

Mihaela BAȘA

Natalia ROȘOIU

**APĂRAREA ANTIOXIDANTĂ ÎN BOLILE
HEPATICE CRONICE – ACTUALITĂȚI
BIOMEDICALE**



**Editura Academiei Oamenilor de Știință din România
București, 2023**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

BAȘA, MIHAELA

**Apărarea antioxidantă în bolile hepatice cronice - actualități
biomedicale / Mihaela Bașa, Natalia Roșoiu. - București :**

Editura Academiei Oamenilor de Știință din România, 2023

Conține bibliografie

ISBN 978-630-6518-26-5

I. Roșoiu, Natalia

616

Prefață

Lucrarea „**Apărarea antioxidantă în bolile hepatice cronice – Actualități Biomedicale**” de față reprezintă o noutate prin evaluarea stresului oxidativ în hepatitele cronice și cirozele hepatice virale (B și C) și alcoolice.

Cartea s-a născut din necesitatea lărgirii orizontului în luarea deciziilor în scopul restabilirii echilibrului în celula hepatică supusă stresului oxidativ în contextul creșterii incidenței bolilor hepatice cronice.

Cartea include trei capitole în care sunt prezentate funcțiile ficatului, stresul oxidativ la nivelul ficatului și sistemele antioxidante cu rol protector, iar în capitolul 4, ultimul capitol, cu 4 subcapitole sunt prezentate studiile comparative ale diferiților analiți în hepatitele cronice și cirozele hepatice, respectiv partea analitică cu identificarea și cuantificarea prin metode standardizate a diferitelor componente din sânge și lichidul de ascită și o altă parte de interpretare a rezultatelor; la sfârșitul fiecărui subcapitol sunt concluziile rezultate din fiecare studiu comparativ, iar la sfârșitul capitolului 4 se găsesc concluziile finale.

Prin prisma datelor de laborator clinicianul poate aborda diagnosticul cu o acuratețe foarte mare și coordona schemele terapeutice într-un mod cât mai eficient. Stabilirea cât mai exactă a nivelului de degradare a constituenților celulari și subcelulari are o importanță deosebită în restabilirea echilibrului între mecanismele de sinteză a speciilor reactive de oxigen și cele antioxidante defensive printr-o conduită terapeutică eficientă în reducerea și chiar stoparea leziunilor oxidative.

Speram să venim în întâmpinarea specialiștilor atât prin partea analitică cât și prin partea interpretativă a rezultatelor din contextul interacțiunilor biochimice, lucrarea fiind un suport în monitorizarea riguroasă a evoluției afecțiunilor hepatice cronice și în instituirea schemelor de tratament eficiente. Argumentul primordial al acestui demers publicistic este reprezentat de ameliorarea calității și salvarea vieții pacienților critici.

Deasemenea sperăm ca lucrarea să fie utilă și cercetătorilor din domeniul medical. Sugestiile cititorilor avizați pot sta la baza unei noi ediții, lucrarea de față fiind perfectibilă.

Autorii

Abrevieri și simboluri utilizate

4 AAP - 4-aminoantipirina	CHS - celule hepatice stelate
A/G - raport albumine/globuline	CHVB/ CHB - ciroză hepatică cu virus B
AcU - acidul uric	CHVC/ CHC - ciroză hepatică cu virus C
ADH - alcool dehidrogenaza	CID - coagulare intravasculară diseminată
ADN - acid dezoxiribonucleic	Cox-2 - ciclooxigenază
ADP - acid adenozinodifosfat	CPK - creatinfosfokinaza
AG - acizi grași	Crea - creatinina
AgHBc - antigenul nuclear al virusului hepatitic B	CRP - proteina C reactivă
AgHBe - antigenul intermediar al virusului hepatitic B	CT - colesterolul total
AgHBs - antigenul de suprafață al virusului hepatitic B	CYP 2E ₁ - citocrom P450 2E ₁
AGPN - acizi grași polinesaturați	DF - indexul funcției discriminante Maddrey
ALB - albumina	DLP - dislipidemie
ALDH - aldehiddehidrogenaza	DS - deviația standard
ALP - fosfataza alcalină	EGF - factorul de creștere epidermal
ALT, ALAT - alanin aminotransferaza	ELFO - electroforeza
AMP _c - acid adenozinmonofosfat ciclic	FB - fibrinogen
AMY - amilaza	Fe - fierul seric, sideremie
anti HBc - anticorpi specifici miezului VHB	FGF - factorul de creștere al fibroblaștilor
AO - antioxidanți	GGT - gamma glutamiltranspeptidaza,
APP - proteine de fază acută	GK - glicerolkinaza
APR - răspuns de fază acută	GLDH - glutamatdehidrogenaza
APR - răspuns de fază acută	Glu - glucoza
ARN - acid ribonucleic	GMP _c - guanozin monofosfatul ciclic
ARNm - acid ribonucleic mesager	GMP _c - guanozinmonofosfatul ciclic
AST, ASAT - aspartat aminotransferaza	GOT - glutamat oxaloacetat transaminaza
AST/ALT - raportul de Ritis,	GPO - glicerofosfat oxidaza
AT - aminotransferaze	GPx - glutation peroxidaza
ATP - acid adenozintrifosfat	GPx - glutation peroxidaza
BC - bilirubina conjugată	GR - glutation reductaza
BD - bilirubina directă	GSH - glutation redus
BHC - boală hepatică cronică	GSH - glutation redus
BI - bilirubina indirectă	GSH-Px - glutation peroxidaza
BR - bilirubina	GSH-T - glutation transferaza
BT - bilirubina totală	GSSG - glutation oxidat
CAT - catalaza	GSSG - glutation oxidat
CB - comportament biochimic	H ₂ O ₂ - peroxid de hidrogen
CCl ₃ O ₂ [*] - radicalul triclorometil peroxil	Hb - Hemoglobina
CCl ₄ - tetraclorura de carbon	HC - hepatită cronică
CD4 - celule T helper	HC - hepatită cronică
CD8 - celule T citotoxice	HC Alc./ HCA - hepatită cronică alcoolică
CDP - citidindifosfat	HCVB/ HCB - hepatită cronică cu virus B
CH - ciroză hepatică	HCVC/ HCC - hepatită cronică cu virus C
CH Alc./ CHA - ciroză hepatică alcoolică	HDL - lipoproteine cu densitate înaltă
CHE - colinesteraza	HGF - factorul de creștere al hepatocitelor
	HLA - antigen leucocitar uman
	HMG-CoA - β-hidroxi-β-metilglutaril CoA
	HNE - 4 hidroxi -2-transnonenal

HO[•] - ionul hidroxil
 HO-1 - hemoxigenaza-1
 HOCl - acid hipocloros
 HOO[•] - hidroperoxil
 HPETE - acizi hidroperoxieicosatetranoici
 HTP - hipertensiune portală
 IAP - indicele de activitate protrombinică
 IFN - interferon
 IgA - imunoglobuline A
 IgG - imunoglobuline G
 IL - interleukina
 LA - lichid de ascită
 LBP - proteina de legare a lipopolizaharidelor
 LCAT - lecitincolesterolacil transferaza
 LDH - lactat dehidrogenaza
 LDL - lipoproteine cu densitate joasă
 LIN - limita inferioară a normalului
 LOO[•] - radical peroxil
 LP - lichid pleural
 LPZ - lipopolizaharide
 LSN - limita superioară a normalului
 LT - lipide totale
 M - media
 MCH - complexul major de histocompatibilitate
 MCV - volum eritrocitar mediu
 MDA - malon dialdehida
 MEOS - sistemul microzomial de oxidare a etanolului
 NAC - N-acetilcisteină
 NADH₂ - nicotinamid adenindinucleotidul redus
 NADPH₂ - nicotinamid adenindinucleotid fosfat redus
 NAFLD - ficat gras non-alcoolic
 NK - celule natural killer
[•]NO - oxid de azot
 NOS - nitric oxid sintaza
 NOS - nitric oxid sintaza
 NS - non-structurale
¹O₂ - oxigen singlet
 O₂^{•-} - ionul superoxid
 ONOO⁻ - peroxinitrit
 ONOOH - peroxinitrit
 PAF - factorul de activare plachetar
 PAR - receptori ai proteazelor activate
 PC - fosfatidilcolina
 PDGF - factorul de creștere plachetar
 PDH - piruvat dehidrogenaza
 PG - prostaglandine
 PKC - protein kinaza C
 PKP1 - protein kinaza P1
 PLA₂ - fosfolipaza A₂
 PLT - plachete sangvine
 PMN - leucocite polimorfonucleare
 PPC - polienilfosfatidilcolină
 PPC - polienilfosfatidilcolină
 P_xL - peroxizi lipidici
 RA - risc aterogen
 RDW - lărgimea distribuției eritrocitare
 RL - radicali liberi
 ROO[•] - radical peroxil
 R-OOH - hidroperoxizi
 SAM - S-adenozil metionina
 SH— - gruparea tiol
 SO - stresul oxidativ
 SOD - superoxidismutaza
 SRN - specii reactive de azot
 SRO - specii reactive de oxigen
 TAS - statusul total antioxidant
 TG - trigliceride
 TG - trigliceride
 TG - trigliceridele
 TGF-β - factorul de creștere tumoral β
 TGF-β - factorul de creștere tumoral β
 TGP - transaminaza glutamic piruvică
 TNF-α - factorul de necroză tumoral α
 TP - timpul de protrombină
 TPP - tiaminpirofosfatul
 TQ - timpul de protrombină
 UDP - uridin difosfat
 UDP - uridin difosfat
 UV - ultraviolet
 VEM - volum eritrocitar mediu
 VHB - virusul hepatitic B
 VHC - virusul hepatitic C
 VIS - vizibil
 Vit-E-O[•] - radicalul cromoxil al vitaminei E
 VLDL - lipoproteinele cu densitate foarte mică
 VN - valori normale,
 VSH - viteza de sedimentare a hematiilor
 WBC - celule albe sangvine
 XO - xantin oxidaza
 XOD - xantin oxidaza
 α-FP - α fetoproteina
 γ-GT- gamma glutamiltranspeptidaza

