, la femei obeze cu antecedente familiale de DZ.

#### Fig.

##### Caracteristicile diabetului zaharat

Caracteristici	DZ tip 1	DZ tip 2
Cauza	Deficit absolut de insulină (mecanism genetic)	Deficit relativ de insulină (insulinorezistență)
Vârsta	Copii	Adult
Obezitate	Absentă	Se asociază frecvent
Complicații	Coma cetoacidotică	Coma hiperosmolară
Tratament	Insulină	Medicație antidiabetică

### *Manifestări*

Deficitul de insulină determină hiperglicemie prin stimularea glicogenolizei, a gluconeogenezei și inhibarea glicolizei.

La valori ale glicemiei cuprinse între 110-180 mg/dl este activat transportul maximal de tip reabsorbție, iar la valori peste 180 mg/dl acest mecanism este depășit, glucoza se va elimina prin urină (glicozurie).

Eliminarea urinară a glucozei care este o substanță osmotic activă antrenează o eliminare crescută de apă (poliurie prin mecanism osmotic).

Eliminarea excesivă de apă prin urină determină deshidratarea hipertona cu apariția senzației de sete și ingestie crescută de lichide (polidipsie).

Datorită deficitului de insulină scade captarea glucozei în neuroni, va fi stimulat centrul hipotalamic al foamei ce determina ingestie crescuta de alimente ( polifagie).

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza următorilor parametri:

- existența simptomelor de diabet (polidipsie, poliurie, polifagie) și glicemie ocazională  $\geq 200$  mg/dl
- glicemia à jeun  $\geq 126$ mg/dl la 2 determinări succesive
- glicemia la două ore  $\geq 200$  mg/dl (TTGO)
- hemoglobina glicozilată  $> 6,5\%$
- examenul de urină (prezența glucozei sau a corpurilor cetonici) în diabetul zaharat decompensat.

### *Testul toleranței la glucoză pe cale orală (TTGO)*

Se indică efectuarea acestui test subiecților la care se suspectează existența diabetului zaharat.

Testul constă în dozarea glicemiei în sângele venos à jeun și apoi la 2 ore de la administrarea orală a 75 g de glucoză dizolvată în 300 ml apă.

### *Fig.*

#### *Interpretarea rezultatelor*

	<b>Glicemia à jeun</b>	<b>Glicemia la 2 ore</b>
Normal	$\leq 109$ (mg/dl)	$< 140$ (mg/dl)
Toleranță alterată à jeun	110-125 (mg/dl)	$< 140$ (mg/dl)
Alterarea toleranței la glucoză	$< 126$ (mg/dl)	140-199 (mg/dl)
DZ	$\geq 126$ (mg/dl)	$\geq 200$ (mg/dl)

### *Observații:*

Stările de toleranță alterată à jeun și alterarea toleranței la glucoză sunt stări de prediabet fiind asociate cu risc crescut de a dezvolta diabetul zaharat ulterior.

Rezistența la insulină din DZ se asociază frecvent cu sindromul metabolic caracterizat prin:

- glicemie à jeun  $\geq 110$  mg/dl
- obezitate de tip central
- TA  $\geq 130/85$  mmHg
- dislipidemie cu scăderea HDL-colesterol sub 40mg% și trigliceride  $\geq 150$  mg/dl.

### ***Complicațiile acute ale DZ***

#### *Coma cetoacidotică*

- este complicația majoră a DZ tip I
- determinată de deficitul absolut de insulină care induce activarea lipolizei cu eliberarea acizilor grași (AG) liberi din țesutul adipos care vor fi supuși procesului de  $\beta$ -oxidare (datorită excesului de glucagon care crește viteza  $\beta$ -oxidației mitocondriale)
- creșterea  $\beta$ -oxidării AG determină producția excesivă de acetyl-CoA care duce la formarea corpurilor cetonice (acetonă, acid acetic, acid  $\beta$ -hidroxibutiric). Excesul acestora în plasmă determină eliminarea lor în urina, cetonuria va indica decompensarea DZ datorită apariției acidozei metabolice.

#### *Manifestări*

- Dispnee Kussmaul (datorită compensării respiratorii a acidozei metabolice)
- diureză osmotică
- hiperpotasemie și hiponatremie
- creșterea cetonemiei și cetonuriei.

#### *Coma hiperosmolară*

- Este complicația majoră în DZ tip 2
- Determinată de deshidratarea secundară diurezei osmotice și lipsa compensării pierderilor lichidiene prin aport neadecvat de lichide.

