

U.M.F. Craiova - Facultatea de medicină

***FIZIOPATOLOGIA
METABOLISMULUI GLUCIDIC***

Prof. univ. dr. habil. CRISTIAN NEAMȚU

- decembrie 2020 -

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 300-400g/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, **α -amilaza** din suc pancreatic 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.

Absorția 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) 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

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 fructozo-1-fosfat, apoi fructozo-6-fosfat, urmată de glucozo-6-fosfat
 - galactoza formează galactozo-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 anaerobioză, acidul piruvic se transformă reversibil în acid lactic

- NAD (nicotinamida adenin dinucleotid) ce contribuie la sinteza acidului piruvic și se transformă în NADH₂
- acidul piruvic cu NADH₂ formează acid lactic și NAD, care își va relua rolul de participant la formarea acidului piruvic, ce poate fi oxidat eliberând energie

În aerobioză, acidul piruvic este decarboxilat la acetyl care împreună cu coenzima A formează acetyl coenzima A (acetat activ).

Ciclul Krebs este inițiat de acetyl coenzima A, care împreună cu acidul oxalacetic formează citratul și care, în urma unor transformări, dă naștere succinatului, apoi fumaratului, urmat de malat, din care se va regenera acidul oxalacetic. În ciclului Krebs se formează CO₂ și H₂O și se eliberează 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 β hidroxibutiric), glicerol, radicali acetil, din care se sintetizează glucoză
- energia necesară gluconeogenezei este rezultată din degradarea completă a acizilor grași.

Insulina

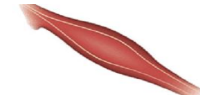
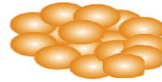
Este o proteină formată din două lanțuri de aminoacizi, ce este sintetizată de celulele β -pancreatice.

Odată ajunsă în sânge, un fragment insulenic se leagă de receptorii celulelor țintă, iar restul este degradată de insulinază, în special la nivel hepatic, dar și muscular, renal și într-o cantitate mai mică în alte țesuturi.

Receptorul insulenic este format din:

- două subunități α , ce se află în exteriorul celulei, de care se leagă insulina
- două subunități β , ce traversează membrana celulară și care se autofosforilează la legarea insulinei, activând o tirozinkinază ce generează fosforilarea unor enzime intracelulare printre care și substraturile receptorului insulenic ce intervin atât în metabolismul glucidic, prin efecte hipoglicemice la menținerea normoglicemiei, cât și în cel lipidic și proteic.

Efectele insulinei asupra țesuturilor insulinodependente



- crește captarea membranară a glucozei și stimulează glicoliza asigurând necesarul energetic
- stimulează glicogenogeneza hepatică, depozitând glucoza după ingestia de alimente, prin stimularea:
 - glucokinazei ce induce fosforilarea glucozei și blocarea temporală a acesteia la nivel hepatic
 - glicogen sintetazei ce formează glicogenul
- inhibă glicogenoliza prin inactivarea fosforilazei hepatice, care scindează glicogenul
- inhibă gluconeogeneza prin inhibarea enzimelor
- stimulează activarea lipoprotein-lipazei, ce scindează TG în AGL
- stimulează transportul glucozei în adipocite, necesar sintezei α -glicerol-fosfatului, ce furnizează glicerolul
- activează triglicerid-sintetaza, ce va induce resinteza de TG, din AGL și glicerolul captati ,în adipocite
- inhibă lipazei hormonal-sensibilă, ce induce în adipocite hidroliza TG și eliberarea de AG
- inhibă cetogeneza prin inhibarea β -oxidării AGL în urma inactivării carnitin-acil-transferazei
- permeabilizează membranele celulare pentru aminoacizi, K^+ , Ca^{2+} , fosfat
- crește sinteza de ADN și ARN prin stimularea ADN-polimerazei, ARN-polimerazei și a șuntului pentozo-fosfaților, ce asigură necesarul de riboză
- stimulează pătrunderea aminoacizilor în celule și formarea legăturilor peptidice între aminoacizi

