

# **Поремећаји метаболизма протеина. Поремећаји енергетске равнотеже**


предавање

**Проф.др Олгица Б. Михаљевић**

# Структура и функција протеина

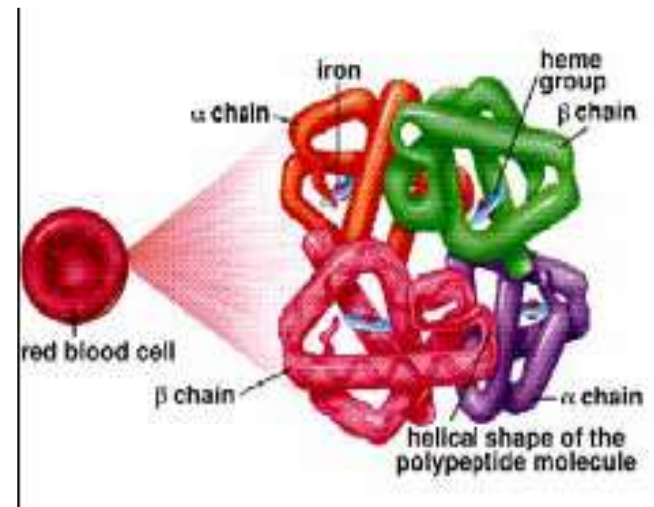
- **Најважнији градивни елементи организма**
- **Структура:**
  - примарна
  - секундарна
  - терцијална
  - кватернерна (сложени протеини)

# Дигестија, апсорпција и метаболизам протеина

- **Желудац** – пепсиноген  пепсин
- **Танко црево** – панкреасни протеолитички ензими
- **Апсорпција активним транспортом** у илеуму
- **Транспорт портном циркулацијом** до јетре (главно место метаболизма протеина)
- **Дезамидација и трансаминација** аминокиселина (АК)
- **Филтрација и реапсорпција** АК у бубрезима
- **Преузимање АК од стране периферних ткива** из контингента у плазми

# Поремећаји метаболизма протеина

- **неселективни** поремећаји метаболизма аминокиселина
- **селективни** поремећаји метаболизма аминокиселина
- **поремећаји протеина плазме**



# Неселективни поремећаји метаболизма аминокиселина

- **Урођене или стечене абнормалности промета ВЕЋЕГ броја аминкиселина**
  - поремећаји метаболизма АК разгранатог ланца
  - поремећаји метаболизма ароматичних АК
  - поремећаји метаболизма АК које садрже сумпор
  - аминокиселиноацидурије.

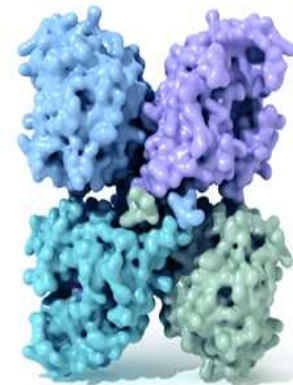
# Селективни поремећаји метаболизма аминокиселина

- **Поремећај метаболизма појединих аминокиселина**
  - поремећаји метаболизма тирозина
  - поремећаји метаболизма метионина
  - поремећаји метаболизма глицина и леуцина

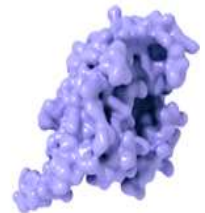
# Фенилкетонурија

- Дефицит ензима фенилаланин хидроксилазе
- Оштећење хепатичне хидроксилације фенилаланина у тирозин
- Нагомилавање фенилаланина у крви

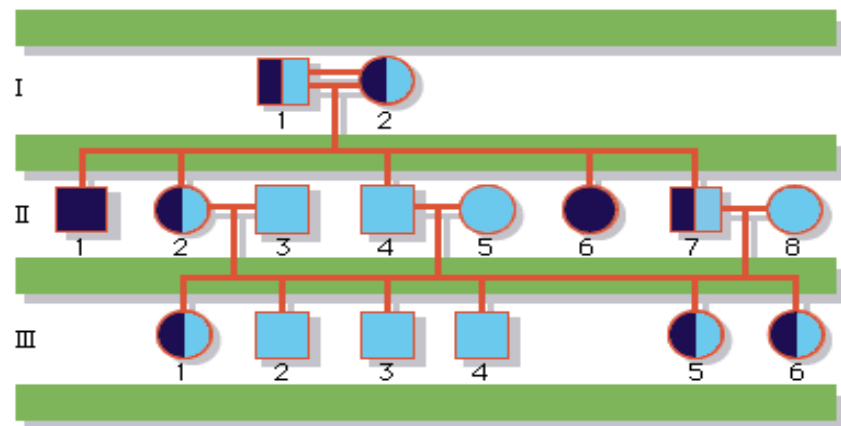
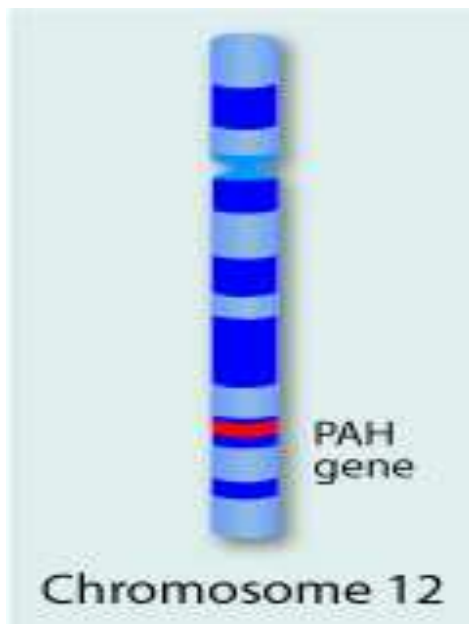
Phenylalanine hydroxylase