CUPRINS

PREFAȚĂ	3
ABREVIERI ȘI SIMBOLURI UTILIZATE	5
CONSIDERAȚII INTRODUCȚIVE	9
CAPITOLUL 1 METABOLISMUL FICATULUI.....	11
1. FUNCȚIILE FICATULUI ȘI BAZELE LOR MOLECULARE.....	11
1.1. FUNCȚIA FICATULUI ÎN METABOLISMUL INTERMEDIAR.....	11
1.1.1. Metabolismul Glucidic	11
1.1.2. Metabolismul Lipidic	18
1.1.3. Metabolismul Protidic	28
1.2. ROLUL FICATULUI ÎN METABOLISMUL PORFIRINELOR.....	32
1.2.1. Producerea Bilirubinei.....	32
1.3. SECREȚIA BILEI.....	35
1.4. FUNCȚIA DE DETOXIFIERE	40
1.4.1. Detoxifierea prin conjugare.....	40
1.4.2. Detoxifierea prin modificări de structură	42
1.5. ROLUL FICATULUI ÎN SINTEZA FACTORILOR DE COAGULARE	42
1.6. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A FICATULUI.....	45
CAPITOLUL 2 STRESUL OXIDATIV LA NIVELUL FICATULUI	49
2.1. PROCESE BIOCHIMICE ÎN CARE SE FORMEAZĂ RADICALI LIBERI ÎN ORGANISM	50
2.1.1. Respirația mitocondrială	50
2.1.2. Peroxizomii	51
2.1.3. Fagocitoza	51
2.1.4. Prostaglandine și leucotriene.....	52
2.1.5. Peroxidarea lipidelor nesaturate	52
2.1.6. Autooxidarea unor compuși	55
2.2. ACȚIUNI DISTRUCTIVE ALE RADICALILOR LIBERI ÎN ORGANISM STRESUL OXIDATIV	55
2.2.1. Hematiile și acțiunea unor compuși chimici	56
2.2.2. Ficatul și scăderea glutatationului.....	56
2.2.3. Deteriorări ale membranelor celulare.....	56
2.2.4. Implicațiile radicalilor liberi în bolile hepatice	57
2.3. EVIDENȚIEREA EXPERIMENTALĂ A LEZIUNILOR HEPATICE PRODUSE DE RADICALII LIBERI	57
2.3.1. Modelul tetraclorurii de carbon.....	57
2.3.2. Haloalcanii	58
2.3.3. Etanolul	58
2.3.4. Încărcarea cu fier	58

CAPITOLUL 3 SISTEME ANTIOXIDANTE CU ROL PROTECTOR.....	59
3.1. ANTIOXIDANȚI NATURALI ENZIMATICI	61
3.1.1. Superoxid dismutaza (SOD).....	61
3.1.2. Catalaza	62
3.1.3. Glutathion – peroxidaza	62
3.1.4. Glutathion transferaza	63
3.2. ANTIOXIDANȚI NEENZIMATICI	64
3.2.1. Glutathionul.....	64
3.2.2. Vitamina E (α – tocoferol)	65
3.2.3. Acidul ascorbic (vitamina C)	66
3.2.4. Seleniul.....	67
3.2.5. Carotenii și Vitamina A.....	67
3.3. ALȚI ANTIOXIDAȚI.....	68
CAPITOLUL 4 STUDIUL ACTIVITĂȚII ENZIMELOR ANTIOXIDANTE ȘI A ALTOR PARAMETRI ÎN PATOLOGIA HEPATOBILIARĂ	69
4.1. STUDIUL COMPARATIV AL ANALIȚILOR ÎN HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS C – CIROZA HEPATICĂ CU VIRUS C	73
4.1.1 Date epidemiologice ale infecției cu virus hepatitic C.....	73
4.1.2 Considerații introductive	74
4.1.3 Rezultate și discuții	75
4.1.4. Concluzii	153
4.2. STUDIUL COMPARATIV AL ANALIȚILOR ÎN HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS B - CIROZA HEPATICĂ CU VIRUS B	154
4.2.1. Considerații introductive	154
4.2.2. Rezultate și discuții	157
4.2.3. Concluzii	206
4.3. STUDIUL COMPARATIV AL ANALIȚILOR ÎN HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ – CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ	208
4.3.1. Considerații introductive	208
4.3.2 Rezultate și discuții	208
4.3.3. Concluzii	267
4.4. STUDIU BIOCHIMIC COMPARATIV SER – LICHID ASCITĂ ÎN CIROZELE HEPATICE CU ASCITĂ.....	269
4.4.1. Date introductive	269
4.4.2. Rezultate și discuții	270
4.4.3. Concluzii	289
4.5. CONCLUZII FINALE	290
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	293

CONSIDERAȚII INTRODUCATIVE

Ficatul este sediul proceselor de sinteză și degradare pentru majoritatea componentelor structurale și funcționale ale tuturor țesuturilor și organelor și este considerat drept „laboratorul central al organismului.

Infecțiile cu virusurile hepatice reprezintă o problemă de sănătate publică în lume. Deși în ultimii ani s-au înregistrat progrese importante privind diagnosticul și tratamentul infecțiilor hepatice virale, incidența și prevalența acestora este în creștere din cauza absenței unui vaccin (VHC) sau a imposibilității eradicării formei ADN a VHB. În contextul globalizării și, practic, al dispariției granițelor dintre țări este greu de admis azi că mai pot exista zone „protejate”, astfel încât chiar și pentru țările cu incidență și prevalență reduse, riscul exploziei epidemiologice este deosebit de ridicat.

Infecția cronică cu virus hepatitic C (VHC) afectează aproximativ 170-200 de milioane de persoane în lume (aproximativ 3% din populația globului), infecția fiind de 4 ori mai frecventă decât cea cu HIV. Mortalitatea asociată infecției este estimată la 8000-10000 decese anual. Ea este responsabilă de 20% din hepatitele acute, 70% din hepatitele cronice, 40% din cirozele hepatice decompensate, 60% din cazurile de carcinom hepatocelular și 40-50% din indicațiile de transplant hepatic în lume, reprezentând o problemă globală de sănătate publică cu importante implicații personale, sociale și economice.

Din 1994 s-a evaluat prevalența infecțiilor cu virusuri hepatice în România raportându-se o prevalență a infecției cu VHC de 4,9% și de 6% pentru infecția cu VHB.

În România, infecția cu VHC este responsabilă de 64% din hepatitele cronice și 59% din cirozele hepatice, fiind principalul factor etiologic al hepatitelor cronice și cirozelor hepatice în toate regiunile istorice ale țării, iar genotipul predominant este genotipul 1b (95,5%).

Infecția cu virusul hepatitic B (VHB) reprezintă de asemenea una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, nu numai prin dimensiunea intrinsecă, ci și prin aspectele de patologie derivate (insuficiența hepatică, ciroza hepatică B, ccrinomul hepatocelular) și prin măsurile de profilaxie și terapie pe care le impune.

La scară mondială, se apreciază că două miliarde de subiecți, reprezentând o treime din populația globului au trecut prin infecția virală B și aproximativ 400 milioane sunt infectați cronic cu VHB. Infecția virală B și patologia derivată din ea reprezintă o nouă cauză de mortalitate la scară globală, înregistrându-se mai mult de 1 milion de decese pe an.

În Europa se estimează că 1 milion de persoane se infectează anual cu VHB, iar dintre aceștia 90000 devin purtători cronici, contribuind la creșterea rezervorului de infecție în populația generală. România se situează într-o arie de prevalență intermediară, prevalența în populația generală fiind de aproximativ de 6%, riscul achiziției VHB fiind mare atât în populația generală, cât și în grupele de risc: personal medico-sanitar, politransfuzati, copii născuți din mame AgHBs pozitive, pacienții HIV pozitivi.

Se estimează că riscul de cronicizare este de 90% pentru infecția achiziționată perinatal, 20-50% pentru cea produsă între 1-5 ani și sub 5% pentru cea achiziționată la vârsta adultă.

În ultimii ani se constată o diminuare a morbidității prin VHB în SUA și în țările Europei ca rezultat al imunizării populației însă această infecție rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial.

Un studiu epidemiologic transversal pe patru categorii de populații cu risc diferit (cu risc foarte scăzut, cu risc scăzut, cu risc crescut și populația care a solicitat un control medical

pentru diverse motive) efectuat în zona subcarpatică a României (reprezentând 34% din suprafața României) pe o populație de 2851 de subiecți, studiul fiind organizat de Asociația Română pentru Studiul Ficatului (ARSF) în 2009 ne arată că seroprevalența virusurilor hepatitice este mediu ridicată: VHB – 5,59%, VHC – 4,56%; zonele geografice cu prevalența cea mai ridicată sunt Dobrogea (Medgidia) și Oltenia (Craiova). Din același studiu se constată că VHB este mai frecvent la bărbați, în grupele de vârstă peste 40 de ani, în special în decada 50-59 ani, iar VHC este mai frecvent la femei, în grupele de vârstă peste 50 ani, în special în decada 60-69 ani. La populația tânără studiată s-au înregistrat cele mai scăzute seroprevalențe datorită vaccinării pentru VHB sau a unei mai bune prevenții a transmiterii infecțiilor hepatitice.

Ca urmare dimensiunea epidemiologică a fenomenului face din hepatitele virale și patologia derivată din acestea un subiect care depășește granițele interesului științific.

Prezentul studiu este justificat prin incidența crescută a infecției cronice cu virusuri hepatice atât pe plan global, cât mai ales în Europa de Sud-Est, regiune geografică în care-i inclusă și România. Se apreciază că în lumea occidentală incidența hepatitelor cronice este în scădere, iar în țările în curs de dezvoltare și subdezvoltate trendul incidenței infecției cronice este în creștere.

Ingestia cronică și în cantitate mare de etanol declanșează agresiunea oxidativă asupra tuturor tipurilor de celule hepatice: hepatocite, celule endoteliale sinusoidale, celule hepatice stelate, celulele Kupffer și populația limfocitară hepatică, dar și activarea unor sisteme antioxidante. Metabolizarea hepatocitară a etanolului prin cele trei căi biochimice are ca rezultat producerea de specii reactive de oxigen care pot determina dezvoltarea unor procese în ficat: necroza, apoptoza, fibroza, proliferarea și regenerarea. Efectul toxic al alcoolului este demonstrat de studii epidemiologice largi.

