

Поремећаји метаболизма протеина, угљених хидрата и масти.

предавање

Проф. др Олгица Б. Михаљевић

Садржај предавања

- **Поремећаји метаболизма протеина**
 - неселективни и селективни поремећаји метаболизма аминокиселина
 - поремећаји протеина плазме
- **Поремећаји метаболизма угљених хидрата**
 - Diabetes mellitus
 - синдром хипогликемије
- **Поремећаји метаболизма масти**
 - поремећаји дигестије и апсорпције масти
 - поремећаји концентрације масти у крви
 - липидозе (атеросклероза)

Структура и функција протеина

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

Структура хемоглобина

Примарна структура: низ од 574 аминокиселина

Секундарна структура: полипептидни низ у α -спирали

Терцијална структура: α -спирала смотана у клупко

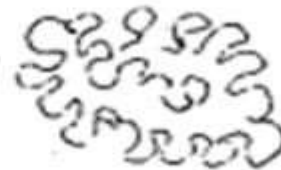
Кватернерна структура: 4 клупка формирају тетрамер



примарна
структура



секундарна
структура




терцијерна
структура



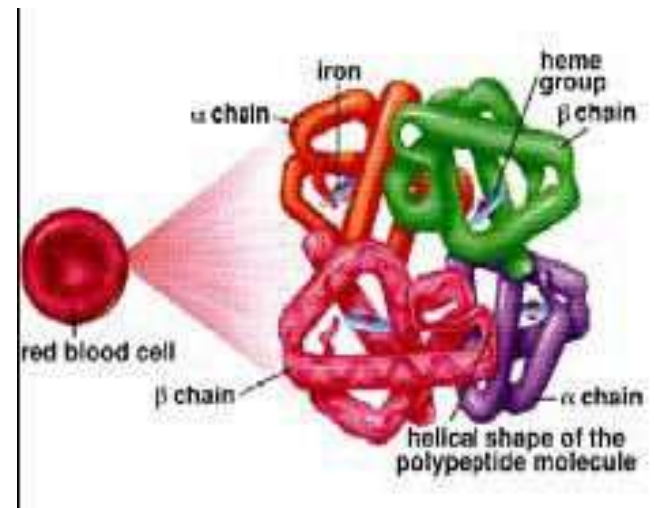
кватернерна
структура

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 аминокиселина**
 - поремећаји метаболизма АК разгранатог ланца
 - поремећаји метаболизма ароматичних АК
 - поремећаји метаболизма АК које садрже сумпор
 - аминокацидурије.

Селективни поремећаји метаболизма аминокиселина

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

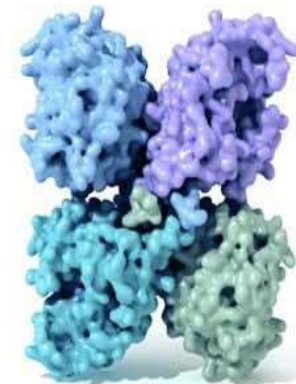
Селективни поремећаји аминокиселина

- **Поремећаји метаболизма тирозина:**
 - фенилкетонурија
 - алкаптонурија
 - меланурија
- **Поремећаји метаболизма метионина:**
 - хомоцистинурија
 - цистинурија
 - цистиноза
- **Поремећаји метаболизма глицина и леуцина:**
 - хиперглицинемија са глицинуријом
 - оксалоза
 - хиперсаркозинемија
 - леуциноза

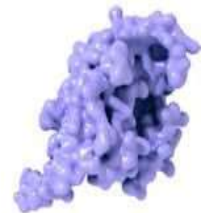
Фенилкетонурија

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

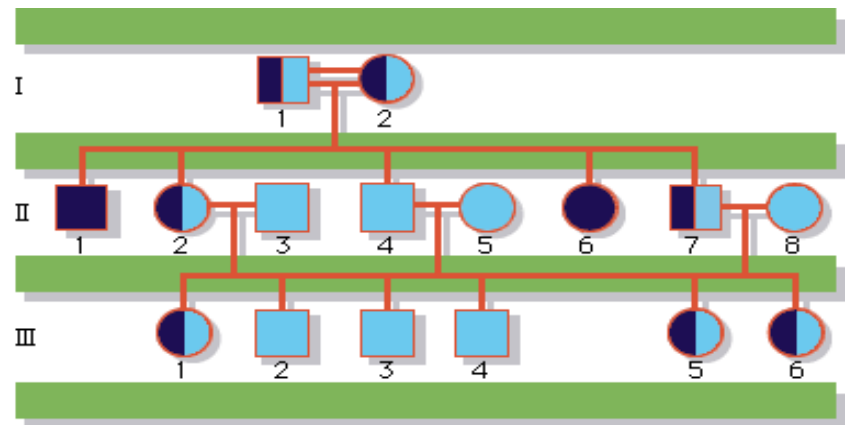
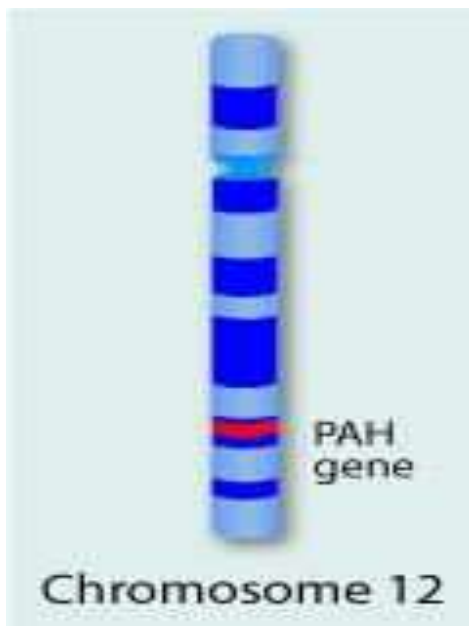
Phenylalanine hydroxylase