Phenylalanine hydroxylase protein consisting of 4 subunits

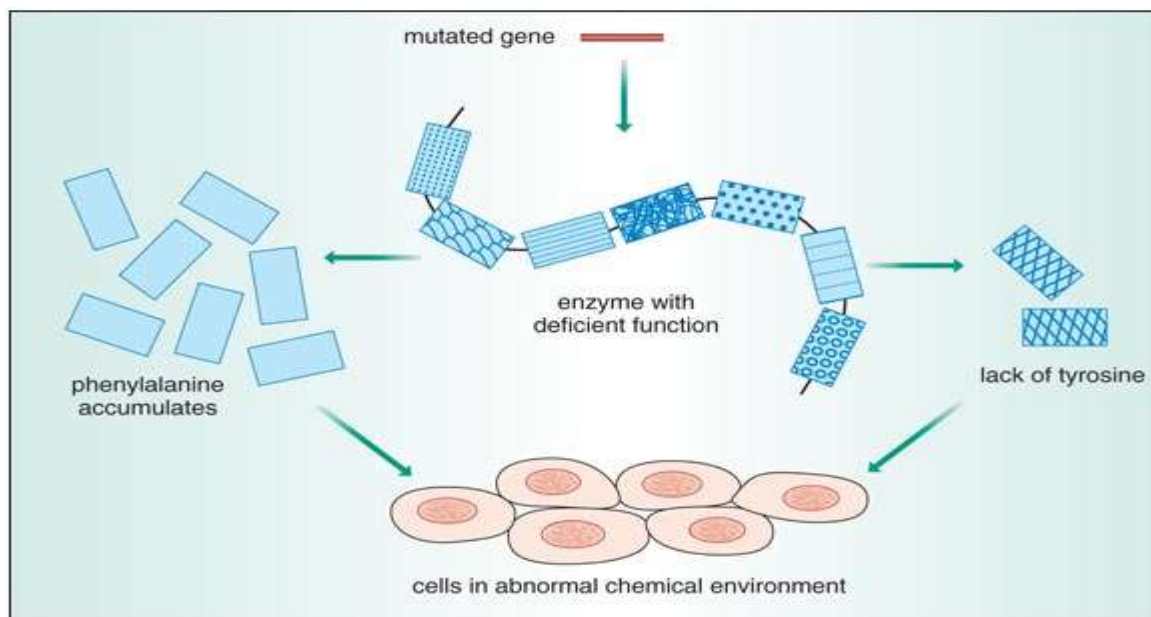


Single phenylalanine hydroxylase subunit



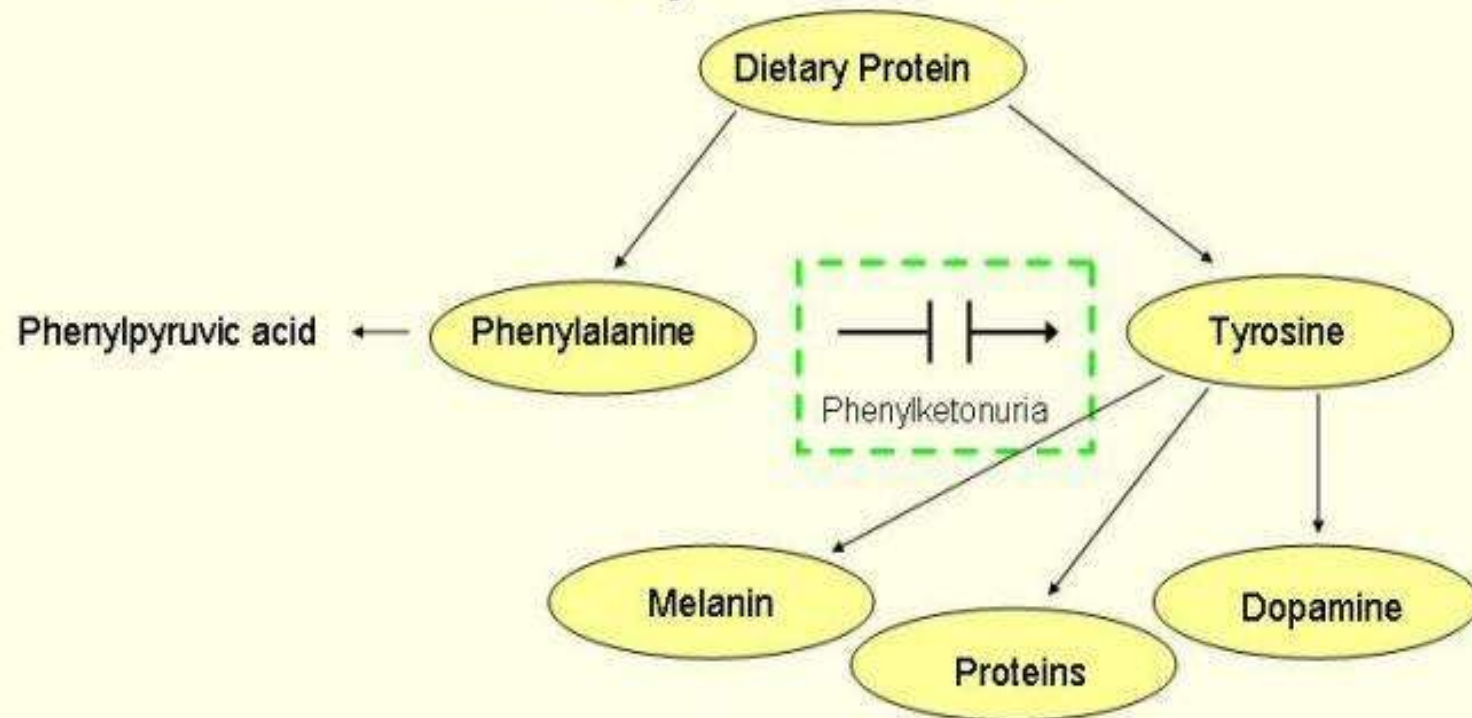
The half-solid symbols represent heterozygous carriers of phenylketonuria; the double line between I-1 and I-2 signifies a consanguineous mating.