Radicalii liberi ai oxigenului intervin în apărarea antimicrobiană, dar sunt implicați și în numeroase mecanisme patologice de producere a unor boli; SRO sunt caracterizate printr-o mare reactivitate în raport cu alte biomolecule și sunt generate la nivel celular utilizând oxigenul ca sursă majoră de energie. Stresul oxidativ rezultat prin perturbarea balanței dintre factorii oxidanți și antioxidanți este incriminat în declanșarea acestor boli hepatice, dar și în generarea de complicații ale bolii.

Incidența mare a hepatitei și cirozei hepatice induse de VHC și VHB, precum și cunoștințele actuale conform cărora în distrucția celulei hepatice intervine nu numai efectul direct citopatic al virusului și răspunsul imun, ci și stresul oxidativ instalat la nivelul celulei hepatice ne-au determinat să efectuăm acest studiu comparativ al analiților din infecțiile cronice cu virus hepatitic C și B. Prezentul studiu este justificat și de numărul mare de cazuri cu BHC alcoolică în care acțiunea hepatotoxică este manifestată direct prin metabolizii acetaldehidă și acetat și indirect prin dereglările metabolice produse.

CAPITOLUL 1

METABOLISMUL FICATULUI

Ficatul este sediul proceselor de sinteză și de degradare pentru majoritatea componentelor structurale și funcționale ale tuturor țesuturilor și organelor și este considerat drept „laboratorul central al organismului” (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

Poziția sa anatomo-funcțională are două caracteristici și anume:

- reprezintă „stația intermediară” dintre vena portă și circulația generală;
- alcătuiește un „sistem” în strânsă „interdependență cu plasma”.

Toate substanțele resorbite de intestin, pe cale circulatorie, trec prin ficat (ROȘOIU, 2002).

1. FUNCȚIILE FICATULUI ȘI BAZELE LOR MOLECULARE

Prin cele două tipuri de celule ale sale, celulele parenchimatose și celulele sistemului reticulo-histiocitar, ficatul îndeplinește complexe funcții ce pot fi grupate în trei mari categorii:

1. participarea la procesele metabolice;
2. secreția bilei;
3. detoxifierea.

Prin intervenția sa în toate procesele metabolice, ficatului îi revine menținerea homeostaziei mediului intern (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

1.1. FUNCȚIA FICATULUI ÎN METABOLISMUL INTERMEDIAR

La nivelul celulei hepatice procesele metabolice cunoscute prezintă unele particularități.

1.1.1. Metabolismul Glucidic

Rolul principal al ficatului în metabolismul glucidic constă în asigurarea glucozei sanguine.

Ficatul menține constantă glicemia, prin punerea în circulație a glucozei, eliberată din glucozo-6-fosfat, mecanism ce are loc sub acțiunea glucozo-6-fosfatazei, enzimă care se găsește în celula hepatică. Glicozo-6-fosfatul este metabolizat în ficat, după cum urmează: 55% este hidrolizat în glucoză și acid fosforic, 25% este catabolizat pe calea Embden-Meyerhoff, 18% contribuie la sinteza glicogenului hepatic, iar 2% este catabolizat pe calea șuntului hexozomonofosfat.

În ficat se găsesc cele mai importante enzime ale metabolismului glucidic:

- hexokinaza,
- glucozo-6-fosfataza,
- fosforilaza și
- UDP-glucozoglucoglicoziltransferaza (glicogensintetaza).

Activitatea acestor enzime este influențată de prezența unor hormoni, cum ar fi insulina, glucagonul și adrenalina (ȘERBAN, 2004).

- Insulina are efect imediat asupra utilizării glucozei de către țesuturile periferice, organismul fiind protejat de hipoglicemie.
- Efectul adrenalinei ar consta în activarea enzimei adenilatciclaza, care prin intermediul AMP_c transformă fosforilaza „b” inactivă în fosforilază „a” activă.

Ficatul este singurul organ ce poate asigura glicogen plecând de la acid lactic, glicerol sau alți metaboliți intermediari, provenind din lipide sau proteine. Sinteza glicogenului din compuși neglucidici se numește gluconeogeneză. Reglarea acestor procese se face în ficat pe cale neuroendocrină, prin influențarea proceselor enzimatice care intervin în glicogenoză și glicogenoliză. Reglarea sintezei și degradării glicogenului se face printr-un mecanism complex de interacții hormonale și „reacții în cascadă” (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005).

În legătură cu participarea ficatului la metabolismul glucidelor, trebuie menționată și capacitatea sa de a sintetiza heparină (anticoagulant fiziologic), precum și proteoglicani și diverse glicoproteine. (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

Importanța ficatului în homeostazia glucidică este recunoscută încă de la Claude Bernard. În pofida istoriei îndelungate a relației dintre ficat și metabolismul glucidic, problemele legate de importanța ficatului ca sediu al acțiunii insulinei, de mecanismul diabetului la cirotici, ca și de frecvența hipoglicemiei în hepatite continuă să reprezinte subiecte ale unor dezbateri recente.

Ficatul deține un loc deosebit în homeostazia glucidică, întrucât:

- a) este un organ atât al producției cât și al consumului de glucoză;
- b) este supus acțiunii insulinei din vena portă, la nivelul căreia concentrația insulinei este de 3–10 ori mai mare decât în circulația sistemică (BULIGESCU, 1999);
- c) reprezintă singurul sediu la nivelul căruia glucagonul intervine în mecanismul glicoreglării;
- d) hexozele absorbite intestinal ajung la ficat înainte de a fi eliberate țesuturilor muscular și adipos.

Drept consecință a acestor particularități unice, ficatul reprezintă un organ esențial în reglarea homeostaziei glicemice, mai ales în stare de post, dar și în timpul alimentației.

Majoritatea țesuturilor extrahepatice nu conțin glucozo-6-fosfatază și de aceea nu sunt capabile să furnizeze glucoza sângelui. Dintre țesuturile extrahepatice, numai rinichiul furnizează sângelui 4-13% din debitul hepatic de glucoză. Ficatul deține un rol de prim ordin în reglarea glicemiei: când concentrația glucozei în vena portă este mare, ficatul fixează glucoza, iar când concentrația este mică o eliberează din depozite. Atât timp cât nivelul glicemiei oscilează în jur de 150 mg% există o balanță între glucoza intrată și cea excretată de ficat. Majoritatea modificărilor în balanța glucozei hepatice sunt insulinodependente. Ficatul diabeticului nu este capabil să depoziteze glucoza. Membrana hepatocitului este permeabilă pentru glucoză în ambele sensuri. Odată intrată în hepatocit, glucoza este fosforilată sub influența glucokinazei, formând glucozo-6-fosfatul, placa turnantă a metabolismului glucidic. Concentrația în glucokinază este dependentă de nivelul glicemiei.

Hidroliza glucozo-6-fosfatului este catalizată de glucozo-6-fosfatază, enzima care controlează cantitatea de glucoză eliberată de ficat. Reducerea activității enzimei la 50% din valoarea normală provoacă hipoglicemie și comă. Corticoizii determină, dimpotrivă, creșterea activității enzimei. Absența congenitală a glucozo-6-fosfatazei produce încărcarea cu glicogen a ficatului (boala von Gierke).

În mod normal, ficatul conține glicogen în proporție de 5-8% din greutatea sa, în cantitate absolută aproximativ 65 g/ 1 kg ficat.

Deoarece capacitatea ficatului de a stoca glicogen este limitată (aproximativ 70 g), iar consumul de glucoză se produce cu o intensitate constantă (150 g/zi), depozitele hepatice de glicogen se consumă după 24 - 48 de ore de post total. În starea de post, ca răspuns la hipoinsulinemie și hiper glucagonemie, ficatul contribuie la homeostazia glucozei prin

glicogenoliză și gluconeogeneză. Menținerea nivelului glucozei sanguine prin gluconeogeneză este reglată prin catabolismul proteinelor musculare, eliberându-se aminoacizii necesari, în special alanina. În gluconeogeneză se utilizează unități de 3 atomi de carbon de la aminoacizii proteinelor musculare.

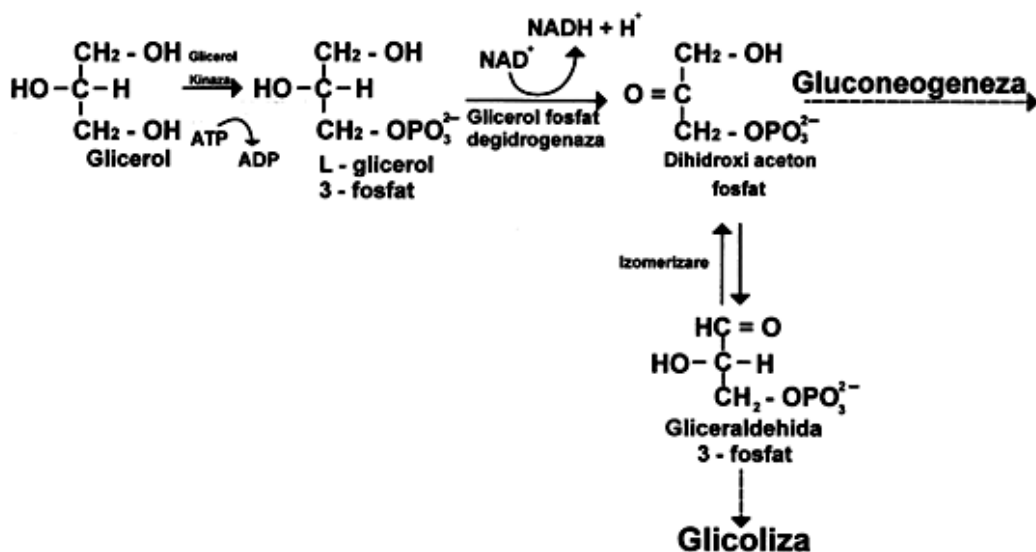
Postprandial, în mod complementar, ficatul îndreaptă alanina și aminoacizii cu lanț ramificat spre mușchi, unde sunt încorporați în proteinele musculare. Aceste căi reciproce formează o navetă glucoză-alanină, care este modulată de schimbarea concentrației hormonilor menționați. În perioada postprandială are loc sinteza glicogenului și a acizilor grași (ROȘOIU, 2002). Glucoza care depășește necesitățile saturării depozitelor ficatului în glicogen este convertită în special în acizi grași, care sunt depozitați în adipocite.