Efectele insulinei sunt exercitate prin:

creșterea goanozin monofosfatului ciclic (GMPC) intracelular care activează glicogenosintetaza din metabolismul glucidic și alte sintetaze ale metabolismului lipidic și protidic,

scăderea adenzin monofosfat ciclic (AMPC) (ca urmare a scăderii adenilatciclazei în urma deschiderii canalelor de Ca^{2+}) care inhibă glicogenoliza și activează ATP-aza Na/K

Mecanismele hiperglicemiei

Primare – rapide

- **Glucagonul** – secretat de celulele α pancreatice stimulează glicogenoliza, determinând astfel creșterea nivelului glucozei din sânge și inducând concomitent reducerea consumului acesteia la nivel tisular
- **Adrenalina** – secretată de medulosuprarenală stimulează glicogenoliza și activitatea hipofizei anterioare
- **Sistemul nervos simpatic**

Secundare – de durată

- **Somatotropul** (STH), **corticotropina** (ACTH) și **tirotropina** (TSH) – secretați de hipofiza anterioară, stimulează glicogenoliza și reduc consumul glucozei la nivel tisular
- **Tiroxina** și **triiodotironina** – secretate de tiroidă, stimulează absorbția intestinală a glucidelor și glicogenoliza
- **Glucocorticoizii** (cortizol) – secretați de corticosuprarenală, stimulează absorbția intestinală a glucidelor și gluconeogeneza

Stări de hiperglicemie

FIZIOLOGICE

- Postprandial
- Deshidratări
- Emoții, stres, după un efort fizic intens – ca urmare a descărcării de catecolamine
- Sarcină – DZ gestațional, cauzat de acțiunea glucocorticoizilor și altor hormoni hiperglicemianți

PATOLOGICE (tranzitorii)

- Arsuri întinse, politraumatisme importante, infecții severe – cauzat atât declanșării reacției de alarmă cu eliberare de adrenalină și glucocorticoizi, cât și aportului glucidic crescut în scop terapeutic
- IMA, AVC, anestezii, șoc, hipotermie – datorită reducerii consumului de glucoză
- După administrarea unor substanțe farmacologice diabetogene (β -blocante, diuretice tiazidice, anticoncepționale orale)

PATOLOGICE (permanente)

- DZ tip 1, DZ tip 2, DZ secundar

Clasificarea ADA (American Diabetes Association) etiologică a DZ

DZ tip 1 (insulinodependent) – caracterizat prin deficit absolut de insulină datorat distrugerii celulelor β , reprezintă 5-10% din totalul DZ

DZ tip 2 (noninsulinodependent) – caracterizat prin insulinorezistență asociată cu deficitul progresiv de insulină, reprezintă peste 90% din totalul DZ

Alte tipuri de DZ (secundare) – 1-2% din totalul DZ

Sindroamele MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – datorate afectării ADN mitocondrial de 6 anomalii genetice, se caracterizează prin asocierea DZ cu surditatea și transmiterea de la mamă

Defecte genetice ale acțiunii insulinei

Boli pancreatice: pancreatită cronică, pancreatectomie, neoplasm, pancreatopatie fibrocalculoasă, fibroză chistică, hemocromatoză

Endocrinopatii: acromegalie, sindrom Cushing, feocromocitom, glucagonom, hipertiroidism, somatostatinom

Indus de medicamente: α -interferon, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, agoniști β -adrenergici, diuretice tiazidice

Infecții: rubeolă congenitală, virusul citomegalic, virusul Coxsackie B

Sindroame genetice: Down, Klinefelter, Turner, distrofia miotonică,

Diabetul gestațional

ETIOPATOGENIA DZ TIP 1

infecție virală

INF α

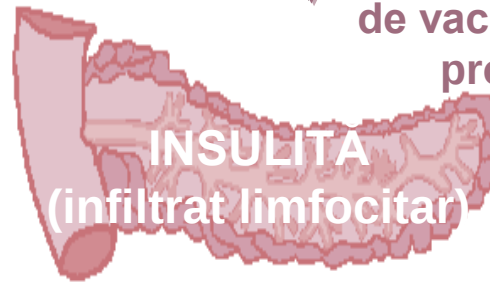
albumina din
laptele de vacă

Limfocitele T auto-reactive reacționează la autoantigene datorită alterării deleției clonale a limfocitelor T în timus asociată cu absența răspunsului acestora la impulsurile inhibitorii exercitate. Liza autoimună a celulelor β -pancreatice este mediată de citokinele (TNF α , IL-1) eliberate de limfocitele activate