© 2002 Encyclopædia Britannica, Inc.





# Phenylketonuria



- **Lack of phenylalanine hydroxylase blocks the transformation of phenylalanine into tyrosine**
- **Unmetabolized phenylalanine is shunted into the pathway that leads to the formation of phenylketones**
- **Excess phenylalanine also inhibits the formation of melanin from tyrosine**

# Фенилкетонурија

## Типични знаци

- светла коса
- екцем
- мирис фенилсирћетне киселине

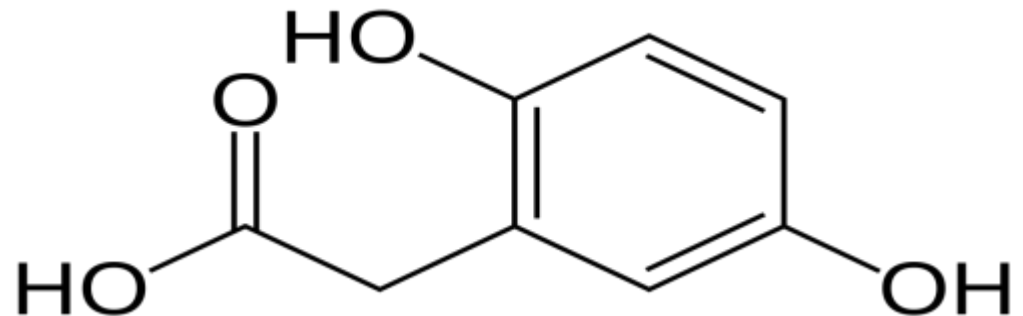
## Неуролошки испади

- микроцефалија
- абнормални развој  
можданих структура
- абнормална  
мијелинизација
- ментална ретардација



# Алкаптонурија

- Дефицит **оксидазе хомогентизинске киселине**
- Нагомилавање полимера хомогентизинске киселине у организму
- Промена боје и квалитета везивног ткива-**ochronosis**