Glicogenul reprezintă forma de depozitare a glucozei în ficat. Concentrația glicogenului hepatic diminuează progresiv în cursul postului și al inaniției, al exercițiilor musculare prelungite și în timpul frigului. Concentrația glicogenului hepatic variază între 5% în timpul alimentației până la sub 0,1% în perioadele de post. În perioadele de post ficatul scindează glicogenul în glucoză, care este apoi eliberată în circulația sistemică. Ficatul este principalul furnizor de glucoză pentru sistemul nervos central și pentru eritrocite în perioadele postprandiale. După 1-2 zile de post, depozitele de glicogen hepatic sunt epuizate și ficatul începe să sintetizeze glucoza din aminoacizi (gluconeogeneză). Ficatul oxidează acizii grași în corpi cetonici, aceștia din urmă putând fi utilizați de sistemul nervos central ca o sursă de energie alternativă (DOROFTEIU, 2002).

Captarea glucozei de către hepatocit are loc prin procesul de difuziune facilitată și anume, prin mecanismul de transport stereospecific. La intrarea în hepatocit glucoza este fosforilată în glucozo-6-fosfat de către glucokinază, izoenzima hepatică din familia hexokinazelor (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005). Glucokinaza, în comparație cu celelalte hexokinaze, are o afinitate de 10.000 ori mai redusă față de glucoză (DINU și col., 1996). Rata fosforilării glucozei și în speță a captării acesteia de către hepatocit este în parte determinată de concentrația glucozei în sângele portal. Activitatea glucokinazei hepatice este stimulată de către aportul alimentar de glucoză și de insulinemie.

După absorbția glucidelor se constată creșterea sintezei hepatice de proteine și lipide. Practic, sinteza glicogenului nu se face decât din hexoze și în special din glucoză și fructoză. Acidul lactic în exces este utilizat de ficat, pentru a-și reconstitui în parte rezervele de glicogen. Aceasta este o cale importantă pentru îndepărtarea lactaților din sânge. Producția de lactat este continuă și rezultă din metabolismul țesuturilor aerobe (eritrocit, medulara renală) și din contracția musculară. Dacă gluconeogeneza este deficitară, în condițiile unei boli de ficat, proporția lactatului din ficat se reduce, iar concentrația lui în sânge crește, producând acidoza lactică (GÂRBAN, 1999). Perfuzarea ficatului cu soluții de proteine antrenează formarea de glicogen în măsura în care aceste proteine conțin aminoacizi glucoformatori (alanina, serina, prolina, ornitina, arginina, valina, acid aspartic, acid glutamic, acid hidroxiglutamic). Proteinele alimentare obișnuite au randament în glicogenogeneză de 50%. Perfuzia ficatului cu unii acizi grași duce de asemenea la creșterea concentrației glicogenului hepatic. Această sursă de glicogen capătă importanță în condițiile unei diete sărace în glucide și în proteine (HĂULICĂ, 2000).

Glicerolul în mod special poate fi transformat rapid în glucoză și în glicogen, conform schemei 1.



Schema 1 - Utilizarea de către ficat a glicerolului rezultat din lipoliză

Țesuturile, în special creierul și mușchii, consumă glucoză în mod permanent. Aceasta este furnizată de sânge, motiv pentru care glicemia tinde să scadă. Pentru menținerea unei glicemii normale, în special în perioadele de post, este necesar un aport constant de glucoză, pentru a compensa consumurile tisulare. În afara ficatului numai rinichiul mai este capabil să furnizeze glucoza, dar în cantitate redusă.

Glucidele ingerate practic dispar din sânge la două ore după prânz, astfel încât timp de 18 ore pe zi îi revine ficatului sarcina să furnizeze glucoza necesară din glicogenul depozitat. Ficatul depozitează 75 g glicogen (DOROFTEIU, 2002). Din acesta, furnizează 3 mg glucoza/kg corp/min., adică 12 g/oră. Această cantitate nu asigură decât un sfert din necesarul din timpul nopții. Din aceasta reiese valoarea conversiunii aminoacizilor și a lipidelor în glicogen.

Reglarea metabolismului glicogenului se face prin intermediul glicogenosintetazei și glicogen-fosforilazei, enzimele limită în sinteza și degradarea glicogenului. Activitatea acestor enzime este controlată de AMP_c. Forma activă a glicogen-sintetazei b, iar forma activă a glicogen -fosforilazei este o formă fosforilată a fosfatazei b inactive. Fosforilaza b-kinaza se prezintă sub 2 forme: o formă fosforilată activă și o formă defosforilată activă numai în prezența calciului.

Secvența reacțiilor implicate în conversiunea glucozei în piruvat și lactat este realizată în cadrul ciclului Embden-Meyerhof prezentată în schema 2.

După golirea depozitelor hepatocitare de glicogen, ficatul este capabil să producă mai mult de 240 g glucoză/zi. Rata gluconeogenezei este controlată de nivelul piruvat-coenzimei A, care acționează ca un modulator alosteric (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005). Glucagonul și glucosteroizii induc producția celulară a enzimei, în timp ce insulina o deprimă. Epinefrina stimulează gluconeogeneza.

Modulatorii principali ai homeostaziei glucozei sunt glucagonul, insulina și glucoza ea însăși. În timpul postului nivelul glucagonului crește. Atât glucagonul, cât și agenții β-adrenergici stimulează adenilat-fosforilaza și glucozo-2,6-bifosfataza și din contră, inhibă glicogensintetaza, 6-fosfofructokinaza II, piruvat kinaza și acetil coenzima A-carboxilaza. Substanțele α-adrenergice, ca vasopresina, angiotensina II activează fosforilat-kinaza printr-un mecanism independent de AMP_c (MONLE și col., 1987).

Intervenția ficatului în homeostazia glucidică este diferită în starea postabsorbțivă și în starea de alimentație. Prin stare postabsorbțivă înțelegem perioada din timpul postului de

noapte, care precede ingestia micului dejun. În această perioadă, concentrațiile hormonilor (insulina, glucagon), ca și a substraturilor (glucoza, aminoacizi, acizi grași), care au fost modificate prin ingestia prânzurilor în ziua precedentă, revin la nivelul de bază. Astfel, după postul de noapte, insulina revine la nivelul bazal (10-20 mg/ml), având drept consecință oprirea fixării de glucoză la nivelul țesuturilor insulino-dependente (musculatură în repaus, tesutul adipos, ficatul). Fixarea glucozei continuă la nivelul țesuturilor insulinoindependente (creier, elemente figurate, medulara rinichiului) cu un nivel de 2-3 mg/kg corp/minut. Menținerea homeostaziei glicemiei în aceste condiții este asigurată de către eliberarea glucozei din ficat în proporțiile necesare, cu ajutorul glicogenolizei și gluconeogenezei. Glicogenoliza participă în proporție de 70-75%, restul revenindu-i gluconeogenezei. Factorul esențial în stimularea glicogenolizei hepatice și în mobilizarea aminoacizilor precursori, ca și a acizilor grași producători de energie, este reprezentat de scăderea insulinemiei (GREABU, 1997). Scăderea glicemiei în starea postabsorbtivă inhibă secreția de glucagon, demonstrând că secreția de glucagon intervine în menținerea homeostaziei glucidice în această perioadă (MORTIMORE și col., 1987, MOSELEY, 1993). Rezultă deci, că în stare de post, ficatul contribuie la homeostazia glicemiei prin intermediul procesului de glicogenoliză și gluconeogeneză, ca răspuns la hipoinsulinemie și hiperglucagonemie (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