stimulează la
suprafața celulelor β
pancreatice
expresia MHC

Mimetismul molecular, este generatorul reacției imune prin similitudinea antigenelor celulelor β -pancreatice, atât în cazul antigenelor laptelui de vacă, cât și în cazul unei proteine a virusului Cocksackie.

5-10%
din
totalul
DZ



distrugerea celulelor
 β pancreatice

deficit absolut
de insulină

DZ tip 1

peste 70% dintre pacienții cu DZ tip 1, au auto-anticorpilor: anti-celule insulare (ACI), anti-insulină (AI), anti-decarboxilaza acidului glutamic (ADAG)

regiunea cromozomială
6p21, codifică MHC clasă
II (HLA-D) =>

predispoziție genetică, peste
90% dintre pacienții caucazieni
au HLA-DR3, HLA-DR4

Etiopatogenia DZ tip 2

Predispoziția genetică are un rol mai important în DZ de tip 2 de cât în cel de pit 1.

predispoziția genetică

obezitatea

INSULINOREZISTENȚĂ

peste 90% din totalul DZ

Obezitatea este prezentă la 80% din pacienții cu DZ tip 2

ficat

mușchi

țesut adipos

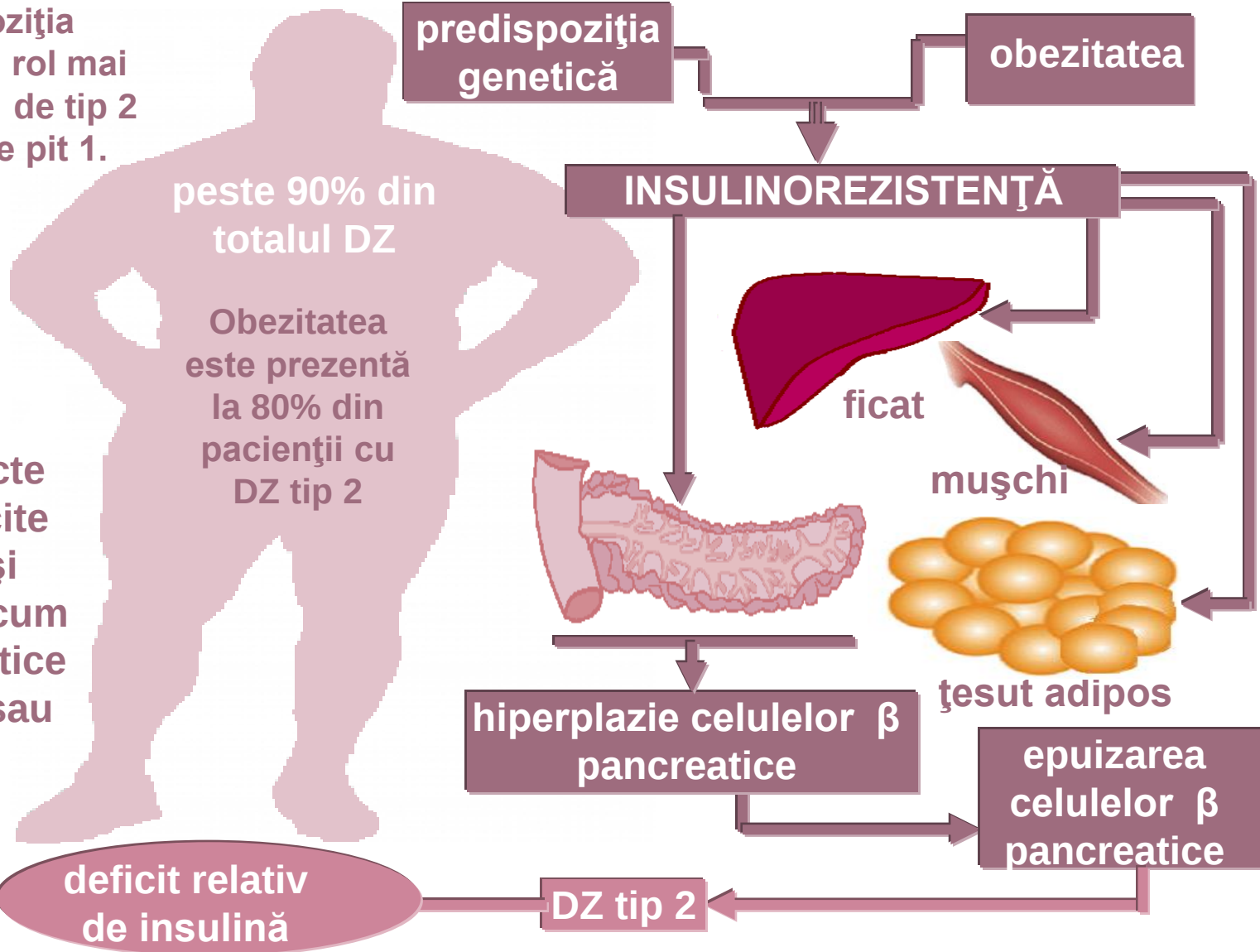
hiperplazie celulelor β pancreatice

epuizarea celulelor β pancreatice

deficit relativ de insulină

DZ tip 2

Au fost identificate multiple defecte genetice asociate cu DZ tip 2 și obezitatea precum defectele genetice glucokinazei sau insulinei



Țesuturile periferice insulino-dependente au o capacitate scăzută de a răspunde la insulină, datorită:

inhibării căii de semnalizare a insulinei:

- direct de către produși rezultați din metabolismul acizilor grași liberi (AGL) ce sunt în exces și vor fi depozitați în țesuturile hepatice și musculare
- indirect prin eliberarea inflamazomului (complex proteic) ce secretă IL1 β , care stimulează la rândul său eliberarea altor citokine proinflamatorii