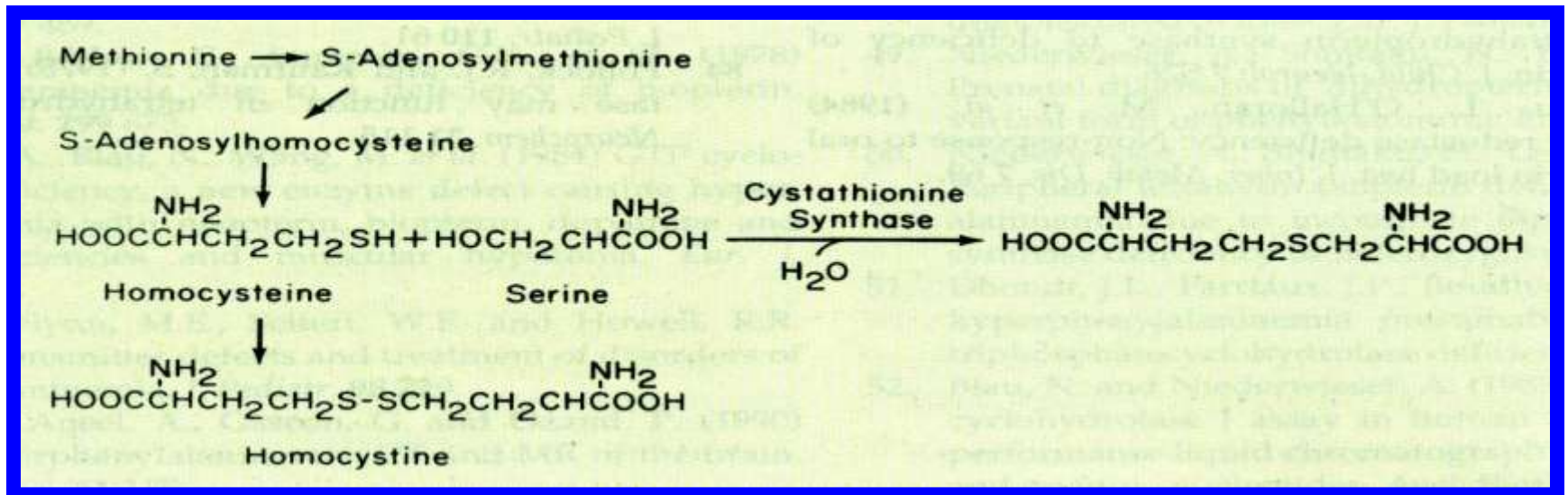


# Меланурија

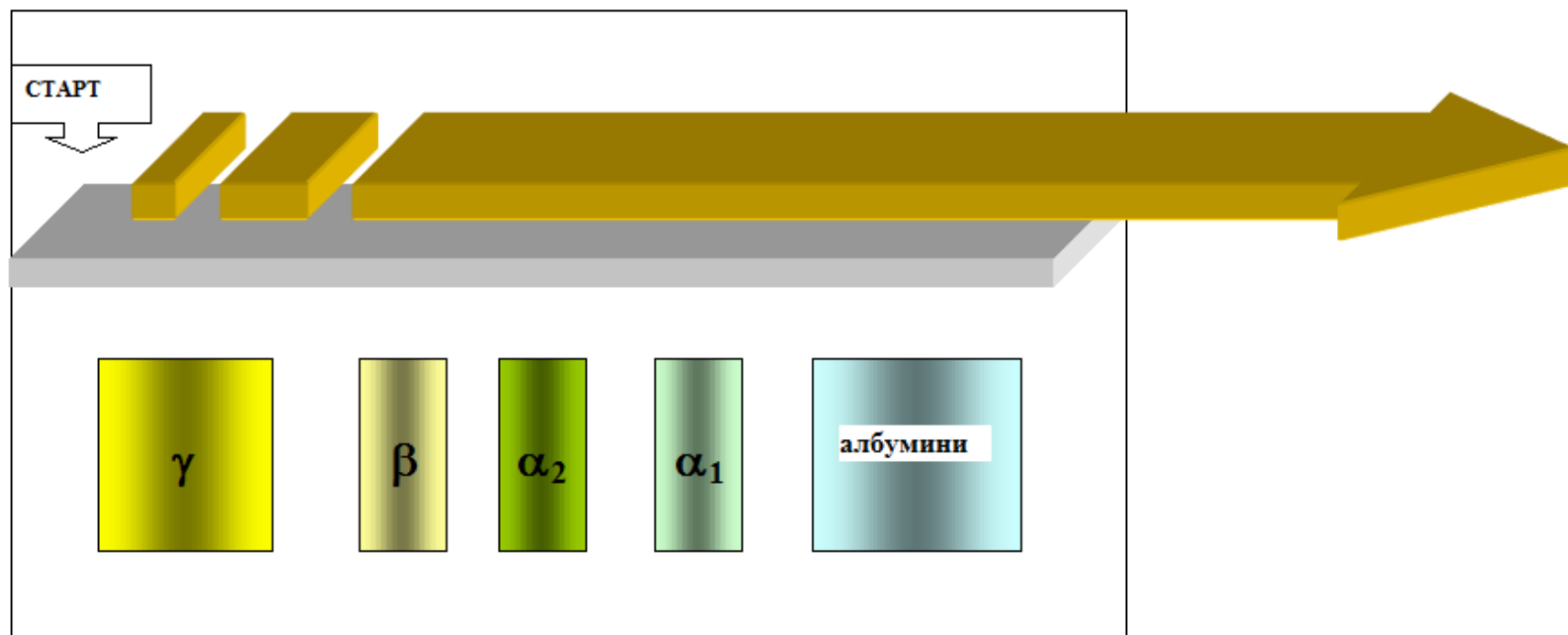
- **Повећана продукција пигмента меланина у малигним туморима коже и ретине (меланоми)**
- **Појава меланина у урину**

# Хомоцистинурија

- Дефицит **цистатионин синтетазе**
- Друга по учесталости наследна болест
- ↑ нивоа хомоцистеина и метионина у крви
- Хомоцистеином индукована дисфункција ендотела крвних судова и убрзана атеросклероза



# Протеини плазме



# Процентуално учешће, концентрација и биолошка улога протеина плазме

| Фракција   | Учешће (%) | Концентрација (g/L) | Биолошка улога  |
|------------|------------|---------------------|---|
| албумини   | 60-70      | 36,0-56,0           | Носачи за билирубин, жучне соли, неке лекове, калцијум, цинк, слободне масне киселине |
| $\alpha_1$ | 3-6        | 1,8-4,8             | Носач за кортизол и витамин B12   |
| $\alpha_2$ | 5-8        | 3,0-6,4             | Носачи за бакар (церулоплазмин), хемоглобин (хаптоглобин), липосолубилне витамине     |
| $\beta$    | 6-12       | 3,6-9,6             | Носачи за гвожђе (трансферин) и липосолубилне витамине                                |
| $\gamma$   | 11-18      | 6,6-14,4            | антитела  |



# Поремећаји протеина плазме

- **Квантитативни:**
  - хиперпротеинемије
  - хипопротеинемије
- **Квалитативни:**
  - диспротеинемије
  - парапротеинемије
  - селективне промене протеина плазме

# Хиперпротеинемије

- Коцентрација протеина плазме **>80 g/L**
- **Релативне:**
  - хемоконцентрација у стањима дехидратације
- **Апсолутне:**
  - најчешће у парапротеинемијама (нпр. хипергамаглобулинемије)

# Хипопротеинемије

- Коцентрација протеина плазме **<60 g/L**
- **Релативне:**
  - хемодилуција у стањима хиперхидратације
- **Апсолутне:**
  - ↓унос: малнутриција, малапсорпција,
  - ↑губитак протеина преко: коже, бубрега, ГИТ-а, КВС-а
  - релативни мањак протеина (трудноћа, раст)

# Диспротеинемије

- Поремећаји метаболизма протеина у којима је **нарушен однос између појединих фракција протеина** у крви
- Укупна концентрација протеина у плазми може бити нормална, смањена или ређе повећана
- Поремећај односа појединих фракција серумских протеина током запаљења (**позитивни и негативни реактанти акутне фазе запаљења**)

# Парапротеинемије

- Појава **патолошких протеина** у плазми
- Мултипли мијелом (М-компонента)
- Waldenstrom–ова примарна макроглобулинемија
- Френклинова болест тешких ланаца
- Кριοглобулинемија
- Бенигна моноклонска гамапатија

# Селективне промене у појединим протеинима плазме

- **Туморски маркери** (протеини синтетисани у ткиву тумора:  $\alpha$ -фето протеин, карцино-ембрионални антиген, СА 15-3, СА 125, СА 19-9, тиреоглобулин)
- **Транспортни протеини** (хаптоглобин, церулоплазмин, тироксин везујући глобулин и преалбумин)
- **Реактанти акутне фазе запаљења**

# **Поремећаји енергетског метаболизма**

- **енергија из хране (100%) + O<sub>2</sub> + ADP + фосфор  
= АТР (45%) + топлота (55%) + CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O**
- **АТР (45%) + H<sub>2</sub>O = корисна енергија (25%) +  
топлота (20%) + ADP + фосфор**



# Укупне енергетске потребе организма

- Базални метаболизам
- Свакодневне потребе
- Професионалне дневне потребе
- Специфично динамско дејство хране

# Поремећаји енергетског метаболизма

- Промене **базалног метаболизма**
- Поремећаји енергетске равнотеже са **негативним енергетским билансом**
- Поремећаји енергетске равнотеже са **позитивним енергетским билансом**

# Промене базалног метаболизма

- **Промене у физиолошким условима**

- повећање базалног метаболизма
- смањење базалног метаболизма

- **Промене у патолошким условима**

- повећање базалног метаболизма
- смањење базалног метаболизма

# Промене базалног метаболизма у физиолошким условима

- **Повећање базалног метаболизма**

- након узимања хране
- услед промене климатских услова
- у трудноћи
- услед физичке активности
- услед дејства ендокриних фактора и
- услед активације симпатикуса.

