

# METABOLISMUL GLUCIDIC

## 4.1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

**Glucidele alimentare**, principala sursă de energie a organismului (peste 65%), sunt reprezentate de:

- **monozaharide**: hexoze (glucoză, galactoză, fructoză) și pentoze (xiloza, arabinioza, riboza – componente ale acizilor nucleici)
- **oligozaharide**: dizaharide (maltoză, lactoză, zaharoză), trizaharide (solatrioză, rafinoză), tetrazaharide (stachinoză)
- **polizaharide**: digerabile (amidon, glicogen, dextrine) și nedigerabile (celuloză, hemiceluloză, pectine)

Dieta alimentară echilibrată are un aport de glucide de aproximativ 400g/zi, în principal sub formă de amidon (pâine, cartofi), alături de lactoză (lapte), fructoză (fructe), sucroză (zahărul de masă).

Digestia glucidelor debutează în cavitatea bucală unde amilaza salivară începe digerarea amidonului, desfăcându-l în amilodextrină, eritrodextrină, acrodextrină și maltoză. La nivelul intestinului,  $\alpha$ -amilaza din suculele pancreatice scindează amidonul până la dextrine și maltoză. Sucul intestinal intervine în digestia glucidelor prin amilaza intestinală și prin dizaharidele: maltază (desface maltoza în două molecule de glucoză), lactază (desface lactoza în o moleculă de glucoză și una de galactoză), zaharază (desface zaharoza în o moleculă de glucoză și una de fructoză) rezultând monozaharidele.

Absorbția glucidelor are loc în porțiunea superioară a jejunului, după ce formele complexe de glucide sunt hidrolizate de către enzimele digestive până la stadiul de monozaharide, aceasta fiind singura formă de absorbție a

glucidelor. Glucoza și galactoză sunt absorbite activ (mecanism dependent de energie) cu ajutorul unui transportor simport (transportă două molecule în aceeași direcție)  $\text{Na}^+$  dependent. Fructoza este absorbită prin difuzie facilitată.

Monozaharidele absorbite sunt transportate de către vena portă la ficat, unde galactoză și fructoză sunt transformate în glucoză, aceasta fiind singura formă circulantă, a metabolismului glucidelor. Ficatul are un rol important în menținerea valorilor normale ale glicemiei prin depozitarea excesului de glicogen, ce depășește necesitățile metabolice celulare, și prin furnizarea de glucoză chiar și în lipsa aportului acesteia.

**Glicogenogeneza** – reprezintă sinteza și depozitarea glicogenului (polimer format din sute de unități de glucoză unite între ele), ce are loc atât la nivel hepatic în timpul absorbției intestinale, cât și în celelalte țesuturi (în special musculare) în perioada de hiperglicemie postprandială. Acest proces cuprinde o succesiune de etape:

- glucoza împreună cu o moleculă de acid fosforic (eliberat de ATP) formează glucozo-6-fosfat
- glucozo-6-fosfat este transformată în glucozo-1-fosfat
- glucozo-1-fosfat cu UTP (uridin-trifosfatul) formează UDPG (uridin-difosfoglucoză)
- unitățile UDPG se fixează în exteriorul moleculei de glicogen eliminând UDP (uridin-difosfat)

Sinteza glicogenului se face și din fructoză și galactoză după ce acestea sunt transformate în esteri glucozo-fosforici astfel:

- fructoza este fosforilată formând fructoza-1-fosfat, apoi fructoza-6-fosfat, urmată de glucozo-6-fosfat
- galactoză formează galactoză-1-fosfat, glucozo-1-fosfat

**Glicogenoliza** – constă în desfacerea glicogenului și eliberarea glucozei. Procesul presupune degradarea glicogenului prin:

- fosforilarea (acid fosforic eliberat de ATP) moleculelor de glucoză din exterior și formarea de glucozo-1-fosfat
- glucozo-1-fosfat este transformată de fosfomutază în glucozo-6-fosfat care se scindează în glucoză și acid fosforic