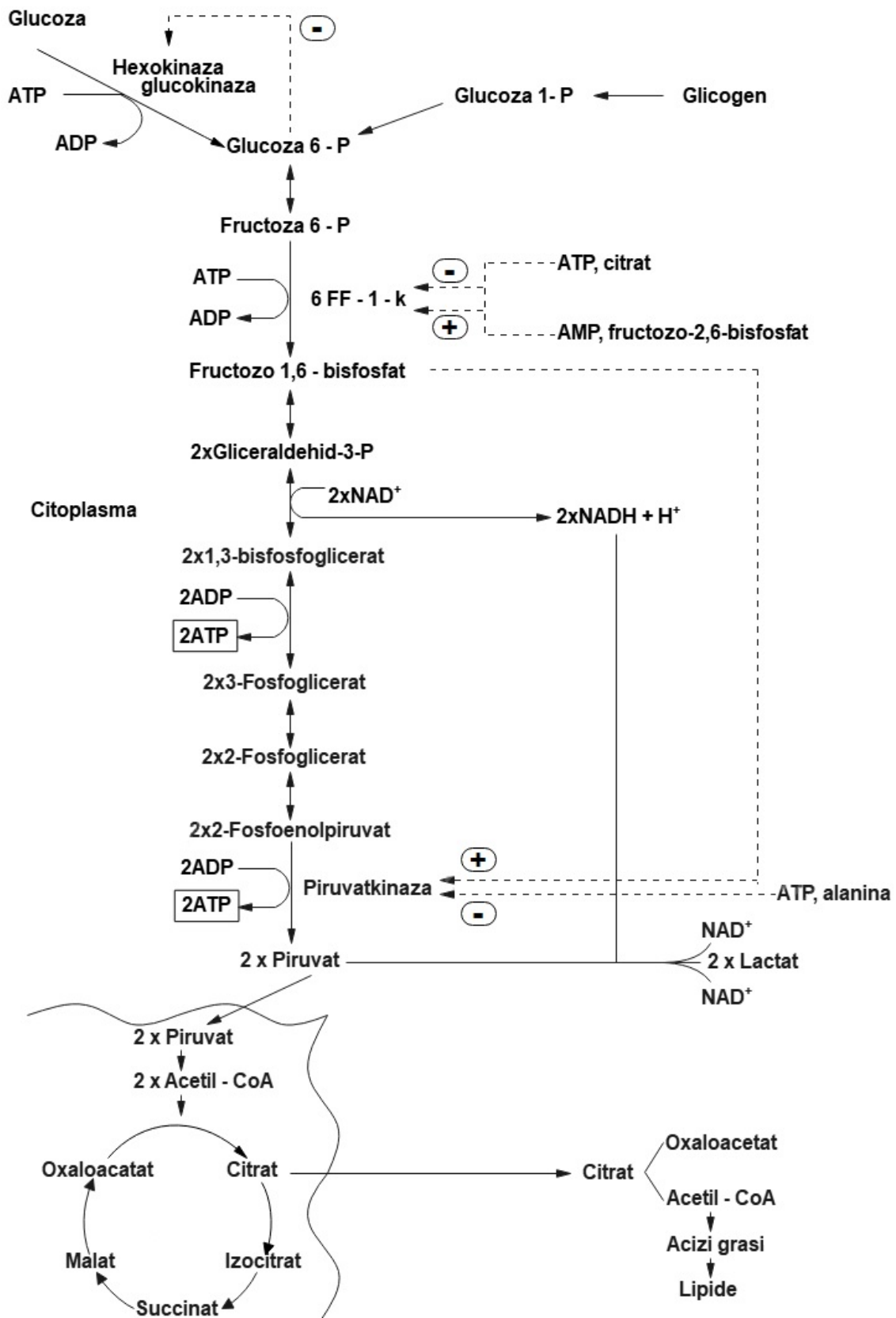
Ficatul deține rol nu mai puțin important și în menținerea homeostaziei glicemiei în timpul alimentației. La trei ore după încărcarea orală cu glucoză, mai puțin de 5% este reținută în special de glucoză, restul fiind metabolizată de țesuturi, 15% este utilizată de țesuturile adipos și muscular pe calea insulino-independentă, 25% scapă din patul splanhnic și este utilizată pentru necesitățile creierului și ale altor țesuturi insulinoindependente. Întrucât, în caz contrar, aceste țesuturi ar fi fost dependente de glicogenoliză hepatică, proporția de glucoză utilizată de ele poate fi definită ca economisitoare de glicogen. Restul de 55-60% din glucoza ingerată este captată de ficat și utilizată pentru sinteza glicogenului, formarea trigliceridelor și, într-o mai mică proporție, pentru glicogenoliză.

Rolul ficatului în homeostazia glucozei este determinant pentru amplitudinea și forma curbei de toleranță la glucoză, ca și drept țintă responsabilă de modificările induse de glucoză în metabolizarea lactatului, piruvatului și alaninei. Gluconeogeneza este inhibată pe cale insulinică, împiedicându-se captarea hepatică a precursorilor glucozei (lactat, piruvat, glicerol, aminoacizi glicogenici, în special alanina).

Reglarea balanței glucidice de către ficat este coordonată și pe cale hormonală (ROȘOIU, 2002). Astfel, la două ore după administrarea cortizonului se mărește concentrația glicogenului hepatic și a glucozei sanguine. Activitatea fosforilazică apare crescută tardiv, la 12 ore după administrarea cortizonului. Creșterea glicogenezei sub influența cortizonicelor este condiționată de prezența insulinei. Creșterea glicemiei s-ar explica prin scăderea utilizării extrahepatice și nu prin creșterea glicogenolizei hepatice.

Balanța hepatică a glucozei este controlată de insulină. Spre deosebire de efectele prompte ale insulinei asupra țesuturilor periferice, asupra metabolismului glucidic din ficat acționează retardat și gradual. Insulina stimulează glucokinaza, inhibă glucozo-6-fosfataza, crește sinteza de glicogen și diminuează glicogenoliza. Efectul său hepatic întârziat poate proteja organismul de hipoglicemie, după un pranz concentrat în glucide.

La nivelul ficatului este secretată insulinaza, o enzimă sau un grup de enzime care inactivează insulina. Ele acționează prin mecanism proteolitic sau reductiv, ultimul interesând glutatationul (FORSANDER, 1991, COCĂRLĂ și GOȚIA, 1998). În ciroza hepatică, insulina este inhibată de albumină, de acizii grași liberi și de către anticorpii elaborați de ficat.



Schema 2 - Glicoliza (reacții și reglarea procesului)

Rolul important al ficatului în menținerea echilibrului glucidic ne îndreptățește să ne așteptăm ca bolile hepatice severe să interfereze cu mecanismele de producere a glucozei (glicogenoliza, gluconeogeneza) sau de utilizare a acesteia (sinteza glicogenului, sinteza trigliceridelor etc), producând fie hipoglicemie, fie intoleranță la glucoză sau hiperglicemie. În general, hipoglicemia este observată în hepatitele acute, iar hiperglicemia în ciroze (BULIGESCU, 1999).

Hipoglicemia spontană în evoluția unei hepatite acute este o complicație neobișnuită survenind ca un eveniment terminal în 10% din cazuri. FELIG și col. citat în OSMUNDTSEN și col., 1980, au observat la 50% dintre cazurile de hepatită acută virotică un nivel al glicemiei sub 60 mg%. Nivelul glicemiei nu se corelează nici cu extinderea necrozelor hepatice și nici cu severitatea explorărilor funcționale, hipoglicemia putând să apară în absența unei evoluții grave a bolii. Cu toate acestea, hipoglicemia severă, care impune un tratament de urgență cu glucoză, este apanajul necrozei hepatice masive. În aceste cazuri, nu poate fi incriminată creșterea insulinei, întrucât și nivelul acesteia apare scăzut (BULIGESCU, 1999). Reducerea producției hepatice de glucoză se datorește alterării masei hepatocitare, evocate de reducerea depozitelor glicogenului hepatic și de faptul că scăderea glucozei răspunde la glucagon. În patogenia acestei hipoglicemii de tip hiperinsulinemic mai intervine și alterarea funcției hepatice de degradare a insulinei. Se apreciază că în mod normal 40-55% din insulina normal elaborată este distrusă printr-o singură trecere prin ficat (HĂULICĂ, 2000). Aceasta înseamnă că 75% din insulina secretată endogen este eliminată de ficat, restul fiind distrusă în rinichi și alte sedii extrahepatice. Deși anomalia mai frecventă a homeostaziei glucidice în hepatite este hipoglicemia, rareori se poate întâlni și intoleranța față de glucoză. Diabetul zaharat survine în mod excepțional în evoluția hepatitei acute virotice.

La cirofici, cu toate că în perioada de post debitul hepatic de glucoză este redus, glicemia păstrează valori normale și uneori crescute, incidența diabetului fiind mai mare la cirofici.

Anomalia cea mai frecventă în homeostazia glucidică la cirofici este intoleranța la glucoză. Incidența asocierii diabet zaharat-ciroză hepatică, variază între 12 și 30%. Perturbarea modică a toleranței la glucoză a fost observată la 80% dintre cirofici.

Mecanismele implicate în „diabetul hepatogen” sunt:

- a) creșterea insulinei circulante;
- b) insensibilitatea la insulina exogenă (RADZIALOWSKI, 1993). Se apreciază că rezistența la insulină, mai degrabă decât deficitul de insulină, este responsabilă de intoleranța la glucoză a ciroficului;
- c) valori crescute ale hormonului somatotrop. Secreția hormonului somatotrop pare nemodificată, nivelul lui crescut fiind explicat de reducerea turnover-ului;
- d) creșterea glucagonemiei. Aceasta se datorește mai degrabă secreției excesive decât reducerii metabolizării. Afirmatia de mai sus este în concordanță cu gradientul normal al glucagonului din sângele periferic și cel portal și extracția hepatică scăzută a acestuia (BULIGESCU, 1999);
- e) lezarea masei hepatocitare; cu toate că în perioadele de post, debitul hepatic de glucoză este redus la cirofici, glicemia păstrează valori normale. Hipoglicemia este neobișnuită la cirofici, apariția ei fiind asociată cu postul și cu abuzul de alcool. Alcoolul inhibă gluconeogeneza prin reducerea încorporării în glucoză atât a lactatului cât și a alaninei. Numai bolnavii ale căror depozite de glicogen au fost epuizate și din această cauză depind de producerea glucozei hepatice prin gluconeogeneza sunt candidați să dezvolte hipoglicemie.

Scăderea glicogenului hepatic în ciroze s-ar datora reducerii masei celulare prin distrucții parenchimotoase mai degrabă decât descreșterii concentrației de glicogen în fiecare

celulă. Concentrația glicogenului în hepatocit la cirofici nu este mai mică decât la normali. Glicogenoliza provocată cu adrenalina sau glucagon este mai mică decât la normali.

La cirofici se mai observă reducerea precursorilor glucozei: galactoza este metabolizată în glucoză mai încet decât la normali, iar dispariția fructozei din circulație se face de asemenea mai lent. Aceeași întârziere afectează și căile de neoglicogenează protidică sau lipidică (HĂULICĂ, 2000).

1.1.2. Metabolismul Lipidic

Ficatul este sediul de degradare și de sinteză cel mai important al lipidelor (GREABU, 1997). Importanța rolului pe care ficatul îl joacă în metabolismul lipidic este subliniat și de frecvența steatozei hepatice în tabloul anatomo-clinic al afecțiunilor hepatice (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

În procesele de transport, depozitare și eliberare de lipide, un rol important îl au factorii lipotropi: colina, metionina, inozitolul și vitamina B₁₂ (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005).