eliberării adipokinelor proinflamatorii (IL1 β , TNF α), de către țesutul adipos, ca răspuns la excesul de AGL

excesului de amilină, ce este cosecretată împreună cu insulina și se acumulează în spațiile sinusoide, iar agregarea sa anormală determină formarea amiloidului, ce înlocuiește insulele pancreatice, în evoluția DZ de tip 2

blocării receptorilor activați de inductorii proliferării peroxizomilor (PPAR γ), de către TNF α , deoarece activarea PPAR γ determină secreția de adiponectină (adipokină ce sensibilizează țesuturile periferice la acțiunea insulinei)

prezenței autoanticorpilor antireceptor insulenic și antiinsulină

scăderea numărului receptorilor

FIZIOPATOLOGIA MANIFESTĂRILOR DZ

Hiperglicemia se datorează:

- **scăderii utilizării glucozei** determinată de deficitul relativ sau absolut de insulină care generează scăderea/absența captării glucozei de către țesutul muscular și adipos asociată scăderea/absența glicogenogenezei
- **creșterea eliberărilor de glucoză** la nivel hepatic determinată de excesul de glucagon asociat cu intensificarea neoglucogenezei și glicogenolizei

Diagnosticul de DZ se stabilește pe baza uneia dintre următoarele valori ale glicemiei:

- ocazionale $\geq 200\text{mg/dl}$,
- à jeun $\geq 126\text{mg/dl}$, la două determinări,
- la 2 ore după încărcarea cu glucoză din TTOG $\geq 200\text{mg/dl}$.

Glicozuria se datorează depășirii pragului renal al capacității de reabsorbție tubulară a glucozei, atunci când valoarea glicemiei depășește 180mg/dl

Poliuria este cauzată de prezența glucozei în urină, care induce diureză osmotică, atrăgând cantități mari de apă și electroliți (Na^+ , K^+) ce vor fi eliminate prin urină.