#### *Caracteristici :*

- nu apare cetogeneza, acidoza metabolică este moderată
- complicațiile se instalează târziu dar sunt severe și pot duce la deces.

### ***Complicațiile cronice ale DZ***

#### *Complicații microvasculare*

- Retinopatia diabetică, principala cauză de orbire la diabetici, progresează spre forma proliferativă
- Nefropatia diabetică caracterizată printr-o afectare glomerulară care duce la IRC, dializă și transplant renal.

#### *Complicații macrovasculare*

- Cardiopatia ischemică (angina pectorală și infarctul de miocard) pe fondul aterosclerozei și alterării metabolismului lipoproteinelor care se asociază cu DZ)
- HTA prezentă în DZ tip 1 și 2
- Boala vasculară cerebrală caracterizată prin accident ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral.
- Boala vasculară periferică asociată cu claudicație intermitentă și infecții care duc la gangrena membrului inferior.

*Neuropatia diabetică* caracterizată inițial prin tulburări senzitive (polineuropatia distală, simetrică) și apoi tulburări motorii sau neuropatie vegetativă.

*Infecții recurente/ulcerul piciorului* datorită alterării imunității celulare asociată angiopatiei și polineuropatiei care determină insuficiența vasculară cu tulburări trofice și infecții cu vindecarea defectuoasă a plăgilor care impun amputarea piciorului.

### ***Sindromul de hipoglicemie***

***Hipoglicemia*** este definită ca o scădere a nivelului glucozei sanguine sub 60 mg/dl.

#### *Cauzele hipoglicemiei:*

- hipoglicemia indusă de insulină și de alte substanțe medicamentoase (ex: antidiabeticele orale).

#### *Clasificare etiopatogenică*

##### *Hipoglicemii postprandiale*

- hipoglicemia reactivă, datorită secreției excesive de insulină (apare la bolnavii cu rezecție gastrică: evacuarea gastrică

rapidă determină creșterea rapidă a glicemiei cu eliberare masivă de insulină.

- Intoleranță ereditară la fructoză.

*Hipoglicemia “à jeun” datorită scăderii producției hepatice de glucoză*

- hipoglicemia indusă de alcool care determină epuizarea rezervelor hepatice de glicogen și inhibarea gluconeogenezei
- deficit al hormonilor hiperglicemianți (insuficiență hipofizară, corticosuprarenaliană)
- boli hepatice grave
- malnutriție (deficit de substrat pentru gluconeogeneză)
- insulinomul (adenomul celulelor  $\beta$ ) este o tumoră secretantă de insulină
- deficiența sistemului carnitinic (incapacitatea utilizării AG ca substrat energetic).

*Manifestări*

- leziuni inițial reversibile apoi ireversibile la nivelul SNC datorită privării celulei nervoase de substratul său energetic (coma ce duce la deces)
- stimulare intensă simpato-adrenergică datorită scăderii glicemiei evidențiată prin:
  - transpirații reci
  - agitație, tremurături, anxietate
  - tahicardie și palpitații
  - senzație de foame.

## **2. METABOLISMUL LIPIDELOR**

### ***2.1. Metabolismul lipoproteinelor***

Colesterolul este o componentă de tip lipidic prezentă în structura membranelor celulare și este precursor al acizilor biliari și a hormonilor steroidieni. În plasmă, colesterolul și trigliceridele (TG), fiind molecule hidrofobe, circulă legate de apoproteine sub forma lipoproteinelor circulante.

Există trei clase majore de lipoproteine serice: LDL (*low density lipoproteins*), HDL (*high density lipoproteins*) și VLDL (*very low density lipoproteins*). Există în plus IDL (*intermediate density lipoprotein*), care este însă practic inclusă în dozarea LDL.

Odată realizată absorbția intestinală sub forma chilomicronilor, colesterolul și TG intră în circulația sistemică pe cale limfatică (prin intermediul ductului toracic), unde chilomicronii sunt hidrolizați de lipoprotein- lipaze. Particulele rezultante sunt preluate de receptorii hepatici și metabolizați de ficat, cu generarea VLDL.