1. Ficatul are rolul de a prelua lipidele alimentare în principal a trigliceridelor, sub formă de chilomicroni, a acizilor grași cu un număr mijlociu de atomi de carbon în catenă.
2. Ficatul are rolul de a capta acizii grași proveniți din lipidele țesutului adipos și vehiculați de albumina serică spre ficat.
3. Ficatul are rolul de a sintetiza acizii grași, având drept sursă primordială diversii metaboliți intermediari glucidici, în special, triofofosfații metabolizați, mai departe în acetil-CoA.
4. Acizii grași sintetizați în ficat sunt utilizați pentru formarea de trigliceride, pe care hepatocitul le încorporează în pre-β-lipoproteine (VLDL) (PETER și MAYES, 1990).
5. Ficatul conține o cantitate apreciabilă de lipide neutre (3,5% g) cu un conținut mare de acizi grași nesaturați (dar cu o singură dublă legătură), țesutul hepatic având capacitatea de a selecționa acizii grași nesaturați și de a dehidrogena acizii grași saturați, printr-un proces enzimatic (sub acțiunea unei acidgrasdehidrogenaze). Această enzimă are proprietatea de a dehidrogena o singură legătură -CH₂-CH₂-, formând un acid gras cu o singură legătură dublă -CH=CH- în catenă. Acizii grași cu mai multe duble legături, precum acidul linoleic, linolenic și arahidonic, nu pot fi sintetizați de către ficat și trebuie procurati obligatoriu prin hrana de origine vegetală. Aceștia sunt considerați acizi grași esențiali (AGE) sau vitamine „F” (ROȘOIU și VERMAN, 2008) (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005).
6. Ficatul, împreună cu mușchiul și țesutul adipos este implicat în ciclul glucoză-acizi grași, a cărui importanță biologică ține de faptul că excesul de glucoză favorizează sinteza de trigliceride și inhibă eliberarea acizilor grași, în timp ce în lipsă de glucoză procesul se petrece invers.
7. Ficatul este și sediul de formare a corpurilor cetonice (Cetogeneza) (ROȘOIU, 2002). Din β-oxidarea acizilor grași rezultă acetil-CoA, care se oxidează mai departe în Ciclul Krebs. Intrarea acetil-CoA în Ciclul Krebs este în funcție de disponibilitatea în acid oxalilacetic și citratsintetază.

În condițiile în care cantitatea de acetil-CoA formată depășește capacitatea oxidativă a ficatului, două molecule de acetil-CoA se condensează la acetoacetyl-CoA, care în parte se reduce la acid β-hidroxiipropionic, iar o parte se decarboxilează la acetonă. Acești trei corpi cetonici trec în circulație, fiind repartizați la nivelul diferitelor țesuturi, unde, în condiții fiziologice sunt oxidați rapid la CO₂ și H₂O.

Acidul acetylacetic este metabolitul care rezultă din catabolizarea β-oxidativă a tuturor acizilor grași. Din acidul acetyl-acetic se formează în organism ceilalți corpi cetonici conform schemei 3.

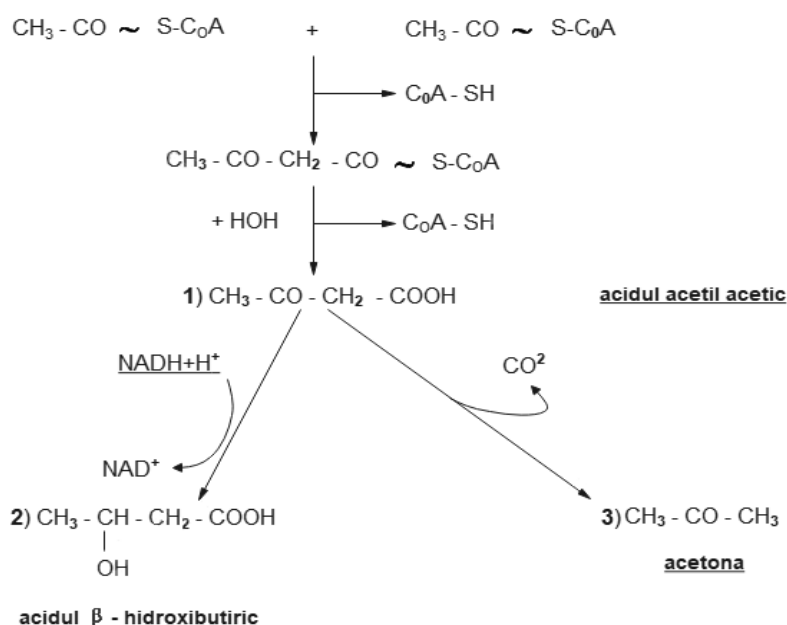
În condiții normale, corpii cetonici produși în ficat (cetogeneza), sunt degradați rapid până la CO_2 și H_2O fiind utilizați ca sursă de energie de către țesuturi extrahepatice (miocard, mușchi scheletici, rinichi), și numai o mică parte sunt eliminați pulmonar (acetona) și urinar (cetonurie).

Corpii cetonici produși în cantități peste limitele normale sunt substanțe toxice.

Creșterea concentrației corpurilor cetonice în organism determină starea patologică denumită cetoză.

Cetoza se manifestă prin:

- cetonemie
- cetonurie
- miros de acetonă a aerului expirat (corpuri cetonice se elimină prin urină și plămâni)
- acidoză (scăderea pH-ului sanguin), întrucât corpii cetonici au caracter acid scăderea rezervei alcaline a sângelui, întrucât eliminarea corpurilor cetonice se face sub formă de săruri alcaline de Na^+ și de K^+ , iar eliminarea lor în cantități mari și timp îndelungat duce la pierderea ionilor de sodiu și potasiu.

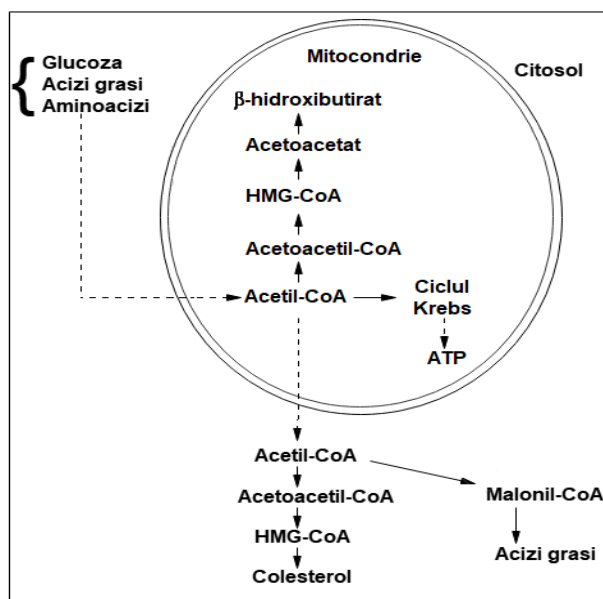


Schema 3 - Formarea corpurilor cetonice în ficat, în condiții fiziologice (Cetogeneza)

Cauzele cetozei:

- Insuficiența aportului alimentar de glucide. Lipsa de glucide duce la utilizarea incompletă a corpurilor cetonice și deci la apariția cetozei.
- a) Utilizarea excesivă a lipidelor și proteinelor endogene în scopul compensării necesarului de glucide duce, de asemenea, la cetoză. Ca substanțe cu rol cetogen sunt acizii grași și unii aminoacizi (leucina, fenilalanina și tirozina) numiți aminoacizi cetogeni. Substanțe anticetogene care previn formarea de corpi cetonici sunt glucidele, glicerolul și majoritatea aminoacizilor precum: glicocol, serină, alanină, cisteină, acidul aspartic, acidul glutamic etc.

În schema 4 este prezentată relația corpurilor cetonice cu metabolismul lipidelor, hidraților de carbon și aminoacizilor din hepatocit.



Schema 4 - Relația corpi cetonici, metabolism lipide, hidrați de carbon, aminoacizi în hepatocit (după MOHORA, 2002).

- Diabet zaharat și inaniție, caz în care este scăzută atât oxidarea acetil - Coenzimei A prin intermediul ciclului Krebs cât și sinteza acizilor grași.
- Starea de acidoză, produsă de unii acizi organici, aflați în exces în alimentele impropriu conservate (alterate).
- Vomismențele intense asociate cu sarcina.
- Stările febrile.
- Starea de cetoză este frecventă și la femeile care alăptează, la care se creează un deficit de glucoză (care este mobilizată masiv pentru biosinteza lactozei în glanda mamară). Deficitul glucozei antrenează o degradare mai accentuată a acizilor grași prin β -oxidare; rezultă astfel acetil-Coenzima A în concentrații mai mari care generează formarea de corpi cetonici (MOHORA, 2002).

Mecanismul de reglare al cetogenezei are loc în felul următor:

- a) Deficitul de glucoză absolut (inaniție) sau relativ (diabet) perturbă echilibrul dintre procesul de sinteză al triacilglicerolilor în țesutul adipos (lipogeneză) și hidroliza acestora (lipoliză) cu punerea în circulație de cantități crescute de acizi grași liberi care ajung la ficat unde sunt activați la acil-CoA.

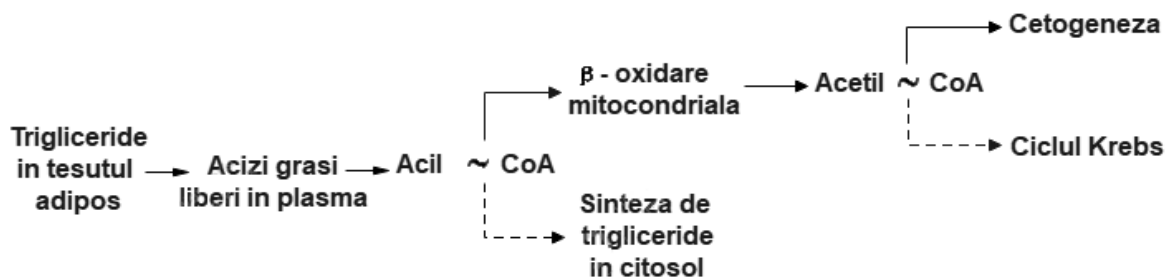
Calea cetogenezei are un prim punct de reglare la nivelul distribuției acil-CoA spre β -oxidare (după transfer în mitocondrii, via acil-carnitină) sau spre sinteză de triacilgliceroli în citosol.

Malonil-CoA, inhibă transferul radicalilor acil în mitocondrii și blochează β -oxidarea. În condiții normale la cetogeneză, concentrația malonil-CoA este mică (din lipsă de citrat activator al acetil-CoA carboxilazei) fiind astfel favorizată β -oxidarea acil-CoA la acetil-CoA.