- **Смањење базалног метаболизма**

- одмор
- сан

# Промене базалног метаболизма у патолошким условима

- **Повећање базалног метаболизма**

- хипертиреоза
- грозница
- почетна фаза хипотермије
- дијабетесна кетоацидоза
- срчана инсуфицијенција.

- **Смањење базалног метаболизма**

- хипотиреоза
- гладовање
- хипокортицизам

# Поремећаји енергетске равнотеже са негативним енергетским билансом

- **Хипоксијски** енергетски дефицит
- **Ензимопатијски** енергетски дефицит
- **Супстратни** енергетски дефицит

# Хипоксијски енергетски дефицит

- **Недостатак кисеоника у ткивима**
- Разликујемо:
  - **хипоксемијске** хипоксије
  - **хематопатијске** хипоксије
  - **кардиоваскуларне (циркулаторне)** хипоксије
  - хипоксије узроковане **поремећајима дифузије у ткивима**

# Хипоксемијске хипоксије

- Смањење парцијалног притиска кисеоника у атмосферском ваздуху
- **Поремећаји плућних функција** (вентилације алвеола, дифузије гасова, перфузије и вентилационо-перфузионог односа)
- **Урођене срчане мане са десно-левым шантом**



# Хематопатијске хипоксије

- **Анемије**
- **Хемоглобинопатије** (наследно условљени и стечени поремећаји у функцији хемоглобина)

# Кардиоваскуларне хипоксије

- **Поремећаји системске циркулације**  
(срчана инсуфицијенција, шок, инсуфицијенција периферне артеријске циркулације)
- **Поремећаји локалне циркулације**

# Поремећаји дифузије кисеоника

- **Поремећаји фактора укључених у контролу дифузије:**
  - градијент концентрације кисеоника
  - површина дифузије
  - дужина пута дифузије
  - особине пута дифузије
  - брзина тока крви кроз капиларно корито.

# Патофизиолошке последице хипоксијских енергетских дефицита

- $\downarrow$  АТР,  $\downarrow$  АТР/АДР
- $\uparrow$  NADH,  $\uparrow$  NADH/NAD
- $\uparrow$  H<sup>+</sup>, лактата и фофата
- Померање криве дисоцијације хемоглобина у десно
- $\downarrow$  контрактилности мишића
- Периферна и централна цијаноза

# Ензимопатски енергетски дефицити

- Неадекватна активност ензимских система који учествују у енергетском метаболизму

Разликујемо:

- поремећаје ензима **гликолизе**
- поремећаје **митохондријалних ензима**
- поремећаје ензима услед **недостатка кофактора (витамина)**

# Поремећаји ензима гликолизе

- **Гликегенозе** (нпр дефицит мишићне фосфорилазе и фосфофруктокиназе)
- **Ензимопатске хемолизне анемије** (дефицит пируват киназе и глукозо-6-фосфат дехидрогеназе)

# Поремећаји митохондријалних ензима

- Наследни или стечени **дефекти митохондријске ДНК** (поремећаји процеса оксидативне фосфорилације)
- **Инхибиција митохондријалних ензима** (услед недостатка кофактора митохондријалних ензима и дејства “развезујућих” токсина)

# Недостатак кофактора ензимских процеса

- Недостатак **витамина Б групе**
- Недостатак **јона магнезијума**



# Супстратни енергетски дефицити

- **Недостатак супстрата из којих се добија енергија**
  - **гладовање**
  - синдроми хипогликемије
  - diabetes mellitus
  - хипофосфатемија.

# Гладовање

- несклад између уноса и потреба за хранљивим материјама, чији је резултат **дефицит енергије и нутритивних фактора** (протеина, масти, витамина, олигоелемената)

# Етиологија гладовања

- **Малнутриција:** патолошка стања код којих је поремећен унос хранљивих материја
- **Малапсорптивни синдроми:** стања праћена недовољним варењем хране (**малдигестијом**) и/или неадекватном апсорпцијом хранљивих материја (**малапсорпцијом**)
- **Хиперметаболичка стања:** релативни дефицит, уобичајене количине хранљивих материја нису довољне за подмиривање нараслих, супрафизиолошких потреба