Polidipsia este rezultatul stimulării osmoreceptorilor centrilor setei din hipotalamus, de către deshidratarea intracelulară generată de migrarea apei din spațiul intracelular în cel extracelular în urma hiperosmolarității asociată cu pierderea de apă prin poliurie.

Polifagia este cauzată de balanță energetică negativă indusă de catabolismul proteinelor și lipidelor, în urma deficitului de insulină, astfel încât se constată scăderea activității centrului sațietății din nucleii ventromediali ai hipotalamusului, ce va genera activarea permanentă a centrului foamei din nucleii dorsolaterali.

Scăderea ponderală este rezultatul catabolismului proteinelor și lipidelor, ce sunt utilizate ca sursă energetică și a pierderilor de apă și electroliți prin poliurie.

Hipotonia musculară este cauzată de degradarea la nivel muscular, a proteinelor în aminoacizi și de dezechilibrele hidro-electrolitice.

Vederea încețoșată, cataracta, glaucomul sunt consecințe ale hiperosmolarității plasmatică ce modifică osmolaritatea cristalinului

COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DZ

Cetoacidoza diabetică este o complicație majoră a DZ tip 1, ce poate evolua către comă și deces. Este cauzată de hiperglicemia (500-700mg/dl) generată de efectele metabolice ale deficitului absolut de insulină și ale excesului de glucagon și adrenalină, care vor determina:

- **diureză osmotică** cauzată de glicozurie și cetonurie
- **deshidratare** prin pierderile mari de apă și electroliți, determină eliberarea hormonilor de contrareglare, ce agravează hiperglicemia existentă
- **cetonemie și cetonurie**, rezultate în urma capacității crescute de sinteză a corpurilor cetonici, (prin β -oxidarea hepatică a cantităților mari de AGL eliberate prin intensificarea lipolizei de deficitul insulinc), comparativ cu ritmul mai diminuat de utilizarea, al acestora, ca sursă energetică, la nivel tisular
- **cetoacidoza metabolică**, este produsă de scăderea pH-ului, prin acumularea corpurilor cetonici, deoarece deshidratarea reduce eliminarea urinară a acestora
- **greață, vărsături** datorate cetoacidozei și **dureri abdominale**, datorate stazei și distensiei gastrice
- **respirația Kussmaul** (sacadată și adâncă) în urma stimulării centrilor respiratori bulbari de acidoza metabolică, însoțită de halena acetonemică
- **riscul apariției aritmiilor cardiace** datorită hipopotasemiei, care apare în timpul tratamentului acidozei prin administrarea de insulină, ce determină intrarea în celulă a K^+ , prin activarea ATP-azei Na/K dependente și a cotransportatorului $Na^+-K^+-2Cl^-$ care au fost inactive, anterior administrării insulinei, mascând astfel hipopotasemia determinată de pierderea urinară de K^+ , prin ieșirea extracelulară a K^+

Coma hiperosmolară este o complicație a DZ tip 2, determinată de hiperglicemia marcată (peste 500mg/dl) cu deshidratare masivă prin diureză osmotică, în absența compensării pierderilor lichidiene printr-un aport adecvat.

Cauzele ce determină coma hiperosmolară, la pacienții diabetici sunt reprezentate de prezența: infecțiilor, arsurilor severe, unor boli endocrine (tireotoxicoză, acromegalie, sindrom Cushing), pancreatitei acute, intervențiilor chirurgicale, AVC, IMA întreruperii medicației diabetice sau în urma aportului excesiv de glucoză sau al administrării diureticelor, corticoterapiei, perfuziilor cu soluții hipertone.

Simptomele sunt reprezentate în special de **deshidratarea marcată** ce induce **hipotensiune arterială, hipovolemie, hipotonia globilor oculari**. Totodată se remarcă pe lângă manifestările nespecifice precum obosela, inapetența, cefaleea, prezența **statusului mental alterat, a șocului și comei**. Datorită secreției unei cantități de insulină endogenă, este inhibată formarea corpurilor cetonici, astfel încât cetoacidoza diabetică și simptomatologia asociată acesteia sunt absente.