Rolul metabolic și potentialul aterogen al lipoproteinelor diferă în funcție de densitatea, dimensiunea și structura prticulelor:

### ***LDL-Colesterolul (LDL-C)***

- Este principala formă de transport a colesterolului în plasmă (60- 70% din colesterolul total plasmatic).
- LDL-C conține un singur tip de apoproteină (apo B-100).
- LDL-C este aterogen și proporțional corelat cu riscul evenimentelor cardiovasculare, independent de nivelul colesterolului total.
- Particulele de LDL funcționează ca vehicul al colesterolului de la nivel hepatic la nivelul peretelui arterial, traversează bariera endotelială și sunt înglobate de către macrofagele intinale („celulele spumoase”).

### ***HDL-Colesterolul (HDL-C)***

- Reprezintă 20-30% din colesterolul total și are proprietăți anti-aterogene, protejând sistemul arterial împotriva injuriei aterogene.
- Nivelurile crescute de HDL-C sunt invers corelate cu riscul de boală cardiovasculară, având astfel un rol protector.
- HDL-C conține două tipuri majore de apoproteine (apo A-I și apo A-II). Apo A-I (circa 70% din molecula de HDL-C) este secretată de ficat sub forma HDL pre-β săracă în lipide, mediator critic al procesului de „revers transport” al colesterolului: HDL extrage colesterolul celular în exces și îl transportă înapoi la ficat pentru a fi eliminat pe cale intestinală.
- Transformarea HDL într-o moleculă încărcată lipidic este mediată de LCAT (lecitin-colesterol aciltransferaza), iar CETP (proteina de transfer a esterilor de colesterol) promovează transferul esterilor de colesterol din componența HDL-C către lipoproteinele conținând apoB.



## ***VLDL***

- Sunt lipoproteine bogate în TG, dar și precursori de LDL-C și conțin circa 10-15% din colesterolul total.
- Apoproteinele din componența VLDL sunt de mai multe tipuri (apo B-100, apo CI, apo CII , apo CIII, si apo E).
- TG din chilomicronii și speciile mari de VLDL nu sunt aterogene, dar în concentrație crescută pot induce pancreatita. Cu toate acestea, particulele degradate de VLDL și chilomicronii au un conținut relativ ridicat de esteri de colesterol, având potențial aterogen.

## ***Lipoproteina A***

- Lp(a) a fost identificată drept un alt marker cu valoare predictivă pentru riscul cardiovascular.
- Dozarea sa poate fi utilă în anumite cazuri ce asociază afectarea aterosclerotică în absența factorilor de risc tradiționali (LDL-C) și istoric familial de boală cardiacă ischemică prematură.

***Fig.***

### ***Caracteristicile principalelor fracțiuni lipoproteice***

<b>Clasa</b>	<b>Lipidele principale</b>	<b>Apoproteine</b>	<b>Migrare ELFO</b>	<b>Rol</b>
Chilomicroni	Trigliceride	AI, AII, B48, CI, CII, E	Nu migrează	Transportul TG exogene (din intestin spre periferie)
VLDL	Trigliceride endogene	B48, CI, CII, CIII, E	Pre - $\beta$	TG endogene (din ficat spre periferie)
<b>Clasa</b>	<b>Lipidele principale</b>	<b>Apoproteine</b>	<b>Migrare ELFO</b>	<b>Rol</b>
IDL	Colesterol esteri Trigliceride	B100, CIII, E	Slow pre- $\beta$	COL + TG endogene (din circulație)

				spre ficat și periferie
LDL	Colesterol Esteri	B100	$\beta$	COL (din circulație spre ficat și periferie)
HDL	Colesterol esteri	AI, AII	$\alpha$	COL (din periferie spre ficat)

*VLDL – very low density lipoproteins (lipoproteine cu densitate foarte mică); IDL - intermediate density lipoproteins (lipoproteine cu densitate intermediară); LDL - low density lipoproteins (lipoproteine cu densitate mică); HDL - high density lipoproteins (lipoproteine cu densitate mare)*

## **2.2. Dislipidemiile**

Dislipidemiile sunt printre cei mai frecvenți factori de risc cardiovascular dovediți, în general modificabili prin tratament farmacologic și/sau schimbarea stilului de viață. Dislipidemiile se dezvoltă ca reacție la o serie de factori genetici sau ambientali. Depunerea de lipide modificate la nivelul intimei arteriale deține rolul central în patogeneza aterosclerozei, din acest motiv corecția terapeutică a dislipidemiilor are rol în prevenția evenimentelor ischemice cardiace, cerebrale sau periferice.