- b) Al doilea punct de control al cetogenezei este situat la răscrucea care dirijează acetil-CoA spre sinteză de acetoacetat sau spre oxidare în ciclul Krebs (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

Amorsarea ciclului Krebs are loc prin sinteză de citrat din acetil-CoA și oxalilacetat. Disponibilitățile de oxaloacetat (care se formează din glucoză) stabilesc balanța dintre cetogeneză și oxidarea mitocondrială.

În absența glucozei, oxaloacetatul este deficitar și este favorizată cetogeneza (Schema 5).



Schema 5 - Reglarea cetogenezei

În diabetul netratat, cetogeneza este exacerbată, cetonemia poate atinge valori ridicate, fiind astfel depășită capacitatea țesuturilor extrahepatice de a cataboliza corpii cetonici (la cetonemii de aproximativ 70 mg/ml). În aceste condiții apare cetonuria (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005).

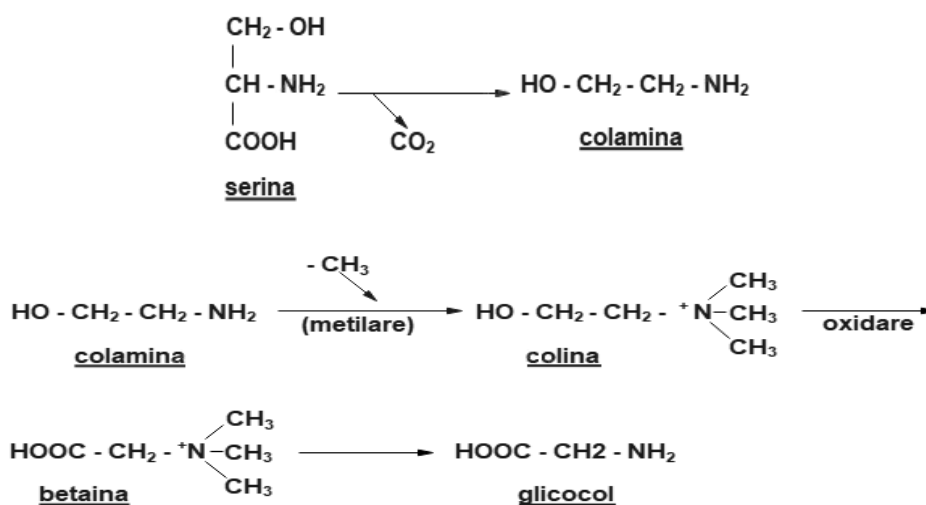
Acidul acetilacetic și acidul β-hidroxiubutiric sunt eliminați sub formă de săruri alcaline de Na⁺ sau K⁺, care consumă astfel din rezerva alcalină a organismului, conducând la acidoză. Totodată, sărurile alcaline ale corpiilor cetonici, fiind substanțe osmotice active, antrenează și pierderi mari de apă (poliurie) care duc la deshidratarea organismului.

Prevenirea cetozei se realizează prin așa numitele substanțe cetolitice, reprezentate de:

- substraturi ale ciclului Krebs,
- aminoacizi glucoformatori (gluconeogeneza),
- acizi grași cu număr impar de atomi de carbon, care prin degradare dau naștere la propionil-CoA, convertibil la succinil-CoA și nu la acetyl-CoA, generatoare de corpi cetonici (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

8. Ficatul intervine și în sinteza fosfolipidelor pe care le transmite plasmei sanguine și realizează în același timp și degradarea fosfolipidelor plasmatică (care în exclusivitate sunt de origine hepatică). Toate organele pot realiza biosinteza fosfolipidelor proprii, însă ficatul este singurul organ ce le poate transmite în plasmă (SHUMM, 1995).

Biosinteza fosfolipidelor presupune însă etape anterioare, în care sunt produse componentele structurale ale acestor molecule complexe (glicerol sau sfinгоzină, acizi grași, alcooli cu N: colamină, colină, serină și fără N: inozitol; acidul fosforic fiind preluat, după hidroliză, din fosfații existenți în celulă). Astfel, se produce sinteza colaminei din serină, și a glicocolului și colinei din colamină, printr-un proces de metilare.



Sursa principală a grupărilor $-CH_3$ este metionina, sub forma sa de metionină activă, „S adenzin-metionină”, în procesele de biosinteză participând derivații citidinfosfatului (coenzime): CDP- diglicerid, CDP-colină, CDP-etanolamină. Totodată, ficatul conține o glicerol-kinază deosebit de activă, fiind țesutul care deține rolul principal în utilizarea metabolică a glicerolului (ROȘOIU și ȘERBAN, 2005).

9. Ficatul dirijează și metabolismul colesterolului: biosinteza, esterificarea și transformarea sa în acizi biliari. Biosinteza colesterolului are loc în toate țesuturile (cu excepția țesutului nervos), dar este deosebit de activă la nivelul ficatului. Colesterolul sanguin provine din colesterolul sintetizat în ficat (colesterol endogen) dar și din alimentație (colesterol exogen).

Ficatul intervine activ în procesele de biosinteză, degradare, depozitare și excreție a colesterolului sanguin.

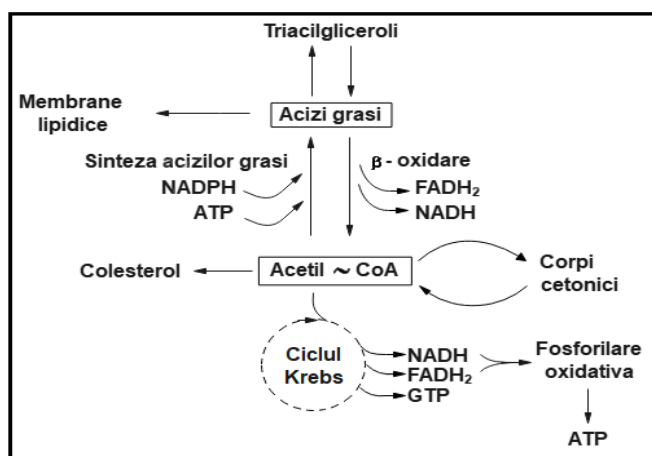
În condiții fiziologice, între colesterolul hepatic și cel sanguin există un echilibru dinamic, nivelul colesterolului sanguin fiind dependent de factorii care influențează biosinteza sa în țesutul hepatic care intervine în reglarea colesterolemiei, proces în care sunt implicate sinteza, depozitarea, degradarea (catabolizarea) și excreția colesterolului sanguin.

Colesterolul este excretat în bilă și prin intermediul acesteia în intestin, unde enzimele bacteriene îl transformă în coprostanol, care se elimină ca atare prin fecale.

- Ficatul are și rolul de a forma complexe numite cenapse, între colesterol și fosfolipide sau proteine (ROȘOIU și VERMAN., 2008).

Ficatul deține un rol major în metabolismul lipidelor, participând la unele reacții cheie în sinteza și metabolismul acizilor grași, în metabolismul colesterolului și al altor steroli. El reprezintă sursa esențială de fosfolipide, lipoproteine și corpi cetonici, formați din acizi grași.

În schema 6 este reprezentat schematic metabolismul lipidic (MOHORA, 2002).



Schema 6 - Reprezentare schematică a metabolismului lipidic.

Chilomicronii bogați în trigliceride, absorbiți din intestine, sunt în mare parte preluați de către ficat, unde trigliceridele sunt rapid hidrolizate. Acizii grași liberi, sursa majoră de energie, pot fi eliberați în sânge, reesterificați pentru a forma noi trigliceride și fosfolipide, sau sunt metabolizați în celula hepatică prin intermediul ciclului Krebs (ROȘOIU și VERMAN, 2008).

În schema 7 sunt prezentate interrelațiile metabolice între țesutul adipos, ficat și țesuturile extrahepatice.

Pool-ul hepatic al acizilor grași liberi (AGL) provine din acizii grași cu lanțuri scurte, aduși de circulația portală și din acizii grași liberi sintetizați în ficat. Când aportul nutrițional

este insuficient, AGL sunt furnizați ficatului din lipoliza depozitelor de grăsimi (TRAPP, 1997). Mobilizarea grăsimilor din depozite este în parte controlată de axul hipofizo-suprarenal.

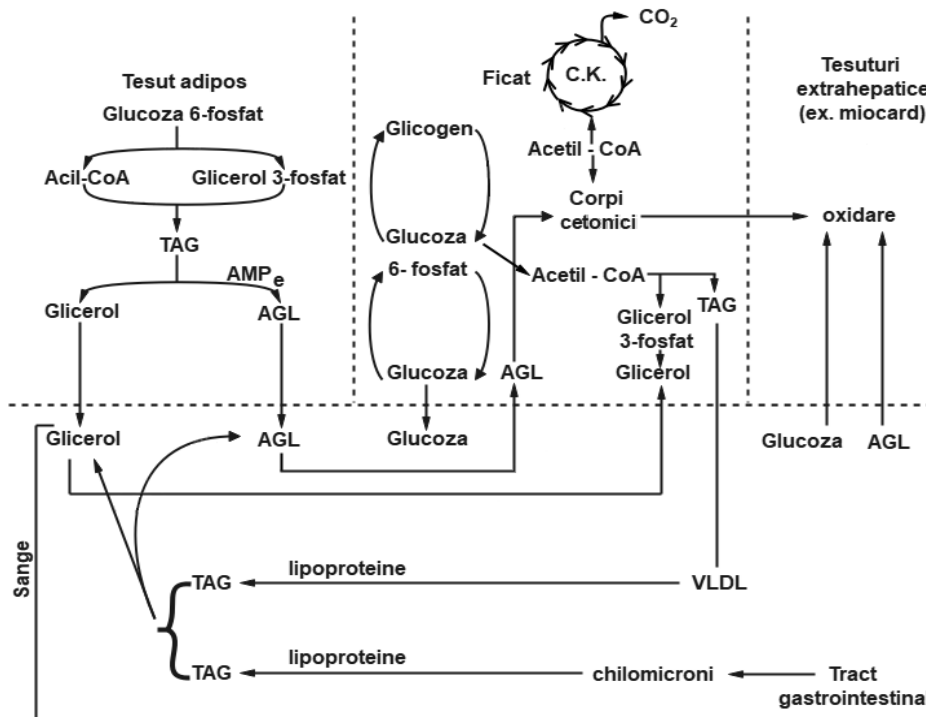
Concentrația lipidelor în ficat este direct proporțională cu aportul lor nutrițional. Între concentrația lipidelor în ficat și în ser nu există corelație (BULIGESCU, 1999). Starvația are aceeași influență asupra grăsimilor hepatice ca și asupra depozitelor de grăsimi. Postul sever suprimă capacitatea ficatului de a forma acizi grași din acetat.

