

# Поремећаји метаболизма угљених хидрата и масти

доцент др Ивица Петровић  
Институт за патолошку физиологију  
Факултет медицинских наука

# Садржај предавања

---

- **Поремећај метаболизма угљених хидрата**
  - Синдром хипергликемије
  - Синдром хипогликемије
- **Поремећај метаболизма масти**
  - Хиперлипидемије

# Угљени хидрати

---



# Врсте УХ

---

- МОНОСАХАРИДИ
  - ХЕКСОЗЕ
  - ПЕНТОЗЕ
- ДИСАХАРИДИ
  - ЛАКТОЗА (гликоза + галактоза)
  - САХАРОЗА (гликоза + фруктоза)
- ПОЛИСАХАРИДИ
  - ГЛИКОГЕН
  - СКРОБ (амилоза + амилопектин)

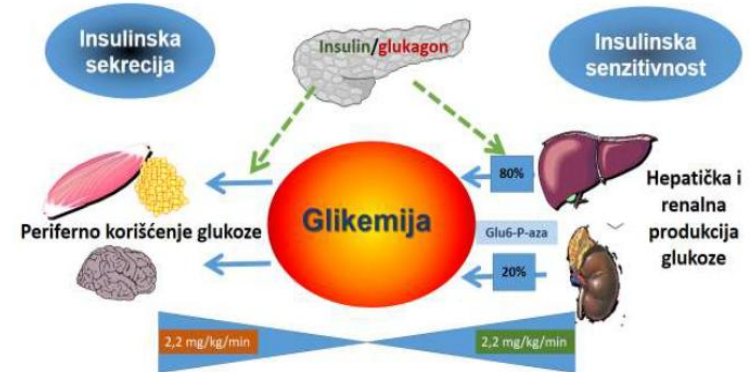
# Метаболизам УХ

---

- Судбина глукозе у организму
  - СИНТЕЗА ГЛИКОГЕНА (синтеза гликогена из глукозе)
  - ГЛИКОГЕНОЛИЗА (разлагање гликогена на глукозу)
  - ГЛИКОЛИЗА (процес разлагање глукозе) и КРЕБСОВ циклус
  - ГЛИКОНЕОГЕНЕЗА (синтеза глукозе из других супстрата)

# Физиологија

- ЈЕТРА И БУБРЕЗИ
- ЕНДОКРИНИ СИСТЕМ
  - ПАНКРЕАС и ГИТ: инсулин, глюкагон, амилин, GLP-1
  - АДЕНОХИПОФИЗА: СТХ, АЦТХ
  - ТИРОИДЕА: Т3 и Т4
  - КОРА И СРЖ НАДБУБРЕГА: А, НА и ГК
- АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ
- АДИПОЦИТИ
- МИШИЋНО ТКИВО