Phenylalanine hydroxylase protein consisting of 4 subunits

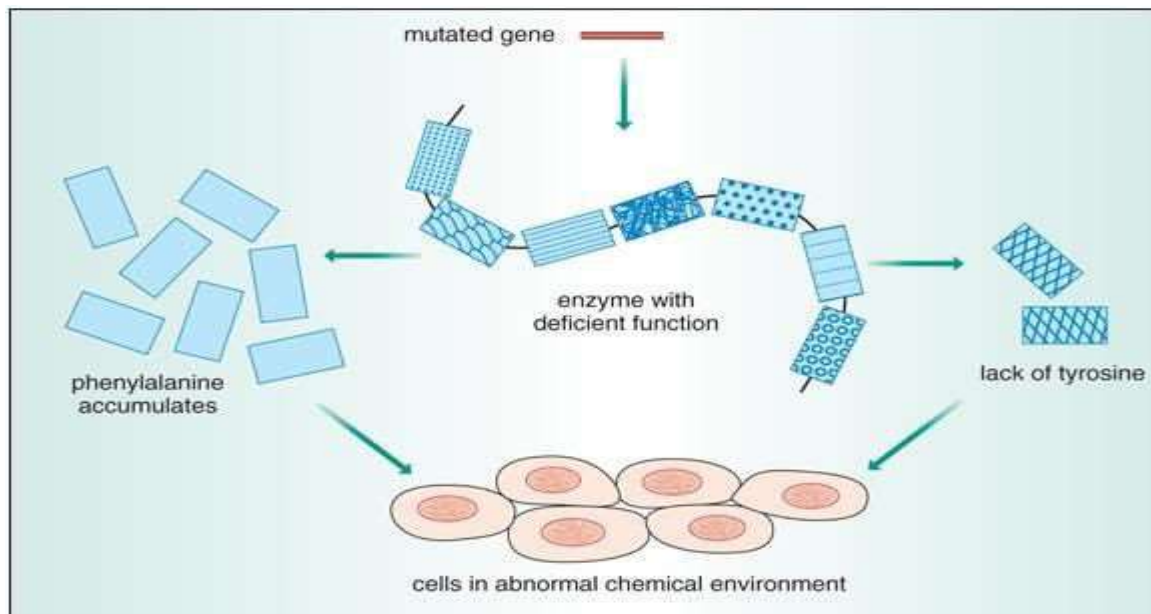


Single phenylalanine hydroxylase subunit

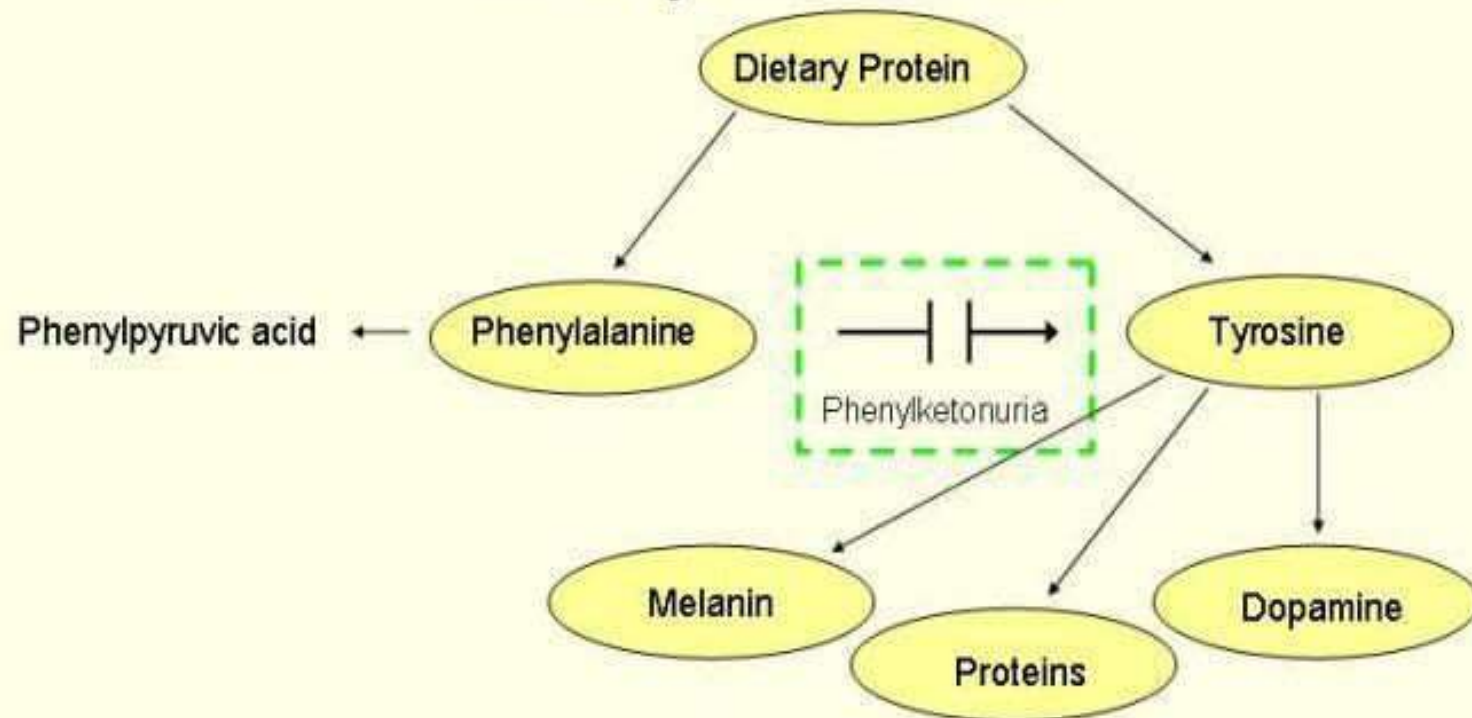


The half-solid symbols represent heterozygous carriers of phenylketonuria; the double line between I-1 and I-2 signifies a consanguineous mating.

© 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

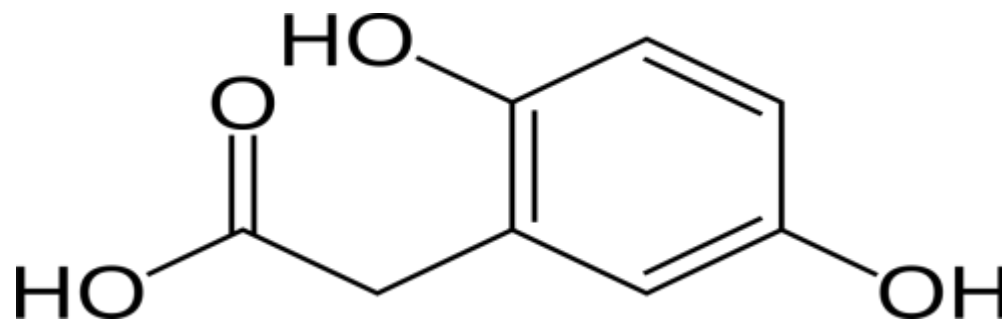
Неуролошки испади

- 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**

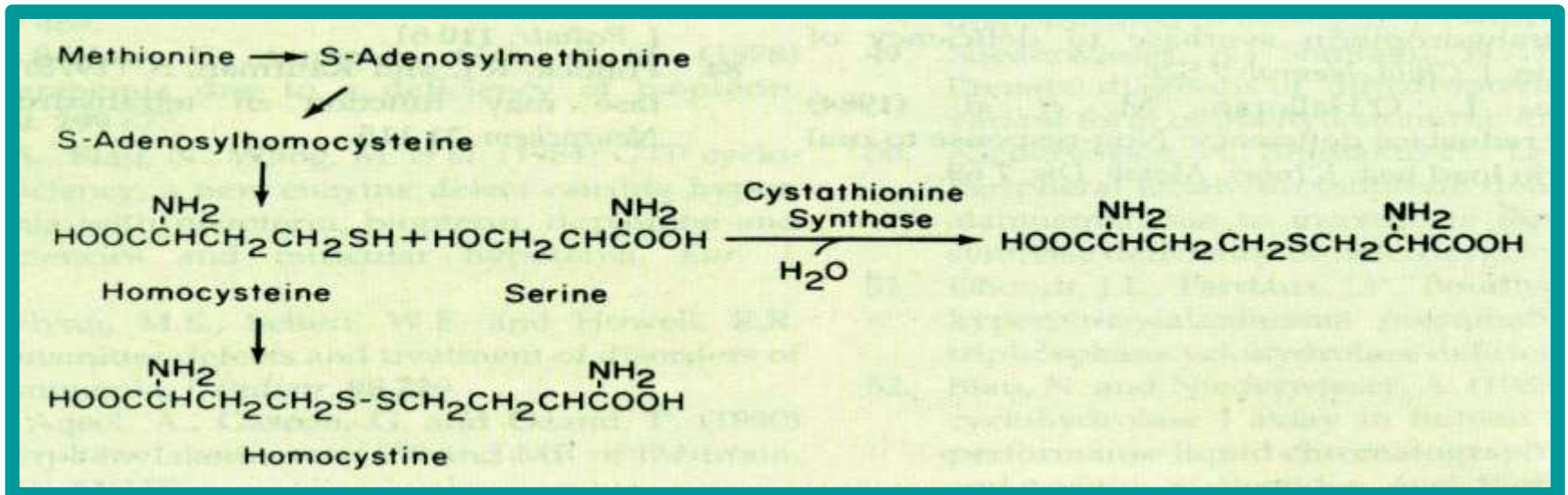


Меланурија

- **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**

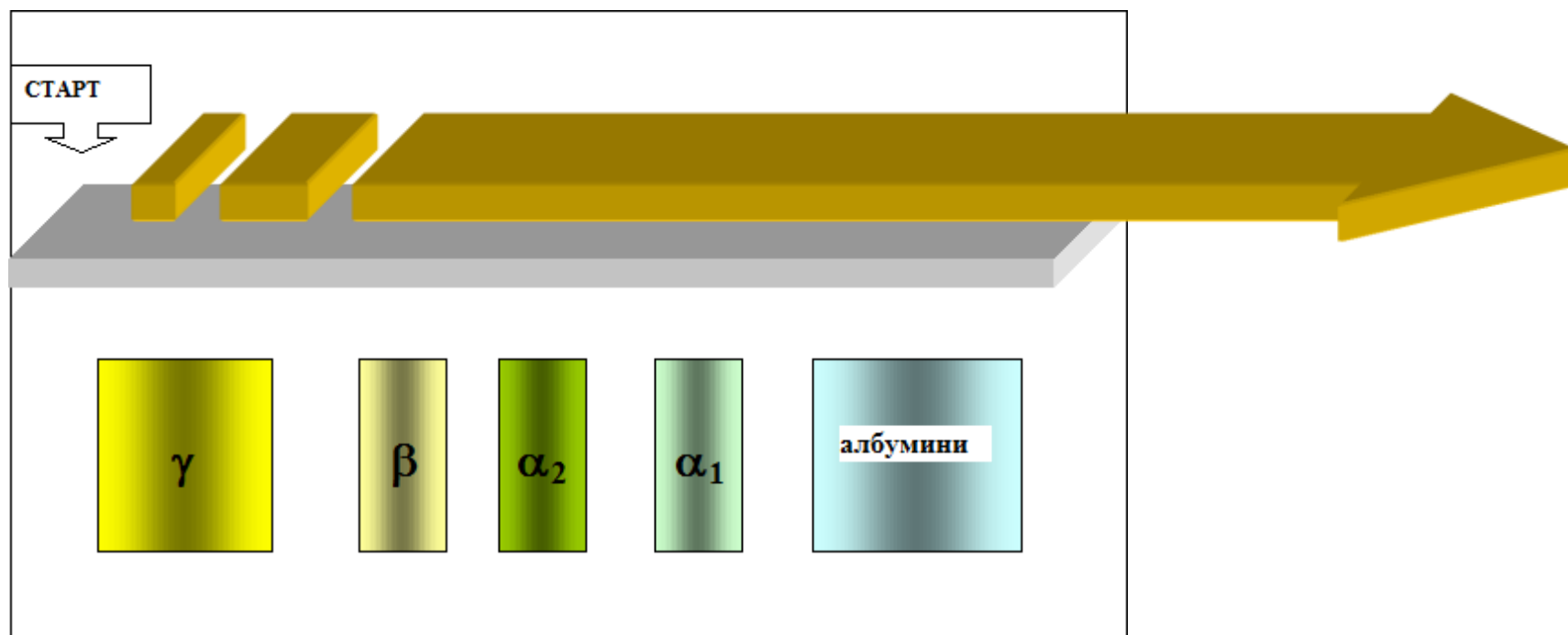


Цистинурија и цистиноза

- **Цистинурија:** уролитијаза, бубрежне колике и ХБИ
- **Цистиноза:** таложење кристала цистеина у ткивима (нефропатски, интермедијерни и корнеални облик болести)

Поремећаји метаболизма протеина плазме

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
α_1	3-6	1,8-4,8	Носач за кортизол и витамин B12
α_2	5-8	3,0-6,4	Носачи за бакар (церулоплазмин), хемоглобин (хаптоглобин), липосолубилне витамине
β	6-12	3,6-9,6	Носачи за гвожђе (трансферин) и липосолубилне витамине
γ	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