Dislipidemiile pot fi clasificate în funcție de mecanismele patogenice implicate în două categorii principale: primare idiopatice (fără cauză aparentă) și secundare (identificarea de factori unici sau multipli corelați cu apariția dislipidemiei).

Odată identificate, tratamentul dislipidemiilor secundare trebuie să vizeze atât factorii agravanți (stil de viață, boli asociate, medicamente), cât și anomaliile în sine ale fracțiunilor lipidice.

### ***Dislipidemiile primare***

#### ***Hipercolesterolemia familială***

- Afecțiune cu transmitere codominantă, este cea mai frecventă și mai studiată dislipidemie genetică, fiind caracterizată printr-un defect genetic al receptorului pentru LDL ( LDL-R)

ce promovează acumularea în plasmă a unor concentrații crescute de LDL-C.

- Subiecții afectați au frecvent manifestări clinice (arc corneean, xantoame eruptive, xantelasme), afectare aterosclerotică severă precoce (decadele III-IV la bărbați și IV-V la femei) și un răspuns dificil la tratament.
- Diagnosticul paraclinic cuprinde: plasmă cu aspect clar, creșterea colesterolului total și a LDL-C, TG normale cu HDL-C normal sau scăzut.

#### *Hipertrigliceridemia familială*

- Nu se asociază cu semnele clinice de dislipidemie și este mai slab corelată cu boala cardiovasculară decât tipul II.
- Se caracterizează prin nivele moderat sau sever crescute de TG (> 1000mg/dl) (mai ales prospanțial sau după consum de alcool), VLDL, în timp ce LDL-C și HDL-C sunt reduse.

#### *Hiperchilomicronemia familială*

- Dislipidemie rară, cu hipertrigliceridemie foarte severă (> 1000 mg/dl), xantoame eruptive și pancreatite recurente.
- Aspectul plasmei la acești pacienți este alb-lăptos și pot exista manifestări clinice asociate de tip xeroftalmie, xerostomie și tulburări de comportament.

#### *Hiperlipidemia combinată familială*

- Destul de frecventă, caracterizată de niveluri crescute de TG și LDL-C cu agregare familială și boală aterosclerotică precoce.
- Se însoțește rar de manifestări clinice cutanate sau oculare, iar pentru diagnostic identificarea a cel puțin unei rude de gradul I cu aceeași anomalie este obligatorie.

#### *Deficitul familial de HDL-C și boala Tangier*

Sunt două anomalii genetice caracterizate prin niveluri foarte reduse sau aproape absente de HDL-C, fiind corelate cu un risc cardiovascular crescut (deși asociază și niveluri foarte reduse de LDL-C, care conferă un parțial efect protector).

#### *Dislipidemiile secundare*

##### *HLP din diabetul zaharat*

- forma clasică

- deficitul acut de insulină induce mobilizarea crescută a acizilor grași din țesutul adipos cu stimularea sintezei hepatice de VLDL
- deficitul cronic de insulină: inhibă acțiunea lipoproteinlipazei cu scăderea degradării VLDL și/sau a chilomicronilor cu creșterea marcată a trigliceridelor plasmatic
- forma asociată cu cetoacidoza diabetică cu creșterea VLDL
- forma asociată cu hipertrigliceridemia familială (apare la obezi)
  - creșterea medie a VLDL nu se corectează după tratamentul adecvat al diabetului.

#### *HLP din alcoolismul cronic*

- Alcoolul inhibă oxidarea acizilor grași cu creșterea sintezei de novo a acizilor grași și a trigliceridelor în ficat. Determină astfel transformarea în ficatul gras al alcoolicului cu sinteză crescută de VLDL (HLP tip IV).
- Când se asociază un deficit de catabolism al VLDL, crește VLDL și apare competiția în periferie a VLDL cu chilomicronii pentru acțiunea lipoproteinlipazei, ceea ce determină apariția HLP tip V.

#### *HLP din tratamentul cu anticoncepționale estrogenice*

- estrogenii cresc sinteza hepatică de VLDL cu creșterea marcată a VLDL la femeile la care există un deficit genetic de catabolism (HLP tip IV la care se poate asocia prin competiție creșterea chilomicronilor și apariția HLP tip V).

## **3. METABOLISMUL PROTEIC**

### *3.1. Fiziologia proteinelor*

#### *Metabolismul proteinelor plasmatic*

Proteinele reprezintă constituenții chimici cu cel mai înalt grad de complexitate din organismele vii și care prezintă specificitate de specie și organ.