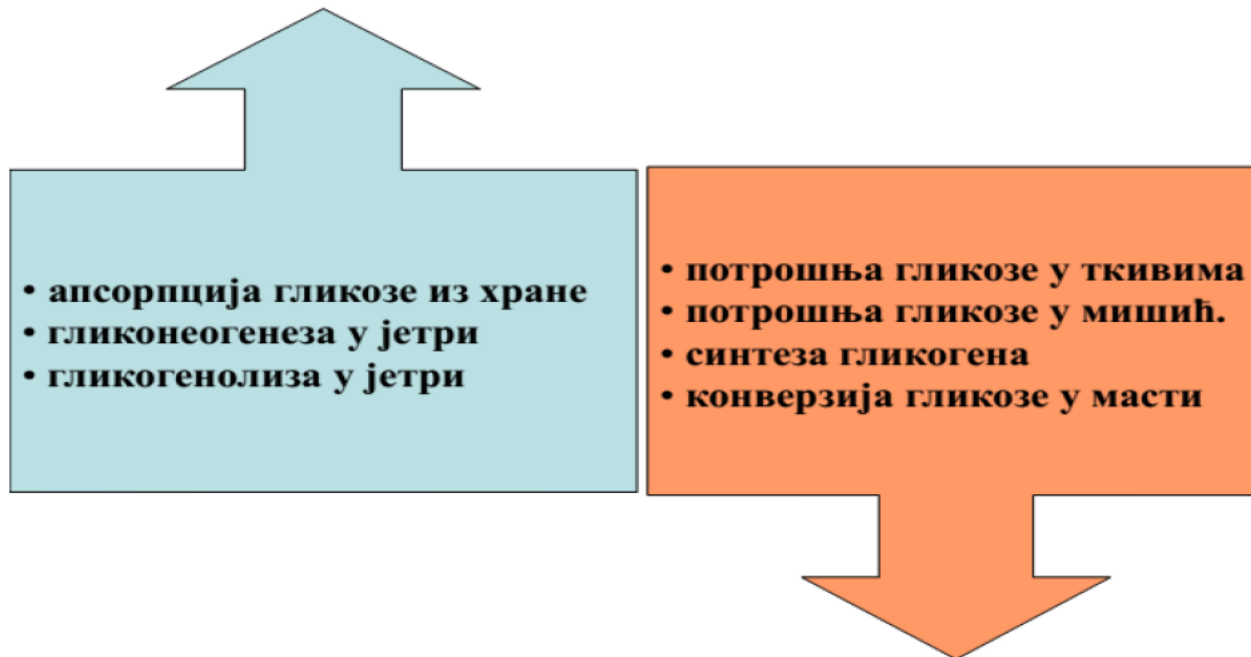
# Физиологија

---

- Инсулин - (11 хромозом); из прерпоинсулина; након активације Glut-2 рец; делује на Glut-4 рец; Две фазе лучења прва 15 мин након оброка а затим друга
- GLP-1 - инкретински концепт; на нивоу црева; појачава секрецију инсулина а смањује глукагона; смањен код пацијената са шећерном болести
- Глукагон контрарегулаторан хормон

# Одржавање хомеостазе глюкозе

---



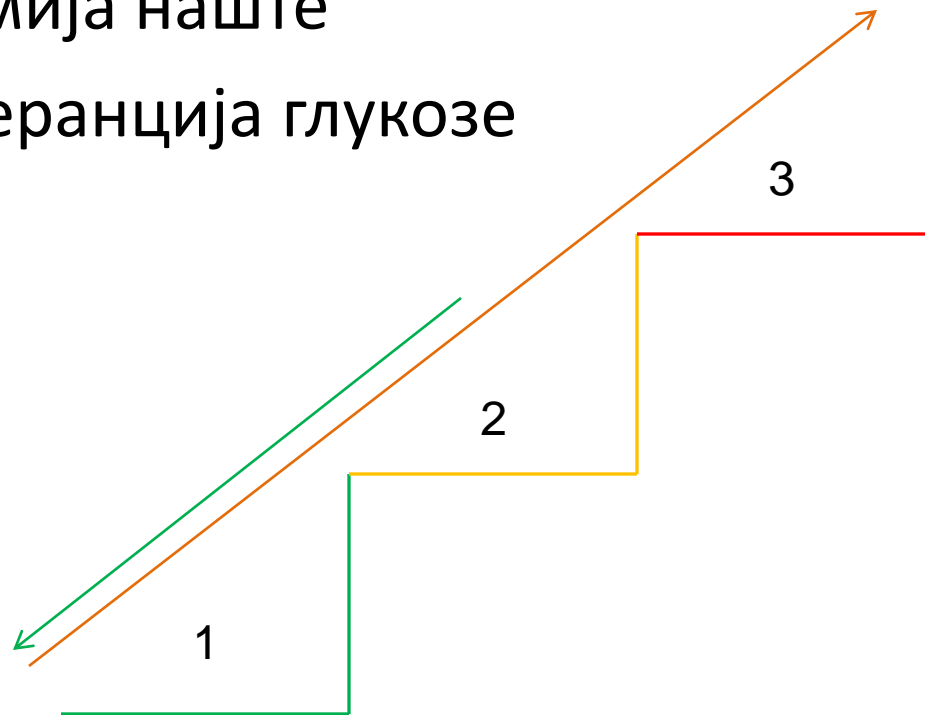
- Повећана гликемија - основни стимулус за синтезу инсулина



# Дисгликемије

---

1. Нормална толеранција глукозе
2. Поремећена хомеостаза глукозе
  - Повећана гликемија наште
  - Поремећена толеранција глукозе
3. Шећерна болест



# Нормална толеранција глюкозе

---

- ADA 2003: гликемија наште  $\leq 5,5\text{mM}$ , гликемија у 120.min OGTT-а мања од 7,8mM.
- WHO 1999: гликемија наште  $\leq 6,1\text{mM}$ , гликемија у 120.min OGTT-а мања од 7,8mM.

# Нарушена хомеостаза глюкозе

---

- **Повишена гликемија наште (IFG)**  
5,6 < гликемија < 6,9 mmol/l наште
- **Смањена толеранција гликозе (IGT)**  
7,8 < гликемија (120мин OGTT -а ) < 11,0mmol/l

# Синдром хипергликемије – шећерна болест (Diabetes mellitus)

- Стање хипергликемије услед апсолутног или релативног недостатка инсулина или изостанка његовог ефекта
- Праћено поремећајем метаболизма осталих органских материја и настанкон знаћајних компликација (инвалидитет и смртност)
- Апсолутни - аутоимунски инсулитис - тип 1 ДМ
- Релативни (у каснијим фазама може прећи у апсолутни) - инсулинска резистенција са појачаном функцијом  $\beta$  ћелија - тип 2 ДМ