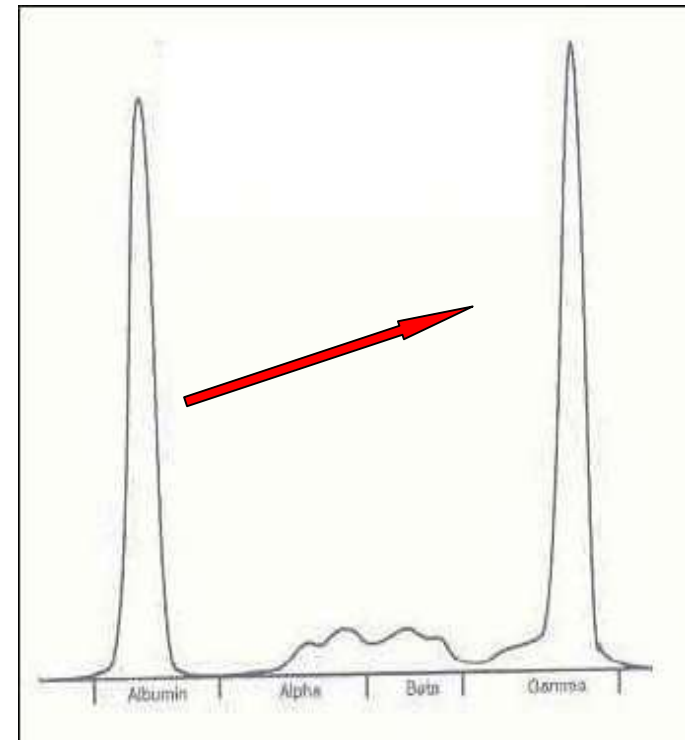
- Поремећаји метаболизма протеина у којима је **нарушен однос између појединих фракција протеина** у крви
- Укупна концентрација протеина у плазми може бити нормална, смањена или ређе повећана
- Поремећај односа појединих фракција серумских протеина током запаљења (**позитивни и негативни реактанти акутне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

Парапротеинемије

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

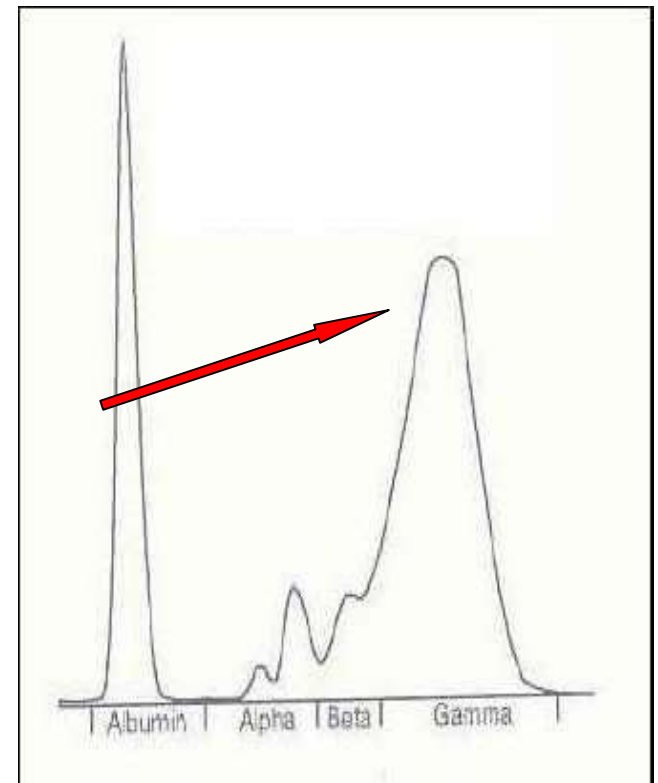
Моноклонска гамапатија

- повећање глобулина са **уским, шиљастим електрофоретским пиком** формираним од хомогених молекула имуноглобулина (парапротеини) које **синтетише један клон** плазмocyта.



Поликлонска гамапатија

- повећање γ -глобулинске фракције са **дифузним** електрофоретским **пиком**
- хетерогена смеша имуноглобулина пореклом **различитих клонова плазмоцита**
- карактеристика **хроничног** **запаљења**



Селективне промене у појединим протеинима плазме

- **Туморски маркери** (протеини синтетисани у ткиву тумора: α -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**

Селективне промене у појединим протеинима плазме

- **Позитивни реактанти акутне фазе запаљења:**
 - **↑ 50%:** церулоплазмин, C_3
 - **↑ 2-4 пута:** α_1 и α_2 -глобулини, фибриноген, хаптоглобин
 - **↑ 100-1000 пута:** CRP и серумски амилоид А
- **Негативни реактанти акутне фазе запаљења :**
 - преалбумин, албумин, Т4 везујући глобулин, C_3 и феритин

Поремећаји метаболизма угљених хидрата

Хомеостаза гликозе у крви



Гликорегулација и хормони

- **Смањују гликемију:**
 - **инсулин, амилин**, GLP (glucagone like peptid), GIP (gastric inhibitory peptid)
- **Повећавају гликемију:**
 - **глукагон**, кортизол, АСТН, катехоламини, СТН, Т3, Т4, НРЛ

Хипергликемије

- **Предијабетес**
 - **Повишена гликемија наште**
(engl. impaired fasting glucose, IFG)
 - **Смањена толеранција гликозе**
(engl. impaired glucose tolerance, IGT)
- **Diabetes mellitus**

Нарушена хомеостаза гликозе (IGH)

- **Повишена гликемија наште (IFG)**

$6,1 < \text{гликемија} < 7,0 \text{ mmol/l}$ наште

- **Смањена толеранција гликозе (IGT)**

$7,8 < \text{гликемија (120мин OGTT -a)} < 11,1 \text{ mmol/l}$

$$\text{IFG} + \text{IGT} = \text{IGH}$$

Diabetes melitus

- **стање хроничне хипергликемије** које настаје као последица **апсолутног и/или релативног недостатка инсулина или недостатка дејства инсулина**
- у каснијем току болести могу се појавити компликације на малим крвним судовима (**микроангиопатије**) и великим крвним судовима (**макроангиопатије**).

Diabetes melitus - класификација (WHO 1985)

I - *Diabetes mellitus*

1. **Тип 1** = **Инсулин зависни** = **Јувенилни DM** (IZDM, IDDM)
2. **Тип 2** = **Инсулин независни** = **Адултни DM** (INZDM, INDDM)
 - *NIDDM гојазних особа*
 - *NIDDM мршавих особа* (engl. latent autoimmune diabetes in adults, LADA)
3. ***Diabetes mellitus повезан са малнутрицијом*** (MRDM)
 - *Diabetes mellitus фиброкалкулозног панкреаса*
 - *Diabetes mellitus у протеинској дефицијенцији*
4. ***Други секундарни или асоцирани феномени:***
 - болести панкреаса
 - индуковани инфекцијама
 - ендокринопатије
 - индуковани лековима или хемијским супстанцама
 - абнормалности синтезе и секреције инсулина
 - поремећаји инсулинског рецептора
 - генетски синдроми

II - *Друге категорије:*

- ***Смањена толеранција гликозе*** = *Intolerantio glycosae* (engl. impaired glucose tolerance, IGT)
- ***Гестациски DM*** (GDM) - *Diabetes mellitus у трудноћи*

Diabetes melitus - класификација (министарство здравља Републике Србије)

- **Diabetes melitus тип 1**
- **Diabetes melitus тип 2**
- **Други специфични типови дијабетеса:**
 - Болести панкреаса
 - Индуковани инфекцијама
 - Ендокринопатије
 - Индуковани лековима или хемијским супстанцама
 - Абнормалности синтезе и секреције инсулина
 - Поремећаји инсулинских рецептора
 - Генетски синдроми
- **Гестацијски diabetes melitus**

Етиопатогенеза

- Аутоимунски инсулитис
- Синдром резистенције на инсулин

Аутоимунски инсулитис

- **Diabetes mellitus тип 1**

- Млађи од 35 година
- Негативна породична анамнеза
- Бурно испољавање (дијабетесна кетоацидоза)
- Доживотна зависност од инсулина
- Лабораторијски маркери: AntiGAD Ab, AntiIA2 Ab

- **Diabetes mellitus тип 2 (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)**

- Старији од 35 година
- Обично нису гојазни
- Негативна породична анамнеза
- Рани неуспех терапије ОА и брз развој инсулинске зависности
- 5-10% свих оболелих од DM2