**Fig.**  
**Importanța proteinelor în organism**

<b>Funcția</b>	<b>Tipul de proteine</b>
Contractilă	Actina și miozina, implicate în contracția musculară, dinamica celulară
Energetică	Proteine care se pot metaboliza cu eliberare de energie
Echilibrul fluidelor	Albumina este principala componentă proteică ce menține presiunea oncotică
Apărare	Anticorpții și sistemul complementului protejează împotriva infecțiilor și particulelor străine (antigene)
Reglare	Enzimele controlează reacții chimice; hormonii reglează diferite procese fiziologice
Structurale	Fibrele de colagen; keratina din piele, păr și unghii
Transport	Hemoglobina transportă oxigenul și dioxidul de carbon la nivel sanguin; proteinele plasmatică transportă diverse molecule; proteinele din membranele celulare controlează transportul intracelular și extracelular

Proteinele sunt substanțe macromoleculare, la compoziția cărora participă 20 de aminoacizi (AA) fundamentali: 12 aminoacizi sunt neesențiali, sintetizabili de organism și 8 sunt esențiali. Conținutul mediu în proteine al unui organism adult este de 10 kg, din care aproximativ 6 kg sunt metabolic active. Echilibrul dinamic dintre procesele de aport-utilizare-eliminare a proteinelor poate fi apreciat prin bilanțul azotului.

- proteinemia totală (concentrația proteinelor plasmatică) = 6-8 g/dl
- principalele fracțiuni proteice sunt:
  - albumine (60%)
  - globuline (40%)
    - $\alpha$ 1- globuline (3,5-6,5%)
    - $\alpha$ 2- globuline (6-12%)
    - $\beta$ - globuline (9-15%)
    - $\gamma$ - globuline (15-21%)

Sinteza proteinelor plasmatică (15 g/zi) se realizează în:

- ficat: albuminele, globulinele (80%), factorii coagulării cu excepția F VIII
- plasmocite: imunoglobulinele

- rinichi: renina, eritropoietina
- intestin: apoproteinele unor fracțiuni lipoproteice
- glandele endocrine: hormonii polipeptidici.

Amoniacul rezultă în organism prin:

- dezaminarea oxidativă a AA
- acțiunea florei microbiene din colon asupra proteinelor alimentare și hidroliza ureei prezente în secrețiile tubului digestiv.

Amoniacul produs la nivelul țesuturilor poate fi parțial reutilizat pentru sinteza de aminoacizi.

Amoniacul produs la nivel intestinal este absorbit și transportat pe calea venei porte la ficat.

Amoniacul este un compus toxic pentru organism, în special pentru sistemul nervos central.

Principalele mecanisme de neutralizare și excreție ale amoniacului sunt:

- la nivelul creierului: formarea de glutamină
- la nivel hepatic: sinteza de uree (ciclu ureogenetic sau ciclul Krebs- Henseleit)
- la nivel renal: eliminarea de amoniac sub formă de ioni de amoniu și uree.

#### *Metabolismul bazelor purinice*

Bazele azotate purinice se găsesc în organism sub formă liberă și combinată. Forma liberă a acestora este prezentă în țesuturi și umori și se elimină prin urină. Sub formă combinată se găsesc ca nucleozide, nucleotide, polinucleotide (ADN, ARN) și nucleoproteine.

Bazele azotate purinice rezultă din:

- catabolismul acizilor nucleici din țesuturi
- digestia nucleoproteinelor alimentare
- sinteza de novo.

Bazele purinice, endogene sau exogene, care nu sunt încorporate în nucleotide, sunt transformate în acid uric și eliminate pe cale renală. Se formează în special în ficat, intestin subțire și rinichi, din xantină și hipoxantină, prin oxidare sub acțiunea xantin-oxidazei. În plasmă, acidul uric se găsește sub două forme: acid

uric și urați. Concentrația plasmatică de acid uric este de 1,5- 7,5 mg/dl.

Bazele pirimidinice, la fel ca bazele azotate purinice există sub formă liberă (în țesuturi) și combinat cu nucleozide, nucleotide, polinucleotide (ADN, ARN) și nucleoproteine.