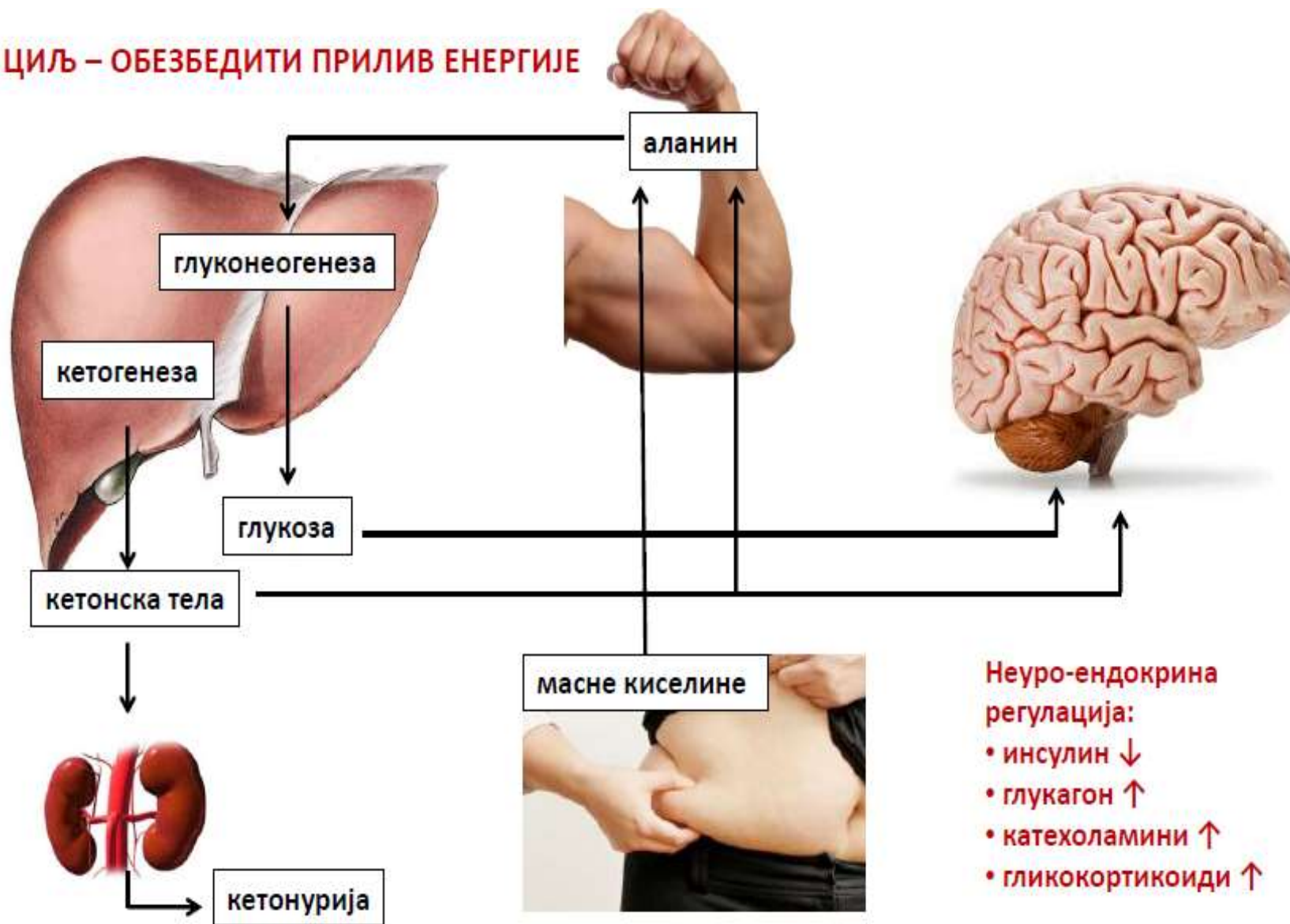
# Патофизиолошке промене у гладовању

- **Акутно гладовање** - нагли престанак уноса неопходних количина хранљивих материја.
  - **апсолутно** (рестрикција уноса хране и воде),
  - **потпуно** (рестрикција уноса хране)
- **Хронично гладовање** - постепен престанак уноса неопходних количина хранљивих материја чији је резултат смањење укупног метаболизма

# Редизајнирање метаболизма у акутном гладовању

- Преживљавање током акутног потпуног гладовања омогућено је покретањем адаптационих механизма:
  - **Потрошња резерви гликогена** (12-24 часа)
  - Фаза **брзог катаболизма протеина** (6-7 дана)
  - Фаза **спорог катаболизма протеина**
  - **Терминална фаза**

## ЦИЉ – ОБЕЗБЕДИТИ ПРИЛИВ ЕНЕРГИЈЕ



# Хронично гладовање

- **Патофизиолошке последице:**
  - ортостатска хипотензија, тахикардија и синкопа,
  - осећај глади, хладноће, исцрпљености и несвестице,
  - трофичне кожне промене,
  - смањена перисталтика ГИТа
  - смањено лучење хормона
  - остеопороза,
  - повећана липолиза
  - метаболичка ацидоза
  - атрофија органа

# Поремећаји храњења

- Поремећаји у навикама исхране уз истовремену самоевалуацију и окупираност сопственим телесним изгледом и тежином.
- анорексија (**anorexia nervosa**)
- булимија (**bulimia nervosa**)





# Anorexia nervosa

- психосоматски поремећај
- рестрикција уноса хране из страха од гојазности чак и ако је живот угрожен
- Код младих женских особа између десете и тридесете године
- поред одбијања хране, карактеристично узимање лаксатива, диуретика и френично вежбање

# Етиологија анорексије

- генетски фактори
- психолошки поремећаји
- негативни социолошко-културолошки фактори

# Епидемиологија анорексије

- Јавља се између 12 и 25 године
- 0,3 - 0,5% младих жена, око 1% адолесцената
- 90-95% жене - социјализација
- чешће у западној култури
- чешће у свету моде и балета
- перфекционисти

# Класификација

- **рестрикторна**— у којој болесник контролише тежину искључиво **калоријском рестрикцијом**
- **булимијска** — коју карактерише контрола тежине наизменично калоријском рестрикцијом а затим “преждеравањем”, намерним повраћањем и чишћењем

# Дијагностички критеријуми за анорексију

- Одбијање да се телесна маса одржи на или изнад минималне масе за старост и висину (<од 85% од очекиване)
- Изузетан страх од добијања у ТМ или гојења
- Поремећен начин доживљаја облика и тежине тела
- Присуство аменореје (одсутност најмање три узастопна менструална циклуса)
- Опсесивно бављење храном

# Исход

- **Без третмана** – смртност 20%
- **С третманом** – смртност 2-3%;
  - 60% потпуни опоравак,
  - 20% показују флукутирајући облик губљења тежине праћен релапсом,
  - а чак 20% развију хроничан облик с погоршањем након година
- **Смрт** - резултат гладовања, самоубиства (чак 50%) или неравнотеже електролита

# Bulimia nervosa

- поремећај одржавања телесне тежине који карактерише преокупација телесном тежином, **повећана заинтересованост за храну и контролу телесне тежине кроз калоријске рестрикције комбиноване са претераним уносом хране и чишћењем** (повраћање, лаксативи и диуретици)
- Bulimia nervosa – *buos* (во или говедо) и *limos* (глад)