Аутоимунски инсулитис



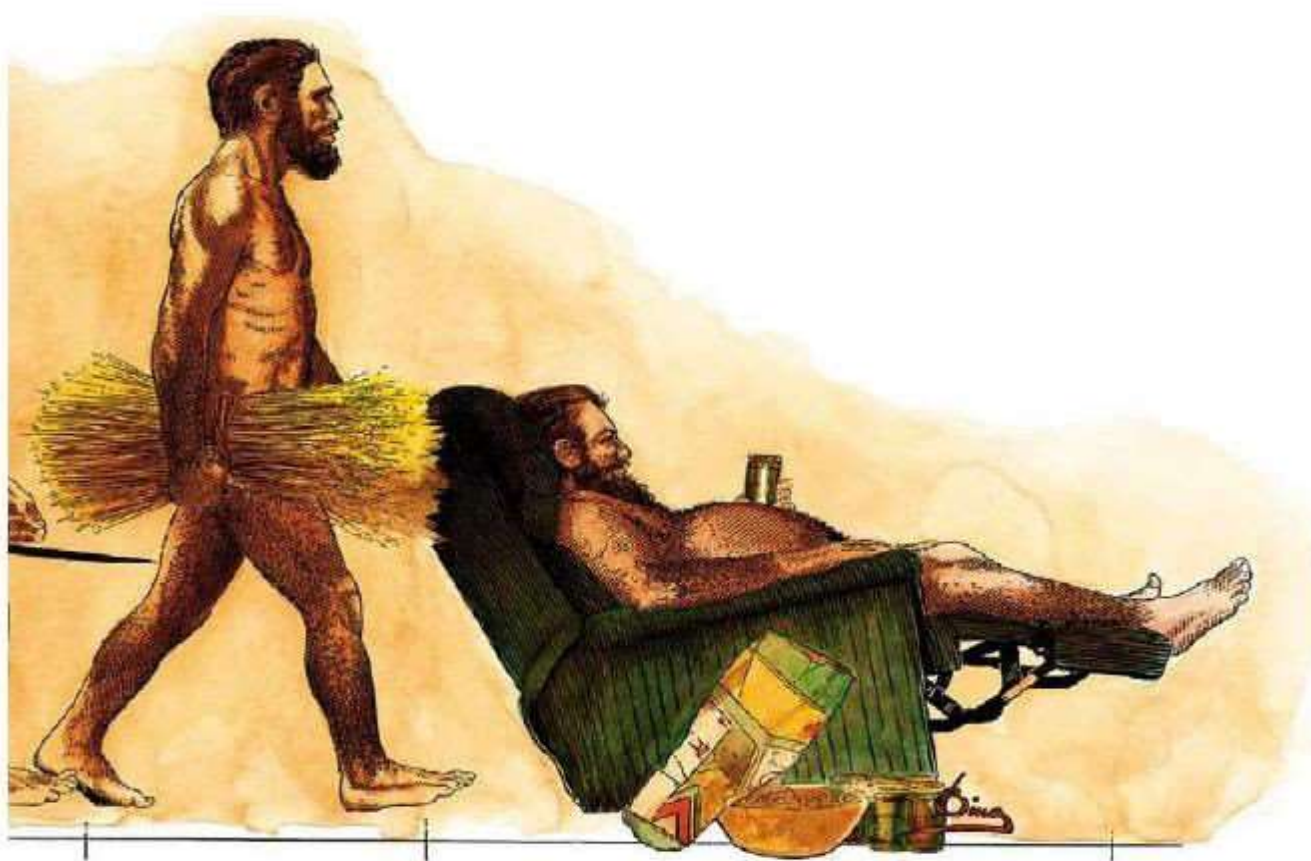
Синдром резистенције на инсулин

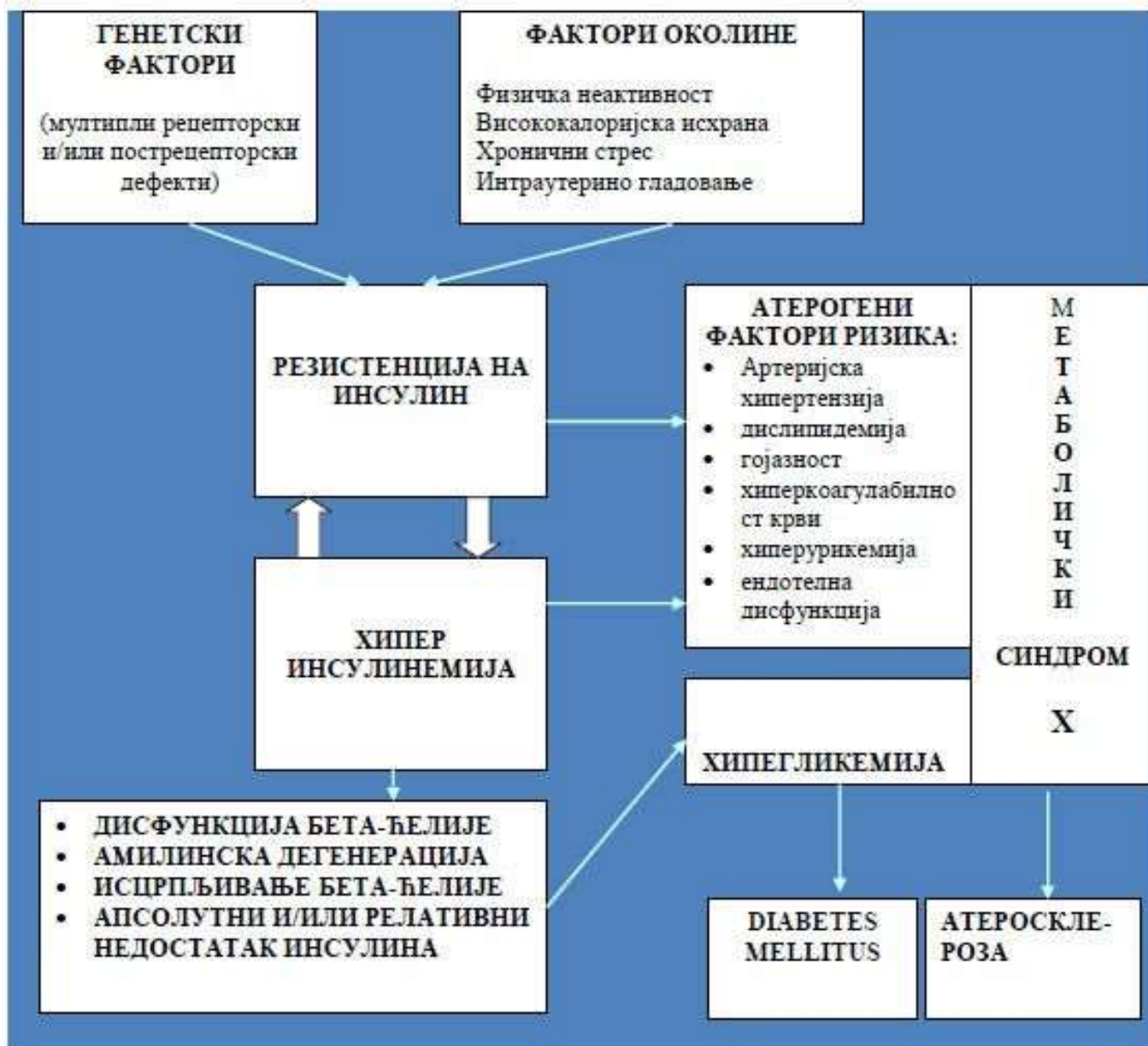
- **Diabetes mellitus тип 2 – “гојазних”
(Метаболички синдром X)**
 - Испољава се обично после 35 год живота
 - Почиње неприметно (дуг асимптоматски период)
 - Не захтева примену инсулина (бар не на почетку болести)
 - Обично позитивна породична анамнеза
 - Централни тип гојазности

Метаболички синдром X (IDF, 2005)

Централна гојазност	
Обим струка - етничка специфичност (Европљани): Мушкарци ≥ 94 cm; Жене >80 cm	
плус било која 2 од следећих поремећаја:	
Повишени триглицериди	≥ 1.7 mmol/L <i>Или пацијент се лечи од хиперлипидемије</i>
Смањен HDL холестерол	< 1.03 mmol/L код мушкараца < 1.29 mmol/L код жена <i>Или се пацијент лечи од хиперлипидемије</i>
Повишен крвни притисак	Систолини : ≥ 130 mmHg или Дијастолни: ≥ 85 mmHg или <i>Пацијент се лечи због раније дијагностиковане хипертензије</i>
Повишена гликемија	Гликемија наштину ≥ 5.6 mmol/L или Раније дијагностикован ДМ тип 2 <i>Ако је изнад 5.6 mmol/L, препоручује се да уради ОГТТ, али он није неопходан за дијагнозу болести.</i>

Етиопатогенеза diabetes mellitus-a тип 2





Симптоми болести

- Болест може бити дуго времена асимптоматска, све до појаве изразите хипергликемије
- Карактеристични симптоми:
 - **Полиурија**
 - **Полидипсија**
 - **Полифагија** (појачан апетит) уз пратеће **мршављење**

Тестови за дијагнозу diabetes mellitus-a

- Гликемија наште
- Гликемија у било које доба дана
- OGTT са 75g гликозе и одређивањем гликемије у 0 и 120 минути теста