COMPLICAȚIILE CRONICE ALE DZ

Microangiopatia diabetică este caracterizată prin prezența retinopatiei, neuropatiei și nefropatiei diabetice, ce sunt consecința hiperglicemiei cronice ce induce activarea unor căi metabolice.

Formarea produșilor finali de glicare avansată (AGE advanced glycation endproducts) reprezintă rezultatul legării, în mod ireversibil a unor precursori derivați din glucoză de grupările aminice ale proteinelor sanguine și tisulare. Formarea AGE este direct proporțională cu creșterea glicemiei, iar imposibilitatea eliminării acestora generează acumularea lor, fiind astfel principalul responsabil de apariția microangiopatiei diabetice. AGE se atașează de receptori specifici, ce mediază răspuns din partea celulelor ce îi exprimă, la nivelul:

- macrofagelor – generând eliberarea de citokine și factori de creștere: TGF (transforming growth factor) și CTGF (connective tissue growth factor)
- celulelor endoteliului vascular – determinând sinteza de radicali liberi de oxigen
- celulelor endoteliale și macrofagelor – inducând hipercoagulabilitate
- celulelor musculare ale pereților vasculari – amplifică proliferarea acestora și depunerea de collagen

AGE amplifică ateroscleroza, prin atașarea de proteinele matricei extracelulare, ce vor sechestra lipoproteinele cu densitate joasă (LDL). Totodată AGE modifică proteinele matricei extracelulare, prin îngroșarea membranei bazale și sechestrarea de albumină.

Pin glicare se formează:

- **hemoglobina glicozilată (HbA1c)** datorită atașării neenzimatice și ireversibile, pe întreaga durată a vieții eritrocitelor (120 zile), a glucozei la lizina din Hb, iar dozarea acesteia apreciază atât retrospectiv pe o perioadă 2-3 luni nivelul mediu al glicemiei plasmatice, cât și predictiv riscul dezvoltării unor complicații precum nefropatia și retinopatia diabetică
- **fructozamina** datorită atașării neenzimatice a glucozei de albumină, ce reprezintă proteina plasmatică cu cea mai mare concentrație, iar dozarea acesteia permite o evaluare a statusului mediu al glicemiei pe o perioadă retrospectivă de 2-3 săptămâni, deoarece albumina are timp de înjumătățire seric mai mare ca al glucozei

Activarea proteinkinazei C (PKC) este generată atât Ca^{2+} , cât și de diacilglicerol a cărui sinteză este stimulată de hiperglicemie. Efectele activării PKC, determină sinteza de:

- factor de creștere al endoteliului vascular, care induce neovasculariția din retinopatia diabetică
- factor de creștere și transformare β , care este responsabil de îngroșarea matricei extracelulare

Perturbarea căilor poliol sunt o consecință a hiperglicemiei, determinând acumularea de sorbitol, ce este un poliol, în țesuturile insulinoindpendente precum sistemul nervos, cristalinul, celulele endoteliale, unde se formează în urma metabolizării glucozei acumulate intracelular. Metabolizarea se realizează prin acțiunea aldozo-reductazei, ce are cofactor NADPH-ul (forma redusă a nicotinamid dinucleotid fosfatului), care în condițiile unei normoglicemii, ar fi fost utilizat pentru a regenera glutationul redus (GSH), iar în contextul unei hiperglicemii, consumul acestuia în calea poliol, amplifică stresul oxidativ intracelular, astfel încât poate genera neuropatia diabetică.

Retinopatia diabetică apare după 15-20 de ani de evoluție a DZ, fiind atât neproliferativă cât și proliferativă.

- retinopatia neproliferativă este caracteristică tipului 1 și 2 de DZ și reprezintă consecința reducerii rezistenței structurilor capilare în urma pierderilor de pericite, ceea ce determină apariția microanevrismelor și dilatațiilor venoase retiniene, dar și a edemului retinian cauzat de creșterea permeabilității și a exudatelor retiniene formate prin depunerea proteinelor și lipidelor
- retinopatia proliferativă este prezentă în DZ de tip 1, fiind rezultatul eliberării factorilor de creștere, ceea ce generează apariția capilarelor de neoformație fragile, care determină hemoragii în corpul vitros și dezlipirea retinei de substratul său

Nefropatia diabetică se caracterizează prin creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare ca urmare a depunerii AGE, asociată cu îngroșarea membranei bazale glomerulare, în urma depunerii fibrelor de collagen.