# 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)
- ***Гестацијски DM*** (GDM) - *Diabetes mellitus* у трудноћи

# Класификација РС

---

- **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**

# PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA

---

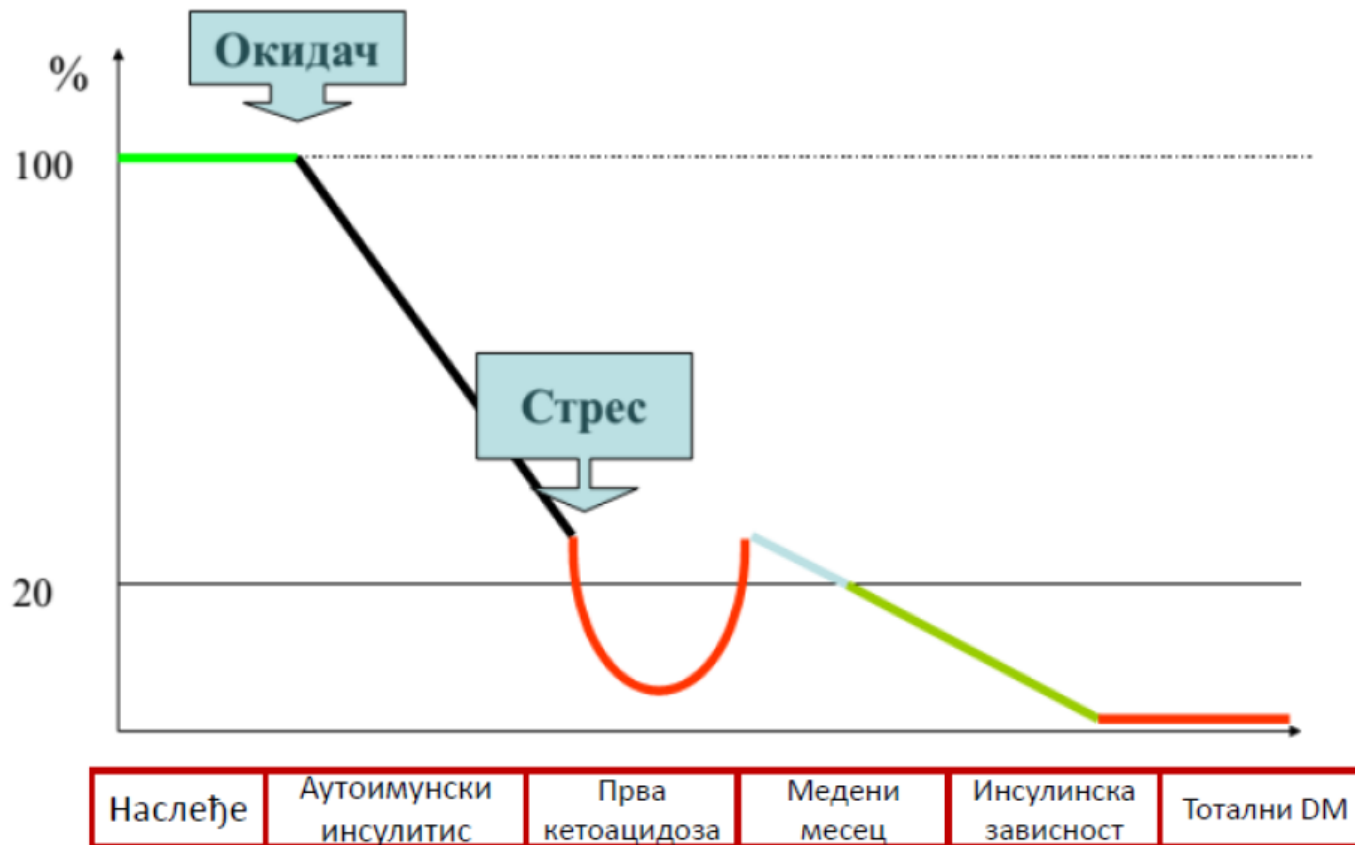
## MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
  - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
  - infekcije
  - endokrinopatije
  - lekovi i toksini
  - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
  - abnormalnosti insulinskih receptora
  - genetski sindromi

## KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
  - *Tip A - posredovan imunskim mehanizmima*
  - *Tip B - idiopatski*
- *Diabetes mellitus tip 2*
  - *Gojaznih pacijenata*
  - *Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*

# Патогенеза аутоимунског инсулитиса





# 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 глјазни
- Негативна породична анамнеза
- Рани неуспех терапије ОА и брз развој инсулинске зависности
- 5-10% свих оболелих од DM2

# Симптоми Т1ДМ и ЛАДА

---

- Болест најчешће нагло настаје, услед инфекције као предиспонирајућег фактора...
- Карактеристични симптоми:
  - **Повишена ТТ**
  - **Општа слабост и малакалост**
  - **Мучнина, гађење, повраћање**
  - **Полиурија**
  - **Полидипсија**
  - **Полифагија (појачан апетит) уз пратеће мршављење**