### 3.2. Fiziopatologia proteinelor

*Fig.*

#### *Tulburările cantitative ale proteinemiei*

Tipul	Cauze
<b>Hipoproteinemia</b>	
Relativă	Stări însoțite de hemodiluție: perfuzii masive retenție hidrosalină (IRA faza de stare, IC congestivă) Scăderea hematocritului
Absolută	Pierderi de proteine: pe cale renală: sindromul nefrotic pe cale digestivă: enteropatia exudativă la nivel cutanat: plasmoragia din arsuri la nivelul aparatului respirator: bronșiectazii Scăderea sintezei proteice: primară (determinată genetic) secundară unor afecțiuni: inaniție, malabsorbție, hepatopatii cronice Creșterea catabolismului proteic: stări hipercatabolizante: DZ, infecții, tumori
<b>Hiperproteinemia</b>	
Relativă	Stări însoțite de hemoconcentrație: depleție hidrosalină (transpirații, vărsături, diaree, diabet insipid, diabet zaharat) Creșterea hematocritului
Absolută	Creșterea producției de imunoglobuline: infecții boli autoimune plasmocitom (mielom multiplu) în leucemia limfoidă cronică și în limfoame

### *Efectele hipoproteinemiei*

- scăderea presiunii oncotice determină filtrarea apei la nivelul spațiului extracelular cu apariția edemului
- hipovolemie
- tulburări de coagulare prin sinteza inefficientă a factorilor plasmatici ai coagulării
- scăderea capacității de apărare de organismului (scăderea sintezei de anticorpi, imunoglobuline).

### *Efectele hiperproteinemiei*

- creșterea presiunii oncotice cu reabsorbția apei din interstițiu la nivel vascular
- hipervolemie
- creșterea vâscozității plasmei
- tulburări în coagularea sângelui, a răspunsului imun.

### *Fig.*

#### *Caracteristicile disproteinemiilor*

<b>Tipul</b>	<b>Cauze</b>	<b>Diagnostic pozitiv (ELFO)</b>
Disproteinemia din inflamația acută	Reactanți de fază acută	↓ albuminelor ↑ α1-globulinelor ↑ α2-globulinelor
Disproteinemia din inflamația cronică	Inflamații cronice Gama-patii monoclonale	↓ albuminelor ↑ α1-globulinelor ↑ α2-globulinelor ↑ γ-globulinelor
Disproteinemia din sindromul nefrotic	Creșterea permeabilității membranei filtrante glomerulare	↓ albuminelor ↑ α2-globulinelor ↑ β-globulinelor ↓ γ-globulinelor
Disproteinemia din hepatopatii	Deficit de sinteză a albuminelor Producție crescută de Ig	↓ albuminelor ↑ β-globulinelor ↑ γ-globulinelor



## ***Tulburări în metabolismul nucleotidelor purinice***

### ***Hiperuricemia metabolică***

Reprezintă producția excesivă a producției de acid uric (metabolit al bazelor purinice).

#### ***Cauze:***

- creșterea sintezei de novo a nucleotidelor purinice (de cauze genetice)
- scăderea (de cauze genetice) a reutilizării bazelor purinice pe calea secundară
- creșterea turnoverului acizilor nucleici (tumori, anemii hemolitice).

### ***Hiperuricemia renală***

- este rezultatul scăderii excreției renale de acid uric (acidul uric filtrat glomerular este reabsorbit în tubul proximal în întregime iar acidul uric secretat la nivelul tubului proximal este parțial reabsorbit în porțiunea distală a tubului proximal cu posibilitatea apariției litiazei urice

#### ***Cauze:***

- scăderea filtrării glomerulare și/sau scăderea reabsorbției tubulare de acid uric (rinichi polichistic, vărsături/diaree, transpirații diabetul insipid, insuficiența corticosuprarenalei, tratamentul cu diuretice)
- scăderea secreției tubulare de acid uric: acidoza lactică, diabet zaharat cu cetoacidoză.

## ***Guta***

- este manifestarea clinică a hiperuricemiei
- se caracterizează prin hiperuricemie
- crize de artrită gutoasă acută recurentă.

### ***Mecanisme patogenice***

- depunerea de urați la nivelul sinovialei articulațiilor cu formarea de tofi gutoși la nivelul articulațiilor mici ceea ce duce la limitarea mișcărilor articulare. Apariția crizelor dureroase este determinată de deshidratare, alimentație hipoproteică, suprasolicitarea funcțională a articulațiilor sau traumatisme la acest nivel.

- fagocitarea cristalelor de urați cu ruperea membranelor lizomale ale fagolizozomului și eliberarea de proteaze de la nivel acest nivel
- activarea sistemului kininelor și a complementului cu apariția reacției inflamatorii locale.