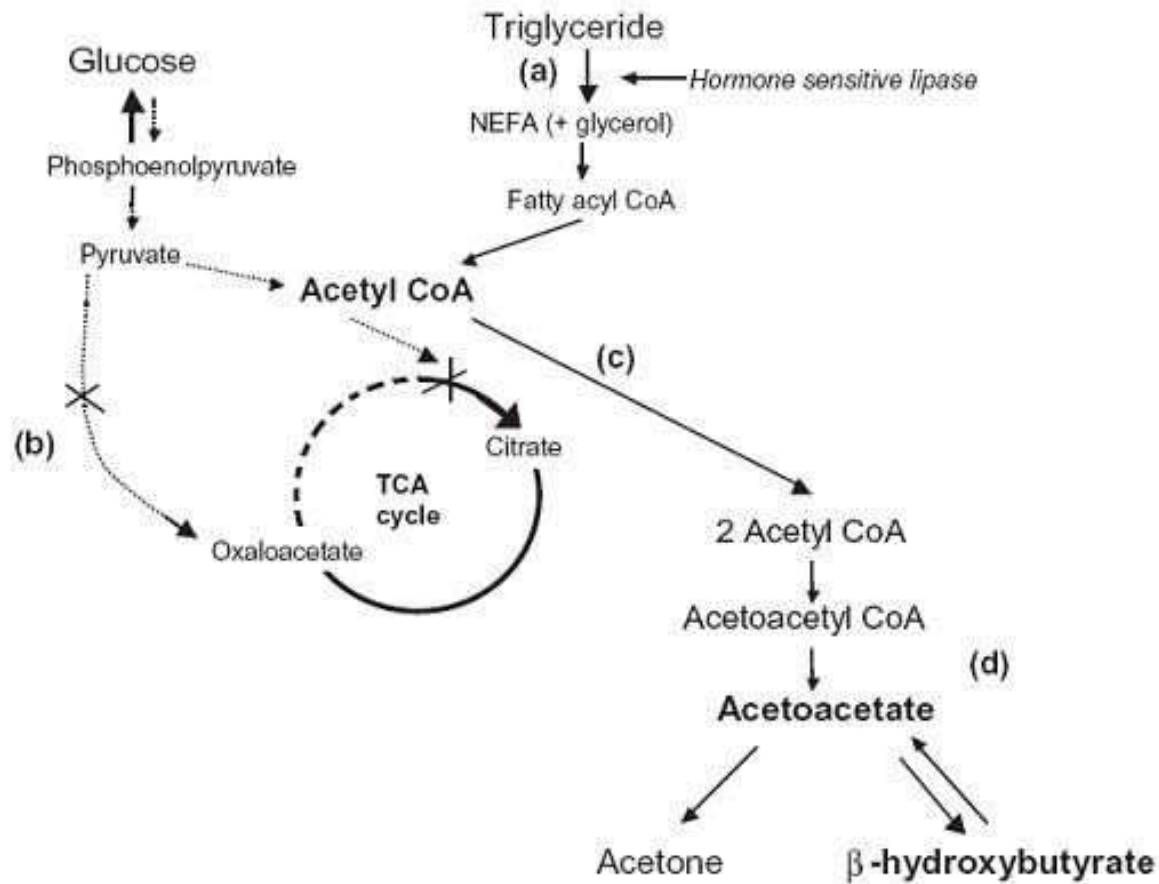
Дијагноза diabetes mellitus-a

- Гликемија **наште** (ујутру) **већа од 7,0mM**
измерено најмање два пута у два неузастопна дана
- Гликемија у **120 min OGTT-a** **већа од 11,1mM**
- Гликемија мерена у **било које доба дана**
(независно од оброка) **већа од 11,1mM**
- Потребно је да пацијент има **класичне симптоме болести** (полиурија, полидипсија и полифагија уз мршављење).

Компликације diabets mellitus-a

- **Акутне**
 - Дијабетесна кетоацидоза
 - Хиперосмоларно некетогено стање
 - Лактатна ацидоза
- **Хроничне**
 - Микроангиопатија
 - Макроангиопатије

Дијабетесна кетоацидоза



Хиперосмоларно некетогено стање

- Стање **изразите хипергликемије** праћене гликозуријом, али **без кетонурије**
- Смртност преко 40%
- Јавља се у ситуацијама када **постоји извесна** (али недовољна) **секреција инсулина** (довољна да спречи кетогенезу) и **неки додатни етиолошки фактори** који **фаворизују дехидратацију** (повраћање, неуношење течности, примена диуретика итд.)

Хроничне компликације diabetes mellitus-a

- **Микроангиопатије**

- Ретинопатија
- Нефропатија
- Неуропатија

- **Макроангиопатије**

- Коронарна болест
- Цереброваскуларна болест
- Периферна васкуларна болест

Патогенеза хроничних компликација

- Дуготрајна изложеност хипергликемији води:
 - Делимичној или потпуној **опструкцији крвних судова** и поремећају у допремању кисеоника и хранљивих материја;
 - **Повећању васкуларне пропустљивости.**

Патогенеза хроничних компликација

- Интензивирање **синтезе сорбитола**
- Немогућност регенерације глутатиона и интензивирање **оксидативног стреса**
- **Гликозилација и фруктозилација протеина**

Хипогликемија

- Хипогликемија је клиничко стање у којем је ниво глукозе у крви **мањи од 3,0 mmol/l**.

Класификација хипогликемија

- Хипогликемије **наште**
- **Постпрандијалне** (реактивне, стимулативне)
- **Привидне** (factitia) или лажне хипогликемије
- Хипогликемије **у дечјем узрасту**

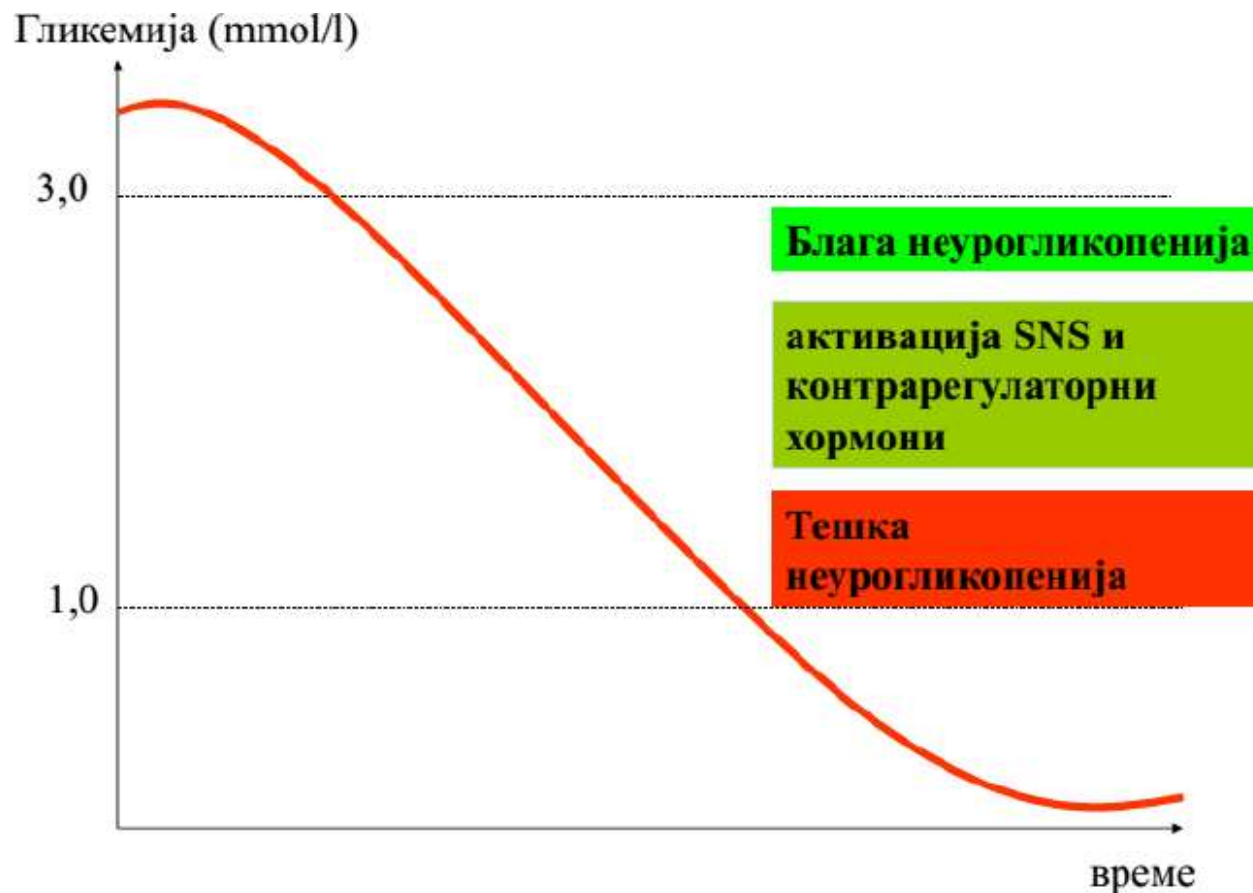
Хипогликемије наше

- Хипогликемије изазване **хиперсекрецијом инсулина**
- Хипогликемије изазване **болестима јетре**
- Хипогликемије **изазване поремећајима функције ендокриних жлезда**
- Хипогликемије изазване **великим туморима** који троше глукозу
- Хипогликемије изазване **смањеним узимањем или залихама угљених хидрата**
- Хипогликемије изазване **аутоимунским процесима** (са антителима на инсулин)
- Хипогликемије изазване **лековима**

Патофизиолошке последице хипогликемије

- **Стимулација симпатикусног нервног система**
(дрхтавица, хладно презнојавање, најежена кожа, страх, тахикардија)
- **Ослобађање контрарегулаторних хормона**
(адреналин, нпрадреналин, гликокортикпиди, СТН, АСТН)
- **Неурогликопенија**
(смањена концентрација гликозе у CNS-у)