Se manifestă clinic prin microalbuminurie (peste 30mg/zi și sub 300 mg/zi) care evoluează spre macroalbuminurie (peste 300mg/zi) și în final duce la insuficiență renală cronică.

Neuropatia diabetică este cauzată de lezarea celulelor Schwann și a neuronilor, ceea ce determină:

- scăderea vitezei de conducere a impulsului nervos, ca urmare a acumulării de sorbitol
- glicozilarea proteinelor neuronale de către AGE
- afectarea microcirculației, prin creșterea permeabilității capilarelor ce vascularizează nervii.

Generează alterări ale funcțiilor senzitive și motorii în special la nivelul membrelor inferioare, iar ulterior și la membrele superioare, manifestate prin pierderea bilaterală și simetrică a sensibilității, parestezii, dureri tip arsură, atonie, pareze. Totodată, pot apărea tahicardia de repaus, prin afectarea parasimpaticului cardiac, tulburări intestinale (gastropareză, constipație, diaree) și tulburări genitourinare (impotență sexuală, atonia vezicii urinare, ce nu se mai golește complet).

Macroangiopatia diabetică reprezintă rezultatul acțiunii aterosclerozei accelerate la nivelul aortei și arterelor mari și mijlocii, în urma hiperglicemiei și hiperlipemiei. Determină afectare coronariană, vasculară cerebrală și periferică

STĂRI DE HIPOGLICEMIE

Reprezintă scăderea glicemiei sub 50mg%dl și au consecințe în special asupra SNC, deoarece țesutul nervos depinde ca substrat metabolic aproape exclusiv de glucoză.

Poate apărea atât în situații fiziologice cât și în anumite situații patologice, fiind totodată și o complicație a tratamentului DZ tip 1 (parenteral, cu insulină) și tip 2 (oral, cu derivați de sulfoniluree).

Mecanismele hipoglicemiei

- ***Insulina*** – secretată de celulele β pancreatice, crește consumul tisular de glucoză, stimulează glicogenogeneza și inhibă gluconeogeneza
- ***Somatostatina*** – secretată de celulele δ pancreatice și de nucleul periventricular al hipotalamusului, inhibă eliberarea de glucagon
- ***Rinichii*** – contribuie la menținerea glicemiei prin eliminarea renală de glucoză atunci când este depășit pragul renal de 180 mg/dl
- ***Sistemul nervos parasimpatic***

Stări de hipoglicemie

FIZIOLOGICE

- Denuțria sau regimul hipoglucidic din curele de slăbire și regimul diabeticilor
- Consumul de alcool – inhibă gluconeogeneza și glicogenoliza și crește intrarea glucozei în celule
- În efortul fizic (mai ales în diabet) – crește consumul de glucoză prin contracțiile musculare
- La hipervagotonici – crește secreția de insulină prin predominanța parasimpatică

PATOLOGICE – spontane

- Boli pancreatice: deficit de glucagon, insulinomul
- Boli hepatice grave: ciroză, hepatită virală, carcinom hepatic – gluconeogeneza este deficitară și depozitele de glicogen se epuizează
- Tumorile maligne – sunt mari consumatoare de glucoză (cele localizate retroperitoneal în special) și secretă substanțe insulin-like (cea pulmonară)
- Glicogenozele – tip I, III, VI, VIII
- Boli endocrine: prin insuficiență de hormoni hiperglicemianți (hipopituitarism, hipotiroidism, insuficiență suprarenală)

PATOLOGICE – postprandiale

- Rezecții gastrice și intestinale – în care glucidele se absorb foarte repede determinând intensificarea secreției de insulină
- Deficit ereditar de fructozo-1-fosfat-aldolază galactozo-1-fosfat-uridiltransferază
- Deficit de lactază, maltază, sucrază, trehalază

Glicenozele

sunt afecțiuni ereditare cu stocare de glicogen, în care acesta este anormal cantitativ/calitativ sau prezentând ambele anomalii, datorită deficitelor enzimelor hepatice de degradare sau sinteză a glicogenului.