# Епидемиологија булимије

- између 12 и 25 године (просечно у 18 год.)
- око 4% младих жена (6-9% студенкиња)
- 90% жене
- чешће у западној култури
- подједнака дистрибуција у различитим социјалним класама
- Особе најчешће нормалне тежине



# Дијагностички критеријуми за булимију

- понављане епизоде преједања
- понављано неодговарајуће компензаторно понашање са сврхом превенције повећања тежине
- преједање и неодговарајуће компензаторно понашање јављају се најмање 2 пута недељно током 3 месеца
- самопроцена претерано зависи од облика и масе тела
- *За разлику од особа са анорексијом нервозом, особе са булимијом су свесне да су њихове навике у исхрани абнормалне, али нису способни да престану са таквим понашањем*

# Анорексија $\neq$ Булимија

- Особе с анорексијом успешне су у губљењу тежине и јако су поносне на своју дијету и своју могућност контроле
- Особе с булимијом стиде се и самог проблема и недостатка контроле
- Често се јавља преклапање: многе особе с булимијом имају анамнезу о постојању анорексије

Поремећаји енергетске равнотеже са  
позитивним енергетским билансом

# Гојазност

- До позитивног енергетског биланса у организму долази када се **храном уноси више енергије** него што је у датим условима **потребно**.
- Због тога се организам труди да **депонује вишак енергије**.
- **Зашто се вишак енергије депонује у облику масти ?**

# Гојазност

- Са хемијског и физичког аспекта **најповољнији облик депоновање енергије**
- масти ослобађају највише енергије по јединици масе  
(М 1g=9,0 Kcal; УН 1g=4,0 Kcal; Р 1g = 4,0 Kcal)
- лако се складиште
- лако се мобилишу

# Гојазност

- **Макроскопски** гледано, патоанатомски супстрат гојазности представља **повећање масног ткива**, а тиме и **процентуалног удела масног ткива у укупној телесној маси**.
- **Микроскопски** с патохистолошког аспекта, повећање масе масног ткива може бити:
  - Хипертрофично
  - Хиперпластично
  - Мешовито.

# Параметри за процену гојазности

- упоређивање са стандардном телесном масом
- одређивањем **индекса телесне масе**

$$\text{СТМ} = 0,9 \times (\text{ТВ} - 100)$$

- СТМ - стандардна телесна маса, ТВ - телесна висина у cm
- Гојазност је повећање тренутне телесне масе у односу на стандардну телесну масу **за више од 20%.**

# Параметри за процену гојазности

- Индекс телесне масе (енг. **Body mass index**, BMI)

$$\text{BMI} = \text{TM} / \text{TV}^2$$

(TM – телесна маса у килограмима, TV – телесна висина у m)

| Степен гојазности | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |
|-------------------|--------------------------|
| 0                 | 20 – 25                  |
| 1                 | 26 – 30                  |
| 2                 | 31 – 35                  |
| 3                 | 36 – 40                  |
| 4                 | > 40                     |

*Табела – Подела гојазности према степену тежине*



# Параметри за процену гојазности

- **Расподела масног ткива процењује се на основу:**
  - ✓ **односа обим струк/кук** (енгл. Waist to hip ratio, WHR) —
    - мушкарци  $< 1,0$
    - жене  $< 0,8$
  - ✓ **обим струка**
    - мушкарци  $< 94$  cm
    - жене  $< 80$  cm

# Подела гојазности према расподели масног ткива

- **Андроидни тип** (абдоминални, централни)
- **Геноидни тип** (глутеални, периферни)



# Патофизиологија гојазности

- **дисбаланс између енергетског уноса и потрошње**
- Регулација телесне масе
- ✓ **Централни контролни систем**
  - **центар за глад** (хронично активан)
  - **центар за ситост** (транзиторно инхибира центар за глад) подешен на “тачку избора”
- ✓ **Аферентни сигнали**
- ✓ **Еферентни сигнали**

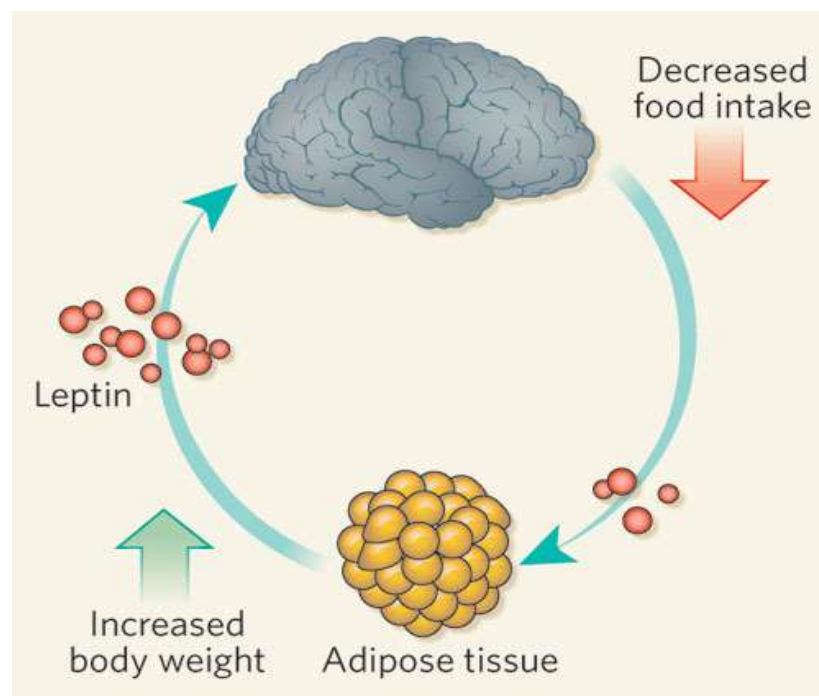
# Патофизиологија гојазности



| АФЕРЕНТНИ СИГНАЛИ   | ЕФЕРЕНТНИ СИГНАЛИ                  |
|---|------------------------------------|
| нутритивни фактори из циркулације (гликоза, ак, пирувати, лактати...) | осећај глади или ситости           |
| нервни фактори: дистензија ГИТ-а и утицај ЦНС-а                       | промене базалног метаболизма       |
| Ендокрини одговор на храну: инсулин, неуропептиди и хормони ГИТ-а     | физичка активност                  |
| ниво хормона масног ткива у крви (лептин и $TNF\alpha$ )              | специфично динамичко дејство хране |
| остало: климатски, психички, социјални фактори...                     |                                    |