Патофизиолошке последице хипогликемије

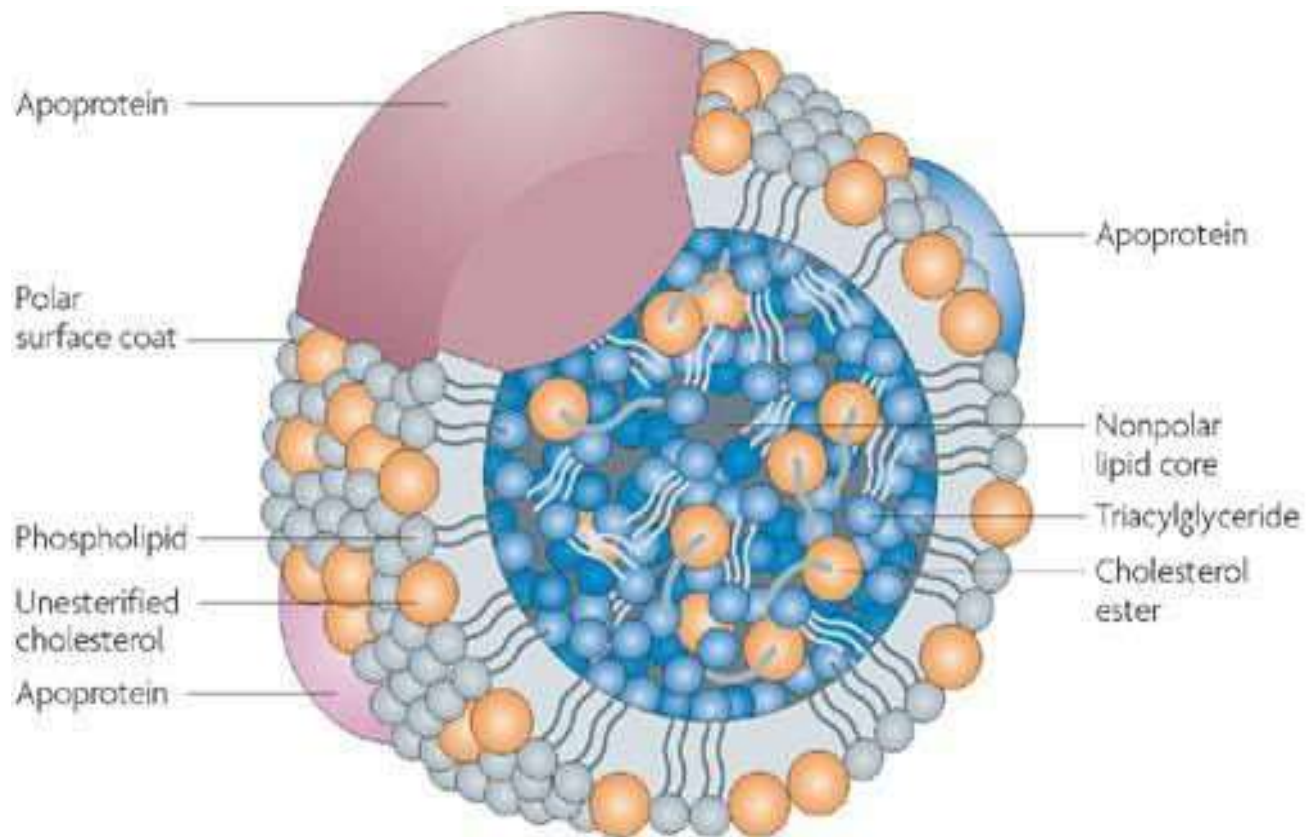


Поремећаји метаболизма масти

Врсте масти у организму

- Триацилглицероли
 - Масне киселине (незасићене/засићене)
 - Стероиди
 - Фосфолипиди (глицерофосфатиди, сфингомијелин, цереброзиди)
-
- **Заједничка особина: хидрофобност**
 - **Укупна концентрација: 5-10 g/L.**

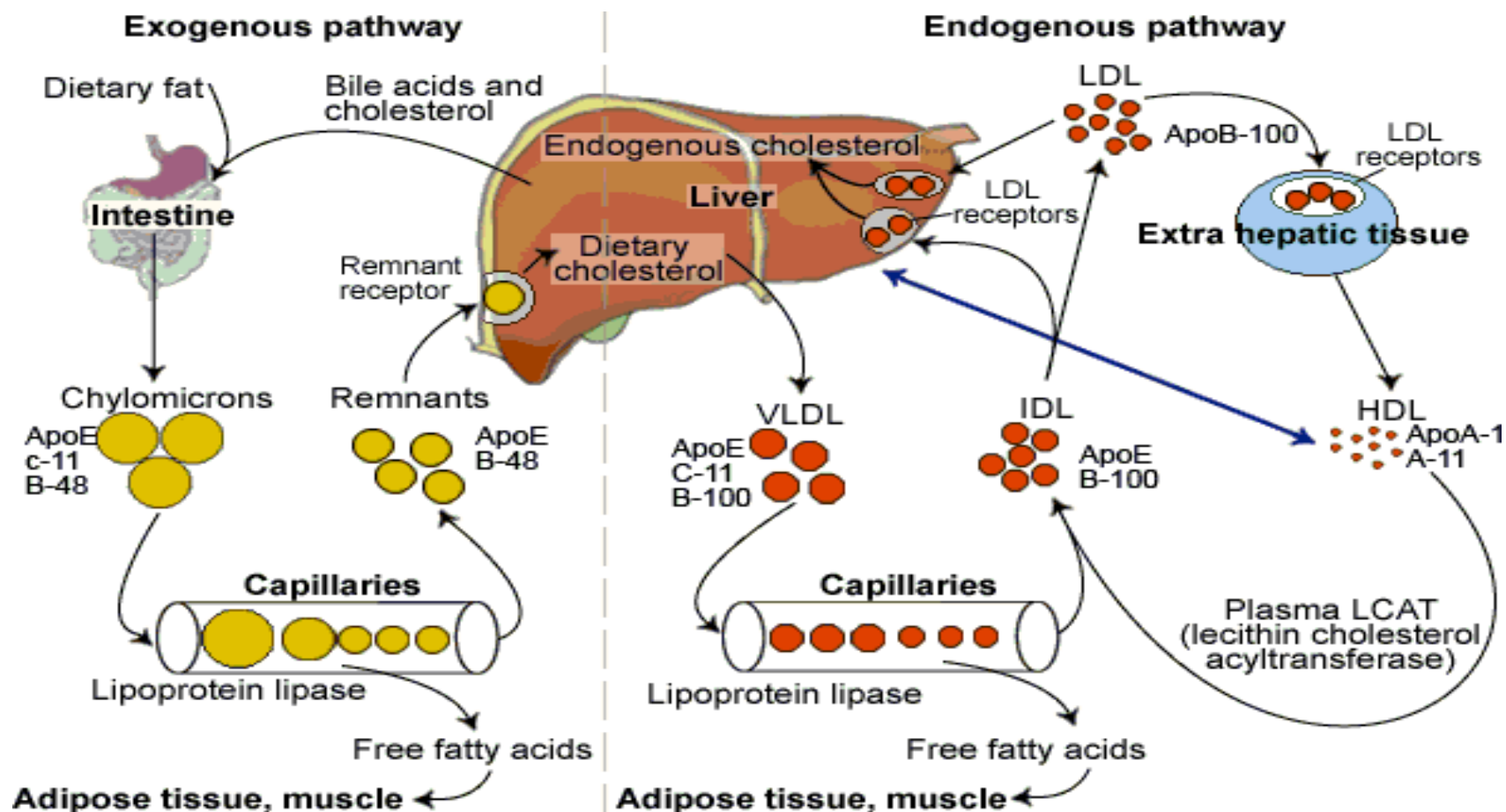
Структура липопротеина



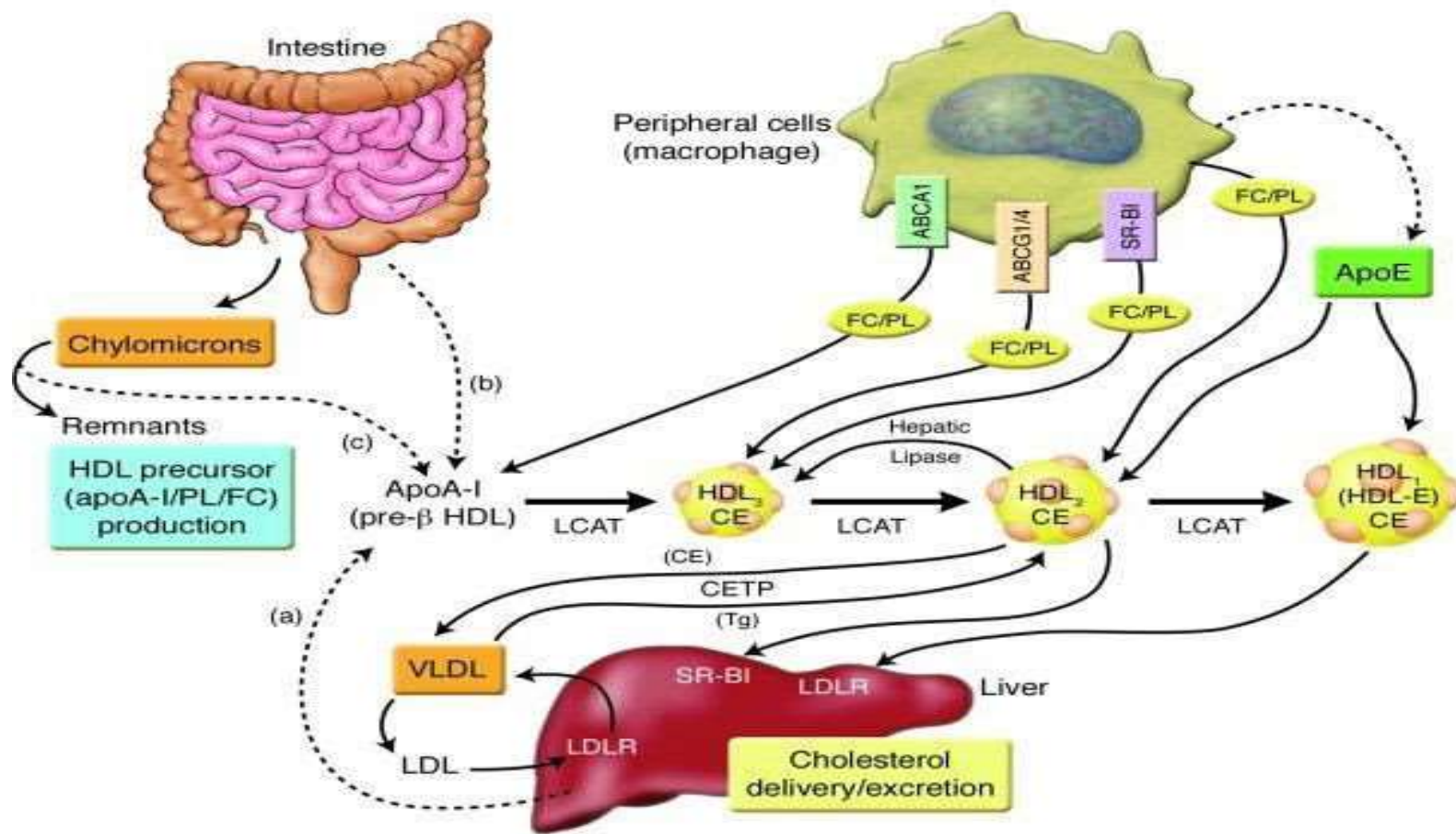
Липопротеини

Lipoprotein class	Density (g mL ⁻¹)	Diameter (nm)	% Protein	% Cholesterol	% Phospholipid	% Triglycerides
HDL	1.063–1.210	5–15	33	30	29	8
LDL	1.019–1.063	18–28	25	50	21	4
IDL	1.006–1.019	25–50	18	29	22	31
VLDL	0.95–1.006	30–80	10	22	18	50
Chylomicrons	<0.95	100–1000	<2	8	7	84