Ficatul, în perioadele în care glicemia începe să scadă, transformă glicogenul în glucoză, pentru a fi utilizată de țesuturile ce nu pot depozita cantități mari de glucoză, iar glicenozele hepatice tip I, III, IV, VI prezintă hipoglicemie datorată alterării degradării hepatice a glicogenolizei și implicit a eliberării de glucoză.

Mușchii, își asigură substratul energetic al contracțiilor musculare intense, prin ATP-ul generat de glicogenul muscular, iar în glicenozele musculare tip II, III, IV, V, VII se constată o intoleranță la efort sau slăbiciune progresivă a musculaturii.

Glicogenoza tip I (boala von Gierke) – este cea mai frecventă glicogenoză a copiilor și se datorează **deficitului de glucozo-6-fosfatază**, care determină conversia hepatică inadecvată a glucozo-6-fosfatului în glucoză, generând:

- hipoglicemie severă, mai ales nocturnă sau după o perioadă de post, datorită incapacității de eliberare a glucozei în lipsa enzimei glucozo-6-fosfatază
- acidoză datorită glicolizei care produce cantități mari de acid lactic
- hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie
- hepatomegalie și afectare renală, datorate depozitelor de glicogen de la nivel hepatic și renal

Glicogenoza tip II (boala Pompe) – se caracterizează prin deficitul de α -glucozidază acidă lizozomală, ce generează acumularea glicogenului în lizozomi și miopatii de intensitate diferită ce se pot asocia cu cardiomegalie sau afectarea musculaturii respiratorii, în funcție de forma de boală dezvoltată

Glicogenoza tip III (Cori și Forbes) – **deficitul enzimei de liză a ramnificării glicogenului** determină liza incompletă a glicogenului cu acumulare unor forme anormale ale acestuia asemănătoare dextrinei

- în timpul copilăriei prezintă tablou asemănător cu glicogenoza tip I, iar după pubertate manifestările se ameliorează sau dispar
- tipul IIIa determină atât afectare hepatică (hepatomegalie, hipoglicemie) cât și a muscularii scheletice (astenii musculară) și cardiace (hipertrofie ventriculară)
- tipul IIIb determină doar afectare hepatică

Glicogenoza tip IV (amilopectinoza, boala Andersen) – deficitul enzimei de ramificare, determină mai puține puncte de ramificare ale glicogenului și implicit o structură anormală a acestuia asemănătoare amilopectinei:

- se acumulează atât hepatic, cât și muscular, cardiac, tegumentar, intestinal și la nivelul sistemului nervos
- este responsabil de apariția cirozei hepatice progresive până la insuficiență hepatică asociată cu imposibilitatea mersului biped

Glicogenoza tip V (McArdle) – este cea mai frecventă glicogenoliză a adulților, caracterizată prin deficitul de fosforilază musculară ce limitează furnizarea de ATP, prin glicogenoliză și are ca rezultat depozitarea de glicogen și intoleranță la efort fizic asociat cu crampe musculare și mioglobinurie la eforturi fizice intense, datorată rabdomiolizei

Glicogenoza tip VI – deficit de enzime ale glicogenolizei precum:

- boala Hers** – deficit de fosforilază hepatică, determină acumularea hepatică a unor cantități reduse de glicogen, însoțite de hepatomegalie care se ameliorează cu vârsta asociată cu hipoglicemie și hiperlipidemie ușoare
- boala Hug** – deficit de fosforilaz-kinază, generează hepatomegalie, hipoglicemie ușoară, creșteri mici ale colesterolului și trigliceridelor, modificări ce se normalizează odată cu vârsta

Glicogenoza tip VII (boala Tarui) – deficit de fructozo-kinază, ce determină un deficit enzimatic al acesteia complet la nivel muscular și parțial la nivel eritrocitar, producând: intoleranță la efort ce apare încă din copilărie și este mai severă decât în tipul V, hemoliză și reticulocitoză