# Лептин

- **ХОРМОН масних ћелија** (адипоцита) пролази кроз хематоенцефалну баријеру, везује се за рецепторе у хипоталамусу и доводи до осећаја ситости и повећава потрошњу енергије
- **функционална резистенција на ЛЕПТИН** може бити узрок **гојазности** (отежан транспорт кроз хематоенцефалну баријеру)



# Етиопатогенетска подела гојазности

- **Примарна (непознатог узорка)**

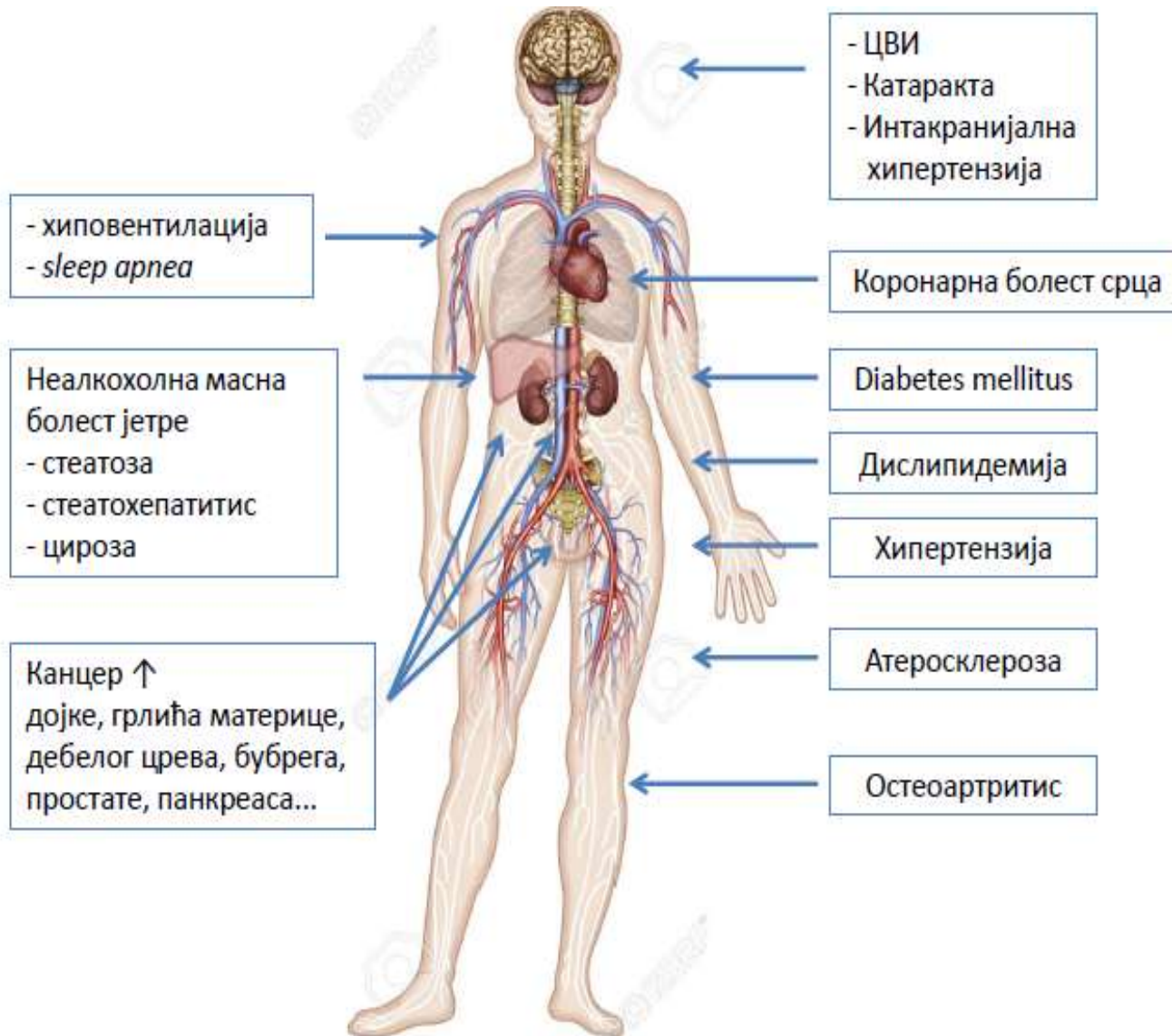
- генетски фактори
- дисфункција лептинског система
- дисфункција аферентног сигналног система  $\text{TNF-}\alpha$
- неуроендокрини поремећаји централног контролног система
- прекомерни унос енергијом богатих једињења
- промењен метаболизам масног ткива

- **Секундарна (последица других болести)**

- оштећења хипоталамуса, хипотиреоза, хиперкортицизам, хиперинсулинизам, хипогонадизам, хипопитуитаризам, синдром резистенције на инсулин, синдром полицистичних јајника, лекови...

- **Удružена са неким генетским синдромима**

# Последице гојазности



# Садржај предавања

- Поремећаји енергетског метаболизма
- Супстратни енергетски дефицити
- Гладовање
- Поремећаји исхране
  - анорексија
  - булимија
- Оралне манифестације код поремећаја исхране
- Гојазност