Метаболизм масти



Метаболизм масти



Поремећаји метаболизма масти

- Поремећаји дигестије и апсорпције масти
- Поремећаји концентрације масти у крви
- Липидозе

Поремећаји дигестије и апсорпције масти

- **Етиологија**
 - Недостатак **жучних киселина**
 - Недостатак **ензима липазе**
 - **Смањена ресорптивна површина**
 - **Опструкција лимфних судова**
- Патофизиолошке последице – **стеатореја** (појава **масних столица**)

Поремећаји концентрације масти у крви

- Квалитативни и квантитативни
- Квантитативни:
 - **Примарни** (урођени генетски дефект)
 - **Секундарни** (последица стечених болести)

Примарне хиперлиппротеинемије

Тип	назив	укупни холестерол	триглицериди	„фрижидерски тест“	честица
I	Недостатак ЛПЛ	↑ или Н	↑↑	„чеп“	хиломикроми
II	а. Породична хиперхолестеролемија	↑↑	Н	бистар	LDL
	б. Породична комбинована хиперхолестеролемија	↑↑	↑	бистар или замућен	LDL+VLDL
III	Породична дисбеталипопротеинемија	↑	↑	бистар или замућен	IDL
IV	Породична хипертриглицеридемија	↑ или Н	↑↑	замућен	VLDL
V	Мешовита хиперлиппротеинемија	↑	↑↑	„чеп“ + замућен	Хиломикроми + VLDL

Лабораторијска дијагностика липидограм

- Припрема пацијента за преглед:
 - Период **гладовања најмање 12-14h**
 - Код жена водити рачуна о менструалном циклусу (**ниже вредности укупног холестерола у средини циклуса**)
 - Ефекат узимања **лекова** (гlikоcортикоиди, естрогени)
 - **Пратеће болести** (првих недеља након АИМ вредности су лажно снижене)

Липидограм

- У серуму се **директно одређују**:
 - Укупни холестерол
 - HDL-холестерол (HDL)
 - триглицериди (TAG) .
- LDL-холестерол (**Friedewald-ova formula**)
$$\text{LDL} = \text{tHol} - \text{HDL} - (\text{TAG}/2,2)$$
- **напомена**: не израчунава се уколико су $\text{TAG} > 4,5 \text{ mmol/L}$

Општа популација

- $\text{tHOL} < 5,2 \text{ mmol/L}$
- $\text{HDL} > 1,3 \text{ mmol/L}$
- $\text{LDL} < 3,5 \text{ mmol/L}$
- $\text{TAG} < 1,7 \text{ mmol/L}$
- $\text{tHOL/HDL} < 4,5$

Липидозе

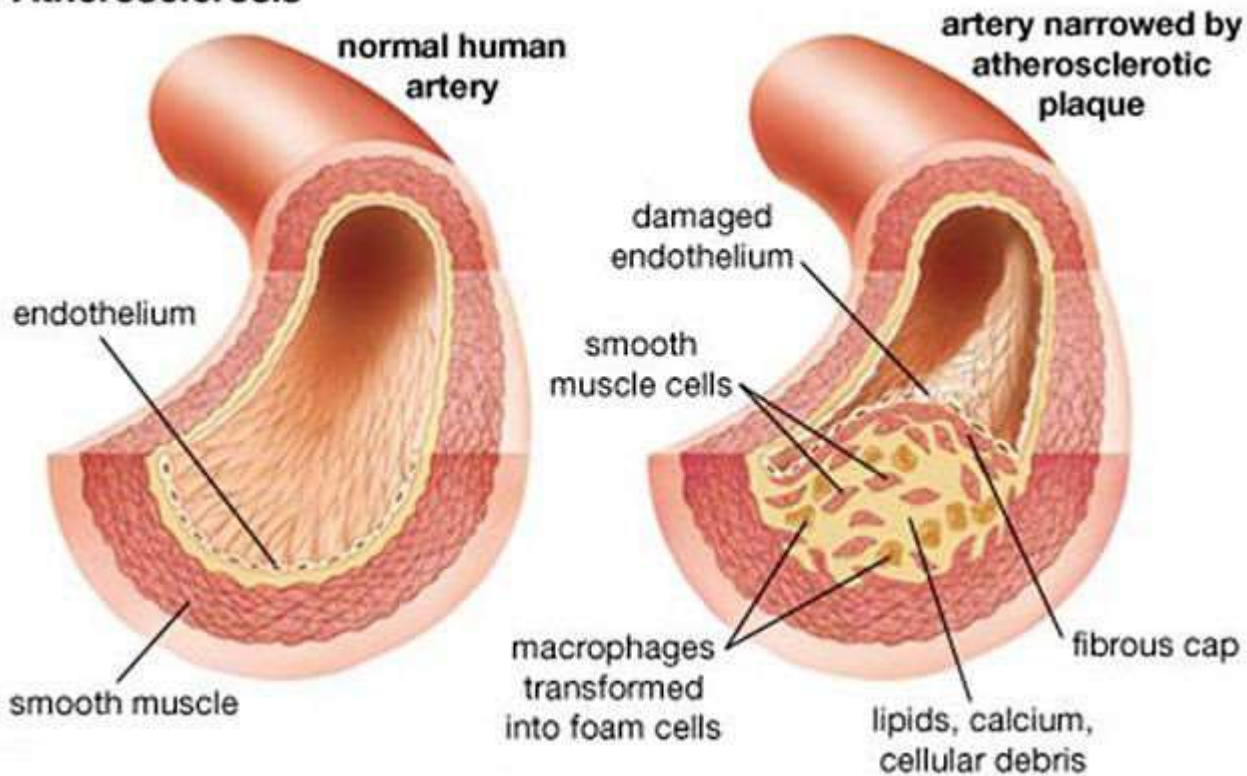
- **Болести акумулације липида**
- **примарне (наследне болести)**
 - **Сфинголипидозе**
 - **Несфинголипидне липидозе**
- **секундарне**
 - **Стеатоза јетре**
 - **Атеросклероза**
 - **Гојазност**

Атеросклероза

- Најчешћа патофизиолошка основа за **сужење лумена артерија**
- Две компоненте: **артериосклероза** и **атероматоза**
- **Артериосклероза**-хронична дифузна болест артеријских крвних судова коју карактерише абнормално задебљање и отврднуће њихових зидова
- **Атероматоза**-локализована акумулација меких депозита у субендотелном слоју крвног суда

Атеросклероза

Atherosclerosis



Фактори ризика

- **Потенцијално модификабилни:**
 - Резистенција на инсулин и хиперинсулинемија
 - Хипергликемија
 - Дислипидемија
 - Артеријска хипертензија
 - Хормонски статус
 - Конзумирање дувана
 - Седатеран начин живота
 - Оксидативни стрес
 - Хронична инфекција.