**Oxidarea tisulară** – degradează atât glicogenul cât și moleculele de glucoză din sânge, generând 4,1 kcalorii în urma fiecărui gram de glucoză oxidat complet. Eliberarea energiei presupune parcurgerea etapei de **glicoliză** prin:

- fosforilarea glucozei și formarea de glucozo-1- fosfat
- transformarea glucozo-1- fosfatului în glucozo-6-fosfat
- transformarea glucozo-6-fosfatului în fructozo-6-fosfat
- fixarea unei noi molecule de acid sulfuric la fructozo-6 fosfat formează difosfatul de fructoză
- divizarea difosfatului de fructoză în două molecule de triofo-fosfat din care va rezulta acidul piruvic.

În lipsa oxigenului (anaerobioză), acidul piruvic se transformă reversibil în acid lactic. Această transformare se datorează enzimei NAD (nicotinamida adenin dinucleotid) ce contribuie la sinteza acidului piruvic și se transformă în NADH<sub>2</sub>. Acidul piruvic cu NADH<sub>2</sub> formează acid lactic și NAD, care își va relua rolul de a participa la formarea acidului piruvic, ce poate fi ulterior oxidat eliberând energie.

În prezența oxigenului (aerobioză), acidul piruvic este decarboxilat la acetil care împreună cu coenzima A formează acetil coenzima A (acetat activ). Ciclul Krebs este inițiat de acetil coenzima A, care împreună cu acidul oxalacetic formează citratul și care, în urma unor transformări, dă naștere succinatlui, apoi fumaratlui, urmat de malat, din

care se va regenera acidul oxalacetic. În cadrul ciclului Krebs are loc formarea de  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$  și eliberarea de energie.

**Gluconeogeneza** – reprezintă sinteza de glucoză din produși neglucidici, ce are rolul de a menține valoarea glicemiei în limite normale, chiar și în cazul diminuării sau absenței aportului glucidic. Procesul are loc în special la nivel hepatic, dar se poate realiza și la nivel renal. Metabolismul intermediar furnizează cetoacizi (acidul acetoacetic, acidul  $\beta$  hidroxibutiric), glicerol, radicali acetil, din care se sintetizează glucoză. Energia necesară gluconeogenezei este rezultată din degradarea completă a acizilor grași.

## 4.2. EXPLORAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC

În practica medicală, investigarea metabolismului glucidic este indicată atât de sindroamele hiperglicemice și hipoglicemice, cât și de alte afecțiuni metabolice precum: obezitatea, ateroscleroza, guta, hiperuricemii, hiperlipemii, hiperlipoproteinemii. Evaluarea echilibrului glicemic este recomandată de asemenea și în sarcină, boli pancreatice, hepatice, precum și la persoanele care prezintă risc crescut de diabet, abuzuri alimentare/alcoolice, pierdere ponderală nemotivată, sau o expunere crescută la stress.

### 4.2.1. TESTE SCREENING

Sunt primele teste care se efectuează pentru un diagnostic incipient al eventualelor afecțiuni ale metabolismului glucidic. Din cadrul testelor screening fac parte testele statice (determinarea glicemiei à jeun, glicozuriei, a corpurilor cetonice) și testele dinamice (testul de toleranță orală la glucoză).

**Glicemia** – reprezintă una dintre principalele constante umorale ce redă nivelul glucozei din sânge. Valoarea glicemiei reflectă echilibrul dintre glucoza eliberată de la nivel hepatic și cea consumată la nivel tisular.