Constituentul lipidic cel mai important al ficatului este reprezentat de fosfolipide. Ficatul normal conține 12-14 g fosfolipide la 100 g țesut. Sinteza lor se face rapid, utilizând o mare parte dintre acizii grași care ajung la ficat. Formarea fosfolipidelor reprezintă o cale importantă pentru utilizarea aportului de grăsimi din alimentație. Ficatul preia rapid fosfolipidele din circulație, le stochează și le eliberează progresiv pentru necesitățile altor organe.

Enzimele active în sinteza fosfolipidelor se găsesc în fracțiunea microzomală a hepatocitului. Se știe că fosfolipidele sunt constituenți esențiali ai membranei celulare, ai nucleului și ai organitelor celulare (DOWHAN, 1997). Din conținutul celular în fosfolipide, jumătate este reprezentat de lecitine. Fosfolipidele dețin un rol important în fosforilarea oxidativă, în coagularea sanguină, în sinteza proteinelor și în transportul sanguin al lipidelor.

Sinteza și catabolismul grăsimilor sunt mediate de sisteme enzimatice diferite, cu localizări intracelulare diferite. În mitocondrii se efectuează sinteza acizilor grași cu lanțuri scurte pornind de la condensarea acetil-CoA în acetoacetyl-CoA (DINU și col., 1996).

Acizii grași cu lanțuri lungi sunt sintetizați în afara sistemului mitocondrial, având drept cofactori obligatorii: ATP, CO₂, Mn, TPNH. Carențele sau alterarea acestora afectează sinteza acizilor grași cu lanțuri lungi. După TURLEY și DIETSCHY (1981) scăderea lipogenezei în ficatul șoarecilor ținută la post s-ar datora blocării în sinteza malonil-CoA, care acționează ca o verigă intermediară și reacționează cu alte molecule de CoA în sinteza unor acizi grași cu lanțuri lungi ca acizii lauric, miristic, palmitic și stearic.



Schema 7 - Interrelații metabolice între țesutul adipos, ficat și țesuturile extrahepatice.
Prescurtări: AGL = acizi grași liberi; TAG = triacilgliceroli

În diversele etape ale metabolismului lipidic, ficatul are un rol important în sinteza acizilor grași din glucide și aminoacizi, în producerea corpilor cetonicici în timpul oxidării acizilor grași, în pregătirea lipidelor pentru transport și în sinteza colesterolului.

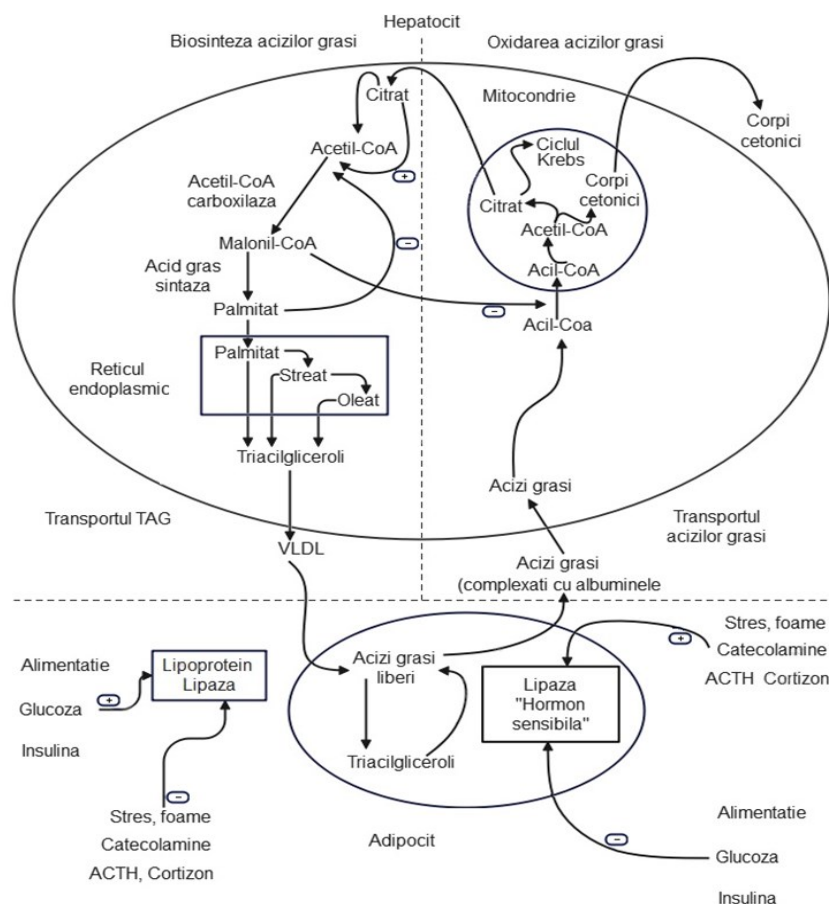
Ficatul deține rol central în reglarea metabolismului lipidic în interrelație cu metabolismul glucidic, exemplu de integrare a celor două mecanisme (BULIGESCU, 1999). În condițiile în care utilizarea glucozei nu poate fi susținută de o absorbție corespunzătoare a acesteia sau de scindarea glicogenului hepatic, sunt mobilizate depozitele de grăsimi din țesutul adipos. Aceste depozite sunt mobilizate sub forma de acizi grași cu lanțuri lungi, crescând de câteva ori concentrația acizilor grași în sânge. Creșterea concentrației sanguine a acestora mărește proporția de acizi grași oxidați la nivelul musculaturii și din această cauză scade utilizarea glucozei. Ameliorarea toleranței la glucoză la animalul în stare de post cărui i se administrează glucide se explică prin sistarea mobilizării acizilor grași, reducându-se proporția de acizi grași oxidați în mușchi, se abolește inhibarea utilizării glucozei la acest nivel.

Ficatul reprezintă sediul major pentru sinteza acizilor grași din aportul în exces de hidrocarbonați. Sinteza și degradarea acizilor grași sunt astfel reglate încât să nu fie simultan activați. În schema 8 se prezintă reglarea metabolismului acizilor grași.

Ficatul și țesutul adipos reprezintă cele două sedii unde se produce sinteza acizilor grași din surse nelipidice (glucide și aminoacizi) (ROȘOIU, 2002). Această sinteză este controlată de aportul alimentar și de sistemul endocrin. Glucidele care nu au fost depozitate imediat sub formă de glicogen ca și aminoacizii care depășesc necesitățile sintezelor proteice și a elaborării de hormoni, sunt convertiți în acizi grași. Această cale de sinteză a acizilor grași „de novo” poate fi ușor deturnată într-o extremă sau alta, în funcție de variațiile balanței alimentare sau alte influențe. Această cale de sinteză a acizilor grași poate să funcționeze în exces, așa cum se întâmplă în intoxicația alcoolică (COCĂRLĂ și GOȚIA, 1998, LUPU, 2003, GHEORGHIU, 2004).

Acizii grași cu lanțuri lungi sunt convertiți în proporție importantă în trigliceride la nivelul intestinului și ficatului. Acizii grași liberi sunt transportați în plasmă de către albumină. Captarea lor de către hepatocit este rapidă, T_{1/2} al eliminării acestora din plasmă fiind de 2-3min., la prima trecere prin ficat marcându-se 30-40% din acizii grași liberi.

Traversarea membranei celulare de către acizii grași liberi survine prin difuziunea pasivă. Din contră, transportul transmembranar al acizilor grași cu lanțuri mici este mediat de proteinele de transport din membrane. Captarea acizilor grași neesterificați din membrana bazo-laterală a hepatocitului reprezintă un proces saturabil, electrogenic și dependent de sodiu (BULIGESCU, 1999). Acest transport este inhibat de colat, taurocolat și anionii organici.



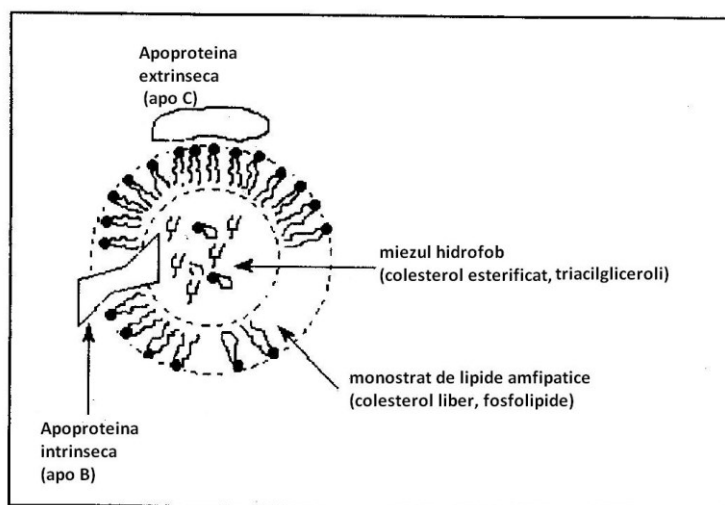
Schema 8 - Reglarea metabolismului acizilor grași

Acizii grași sunt utilizați ca sursă de energie esențială pentru necesitățile metabolice ale ficatului. Pentru fiecare moleculă de acid palmitic oxidată în CO_2 și 4H^+ se eliberează 130 noi molecule de ATP.

- Sinteza și secreția lipoproteinelor

Sursa principală a lipoproteinelor în ser este reprezentată de ficat și într-o măsură mai mică de intestine (MOHORA, 2002).

Forma de transport a grăsimilor este reprezentată de lipoproteine a căror structură generală este prezentată în schema 9.



Schema 9 - Structura generală a unei lipoproteine plasmatică.