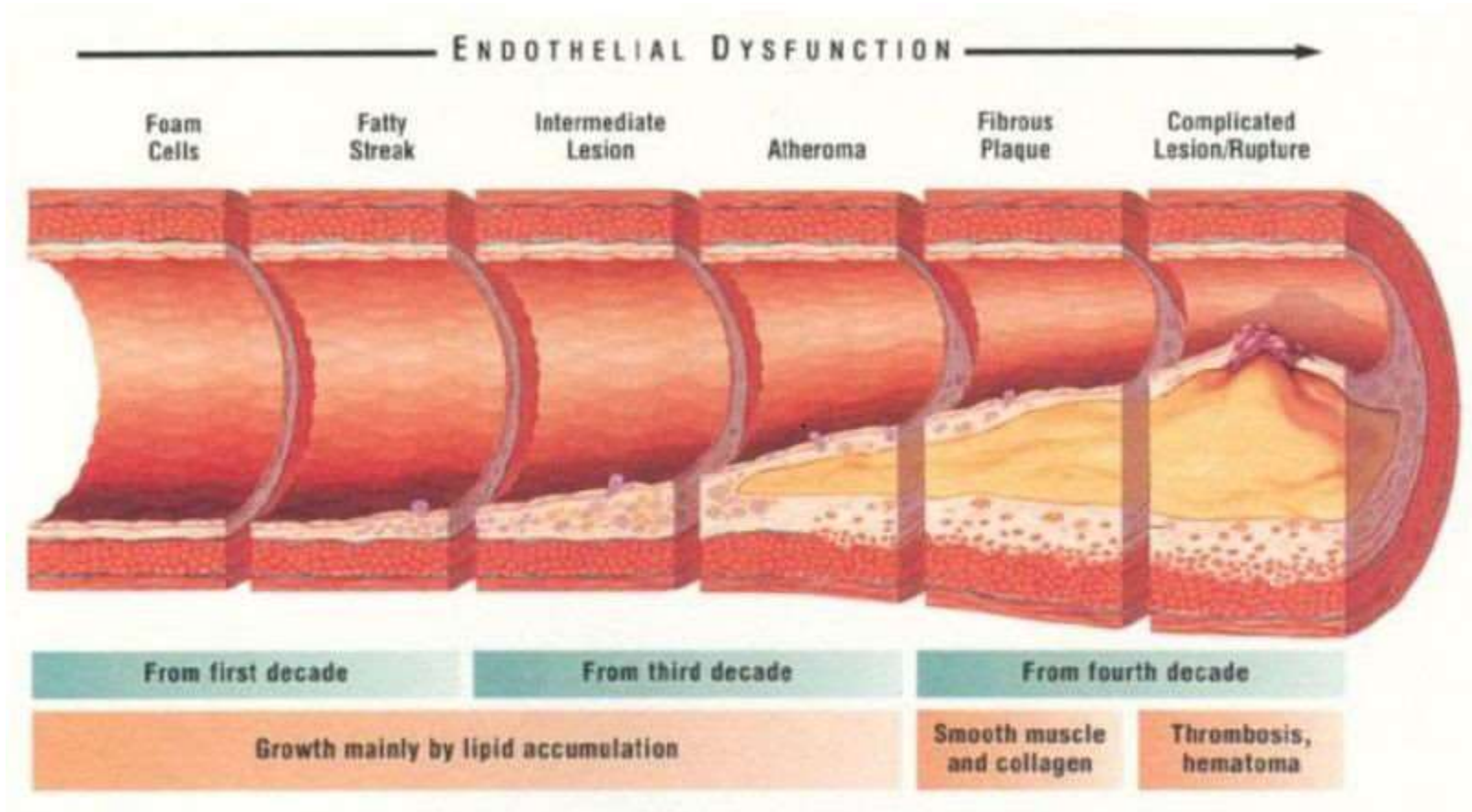
Фактори ризика

- **Потенцијално немодификабилни:**
 - Старење
 - Наслеђе
 - Пол
 - Раса
 - Тип личности и психосоцијални фактори.

Стадијуми атерогенезе

1. Ендотелна дисфункција
2. Масна мрља
3. Транзиторна лезија
4. Фиброзни плак
5. Компликована лезија

Стадијуми атерогенезе



Патогенеза атеросклерозе

- **Иницијација ендотелне дисфункције:**

- Одговор ендотела на повреду
- Моноклонална хипотеза
- Липогенетска хипотеза
- Старење
- Тромбогенетска хипотеза
- Инфилтрација липида
- Оксидација LDL-а.

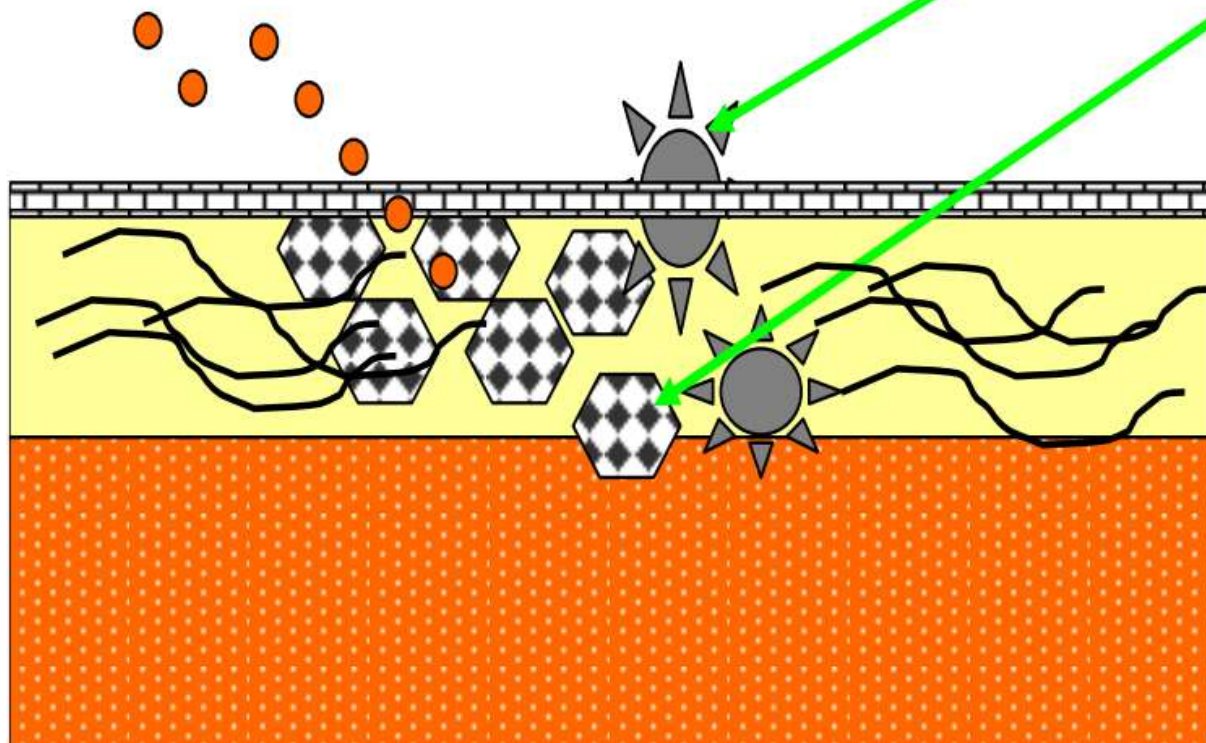
- **Последице ендотелне дисфункције:**

- Поремећај регулације васкуларног тонуса и архитектоники, хемостазе и инфламације.

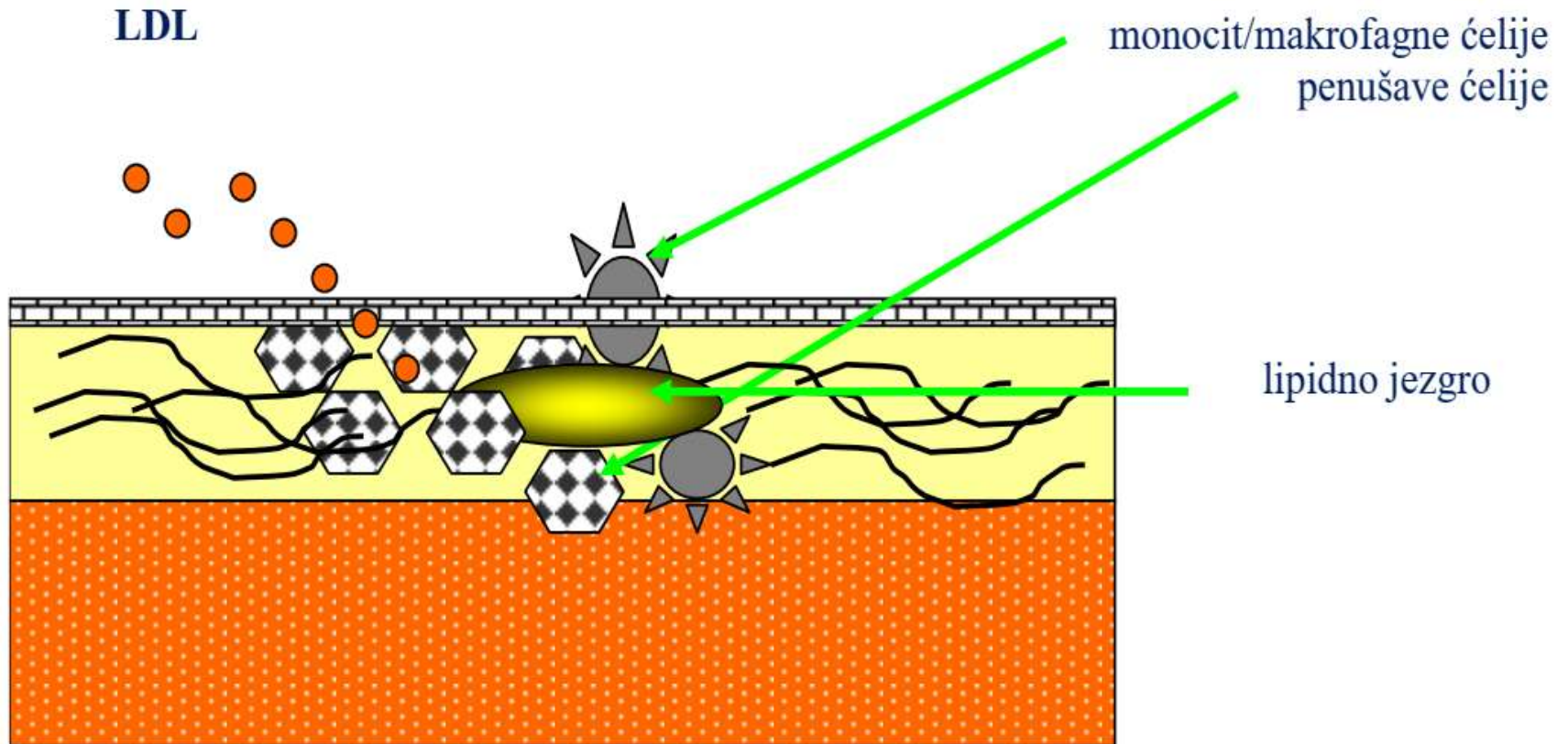
Масна мрља

LDL

monocit/makrofagne ćelije
penušave ćelije



Транзиторна лезија



Фиброзни плак