Interpretarea valorilor glicemiei:

- valorile normale sunt între **70-110 mg/dl** (4,2-6,1 mmol/l)
- valorile determinărilor din plasma venoasă, sunt cu 10-15% mai crescute față de cele din sânge integral capilar, care sunt mai uzuale
- valoarea normală a glicemiei este mai crescută la persoanele peste 40 de ani (până la 135mg/dl), în timp ce la copii este mai scăzută, ajungând la sugar la 70 mg/dl și la nou-născut la 50 mg/dl
- valorile de peste 140 mg/dl indică o hiperglicemie, iar cele sub 50-60 mg/dl o hipoglicemie

Glicemia ocazională, determinată în orice moment al zilei în raport cu ingestia alimentară, poate diagnostica un diabet zaharat (DZ), atunci când se înregistrează valori de peste 200 mg/dl.

Glicemia à jeun /bazală (pe nemâncate) – se determină doar din plasma venoasă, după o perioadă de post de 8-10h, în care este permis doar aportul de apă.

Interpretarea valorilor glicemiei à jeun:

- valorile mai mici de 110 mg/dl sunt considerate normale, dar nu exclud prezența DZ
- valorile de 110-125 mg/dl sunt de graniță și se definesc drept alterarea glicemiei à jeun
- valorile mai mari de 126 mg/dl, la două determinări succesive, orientează diagnosticul către un posibil DZ

**Glicozuria** – reprezintă prezența glucozei în urină.

În mod normal, în urma determinărilor calitative (care folosesc reacții reducătoare cu reactivi ce conțin săruri de Cu, Bi sau reacții enzimatice pe bază de hârtii de fitru impregnate cu reactiv ce își modifică culoarea în prezența glucozei urinare) **glucoza este absentă în urină**. Prin determinări speciale cantitative, poate fi decelată în mod fiziologic, o cantitate de glucoză de **50 mg/zi**.

În urină pot apărea în afara glucozei și alte substanțe reducătoare de Cu, a căror prezență ar putea fi interpretată în mod eronat drept glicozurie pozitivă, reacțiile enzimatice excluzând aceste rezultate fals pozitive. Glucidele care s-ar putea găsi sunt lactoza (la femei în ultimul trimestru de sarcină și în timpul alăptării și la copii distrofici), fructoza (după consumul de fructe în defectele enzimatice), galactoza (în deficitul enzimatic), arabinoza (după consumul de sucuri de fructe, a anumitor medicamente, în distrofii musculare).

În general, glucoza apare în urină atunci când valoarea glicemiei depășește pragul renal (180 mg/dl) de eliminare al acesteia. Valoarea pragului renal crește la persoanele în vârstă, astfel încât mulți diabetici nu prezintă glicozurie.

Interpretarea rezultatelor:

- glicozuria persistentă și hiperglicemia bazală indică un DZ
- glicozuria prezentă asociată cu o normoglicemie indică o tubulopatie
- absența glicozuriei asociată cu hiperglicemie (>180 mg/dl) la un pacient diagnosticat cu DZ, arată apariția glomerulopatiei diabetice, caracterizată de o scădere a ratei filtrării glomerulare
- glicozuria poate fi prezentă și în: sindrom Cushing, acromegalie, hipertiroidism, hiperplazie adrenocorticală, AVC, boli hepatice și pancreatice, sarcină cu diabet latent

**Cetonuria** – semnifică prezența în urină a corpurilor cetonici. Aceștia sunt reprezentați de acetonă, acidul acetilacetic și acidul  $\beta$ -hidroxibutiric. În mod normal, corpii cetonici, prin determinări calitative (testul Legal – ce folosește nitroprusiatul de Na în mediu alcalin), sunt **absenți** din urină, iar prin determinări cantitative pot fi prezenți în mod fiziologic între **1,5-3,5 mg/dl**.

Cetonuria este întâlnită în:

- DZ – datorită deficitului de insulină, glucoza nu poate fi folosită pentru obținerea energiei la nivel tisular, în consecință vor fi utilizate lipidele și proteinele. Din metabolizarea incompletă a acizilor grași se obține acetil-coenzima A care este întrebuințată la sinteza corpurilor cetonici. Asocierea cetonuriei cu DZ sugerează o decompensare metabolică a bolii.
- postul prelungit, stările hipercatabolice, stările de deshidratare prin vărsături repetate sau diaree – datorită diminuării aportului glucidic
- în stress, efort fizic, sarcină, hipertiroidism, boli hepatice

#### **Testul de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO)**

Testul este indicat :

- pacienților cu valori ale glicemiei à jeun situate la limita de graniță (110-125 mg/dl)
- bolnavilor cu antecedente ereditare încărcate
- pacienților cu glicozurie persistentă
- gravidelor obeze, care nasc feți supraponderali
- persoanelor obeze
- pacienților care au avut la naștere o greutate mai mare decât cea normală (>4500g)
- în investigarea stărilor hipoglicemice

## Tehnica de lucru:

- aportul alimentar, pe o perioadă de 3 zile înaintea efectuării testului, trebuie să fie normal
- testul începe cu determinarea valorii glicemiei à jeun din sângele venos
- se administrează, apoi, 75g glucoză dizolvată în 300ml apă, ce trebuie băută în 5 minute
- după administrare, se va măsura valoarea glicemiei din 30 în 30 de minute timp de 2h
- pe parcursul celor 2h pacientul trebuie să stea confortabil, relaxat, fiind interzise fumatul și efectuarea de efort fizic

## Interpretarea rezultatelor:

- dacă valorile glicemiei à jeun și a celei determinate la 2h de la încărcarea glucidică sunt normale ( $<120\text{mg/dl}$ ) pacientul este considerat sănătos
- dacă se constată creșteri atât ale glicemiei à jeun ( $>126\text{mg/dl}$ ), cât și ale celei la 2h ( $>200\text{mg/dl}$ ) se stabilește diagnosticul de DZ, chiar dacă pacientul este asimptomatic
- dacă pacientul este asimptomatic și are valoarea glicemiei à jeun normală ( $<120\text{mg/dl}$ ), iar după 2h de la începerea testului oral, valorile glicemiei sunt cuprinse între 140-200 mg/dl, se elaborează diagnosticul de scădere a toleranței la glucoză (STG) – ceea ce reprezintă o stare intermediară între starea de normalitate și DZ (fără să fie o boală), iar pacienții trebuie investigați anual și trebuie avertizați asupra necesității menținerii unui regim alimentar sănătos
- dacă valoarea glicemiei à jeun este normală ( $<120\text{mg/dl}$ ), iar după administrarea glucozei are valori de  $>200\text{mg/dl}$ , se elaborează diagnosticul de diabet nemanifest
- dacă după 5-6h de la administrarea glucozei se constată o hipoglicemie, diagnosticul ar putea indica o hipersecreție insulinică (insulinom) sau o rezistență la insulină

**Testul de toleranță la glucoză pe cale intravenoasă**

Se efectuează pacienților cu rezecții gastrice sau intestinale, la care absorția glucozei este afectată. Testul constă în determinarea glicemiei à jeun și la 10, 20 și 30 de minute, după administrarea timp de 2 minute a 50ml glucoză 50%. Rezultatele testului se elaborează pe baza coeficientului k, care semnifică scăderea glicemiei procentual pe minut (asimilarea periferică a glucozei) și care la persoanele sănătoase este ~1,5 iar la bolnavii cu DZ sub 1.

**4.2.2. TESTE ANALITICE****Dozarea insulinei serice**

Insulina – este o proteină formată din aminoacizi, ce intervine prin efecte hipoglicemice la menținerea normoglicemiei.

Determinarea insulinei se face atât prin procedee biologice cât și imunologice care determină global insulina și substanțele insulin like. Valoarea normală a insulinei este între **10-30mU/ml**. Se constată valori foarte scătute ale insulinei în DZ insulinodependent și valori crescute în DZ non-insulinodependent asociat cu obezitate (creșterea secreției de insulină nu este suficientă pentru a realiza o normoglicemie), insulinom, sindrom Cushing.

**Dozarea peptidului C**

Peptidul C – reprezintă porțiunea mijlocie de proinsulină și este alcătuit din 31 de aminoacizi. Are rol în activitatea celulelor endoteliale și în sinteza oxidului nitric. Peptidul C se secretă împreună cu insulina, dar, spre deosebire de aceasta, nu este degradat nici hepatic și nici periferic, ci eliminat renal prin urină sub formă nemodificată.

Dozarea se face à jeun, din sânge venos, prin metode enzimo- sau radioimunologice, iar valorile normale sunt cuprinse între **1-4 ng/ml**.

În DZ, determinarea concentrației peptidului C este importantă pentru că reflectă nivelul concentrației de insulină endogenă, ținând cont de corelația dintre cei doi parametri și de faptul că insulina administrată exogen nu conține peptid C.

Concentrația peptidului C este scăzută în DZ insulinodependent și normală sau crescută în DZ noninsulinodependent.

Valori crescute ale peptidului C se întâlnesc în insulinom, insulinorezistență și insuficiența renală cronică.

### **Dozarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c)**

HbA1c se formează prin atașarea neenzimatică și ireversibilă, pe întreaga durată a vieții eritrocitelor (120 zile), a glucozei la lizina din Hb, proces ce se numește glicare.

În DZ, prin dozarea HbA1c, se poate aprecia atât retrospectiv pe o perioadă de aproximativ 2-3 luni nivelul mediu al glicemiei plasmatice, cât și predictiv riscul dezvoltării unor posibile complicații (nefropatia și retinopatia diabetică).

Valoarea normală a HbA1c este **<6%** din hemoglobina totală, o valoare de 6% corespunzând unei valori ale glicemiei medii de 135 mg/dl, iar o creștere cu 1% a HbA1c reprezintă totodată o creștere a glicemiei medii cu ~ 30 mg/dl.

### **Dozarea fructozaminei**

Fructozamina se formează prin atașarea neenzimatică a glucozei de albumină (glicare), care reprezintă proteina plasmatică cu cea mai mare concentrație.

Albumina are timp de înjumătățire seric mai mare ca al glucozei, astfel încât dozarea fructozaminei permite o

evaluare a statusului mediu al glicemiei pe o perioadă retrospectivă de 2-3 săptămâni.

Valorile normale ale fructozaminei sunt **2,8-3,2 mmol/l**, iar determinarea acesteia este utilă în stabilirea diagnosticului de DZ și în monitorizarea evoluției acestor bolnavi.

### **Dozarea excreției de albumină**

Excreția a 30-300mg/24h de albumină, fără expresie clinică, se numește microalbuminurie. În cadrul DZ, apariția microalbuminuriei indică un control deficitar al glicemiei și instalarea unor leziuni renale, a căror evoluție spre insuficiența renală poate fi împiedicată prin menținerea unui tratament.

### **Determinarea autoanticorpilor prezenți în DZ**

În patogeneza DZ este incriminată prezența autoanticorpilor circulanți împotriva celulelor  $\beta$  pancreatice. În DZ insulinodependent, cei mai importanți autoanticorpi sunt reprezentați de anticorpii insulari citoplasmatici (**ICA**), anticorpii antiinsulină (**IAA**), anticorpii împotriva tirozinkinazei (**IA-2**), precum și de anticorpii împotriva enzimei glutamat decarboxilază (**GADA**.) Prezența autoanticorpilor poate fi detectată la pacienții cu DZ insulinodependent, în perioada subclinică de evoluție a bolii, cu câțiva ani sau câteva luni înaintea apariției primelor semne clinice.

### **Dozări hormonale**

Vizează dozarea hormonilor hiperglicemianți precum glucagonul, cortizolul, somatotropul și hormonii tiroidieni.