# Синдром резистенције на инсулин

---

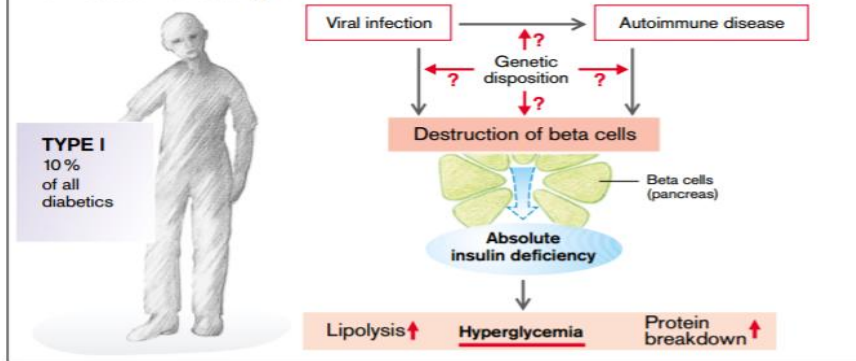
- Настаје на терену гојазности односно метаболичног X синдрома услед теорије штедљивог генотипа
- Смањен одговор/осетљивост периферних ткива на дејство инсулина, компензаторна хиперинсулинемија, поремећај метаболизма липида, хипергликемија, пропадање  $\beta$  ћелија (у касним фазама и неопходност инсулинске терапије)

# Синдром резистенције на инсулин

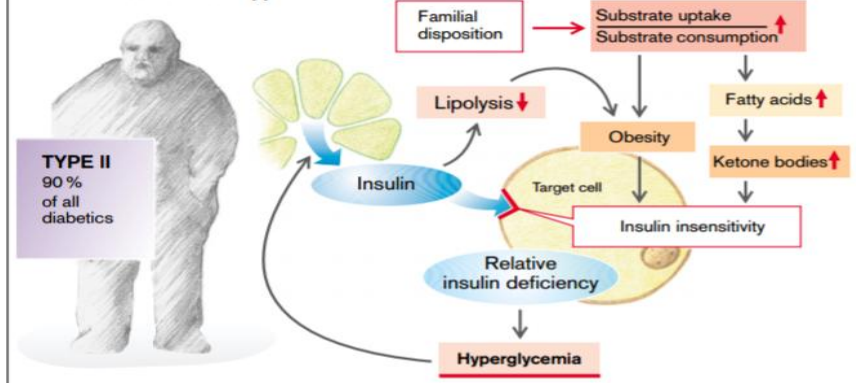
---

- **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

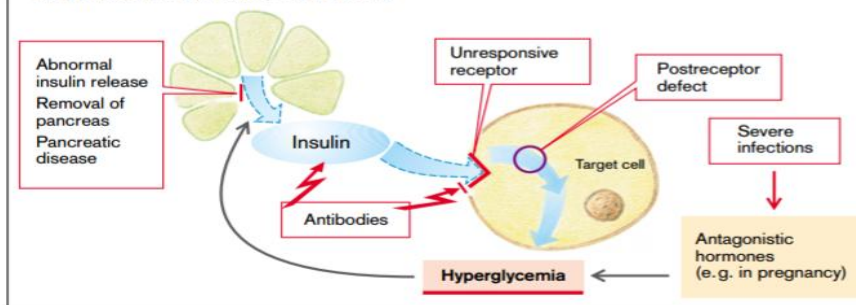
### A. Diabetes Mellitus: Type I



### B. Diabetes Mellitus: Type II



### C. Other Causes of Diabetes Mellitus



# Синдром резистенције на ИНСУЛИН

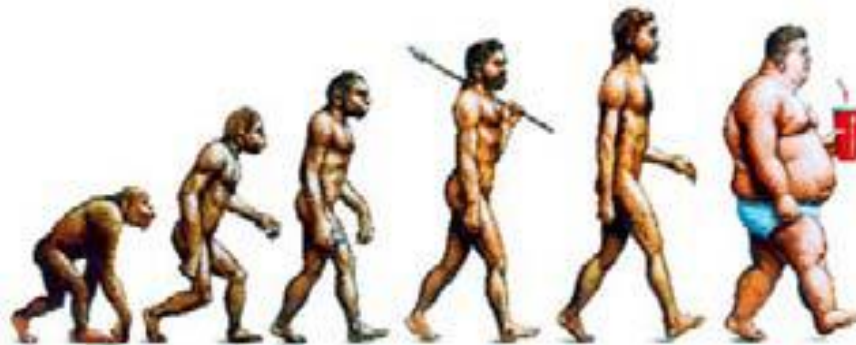
---

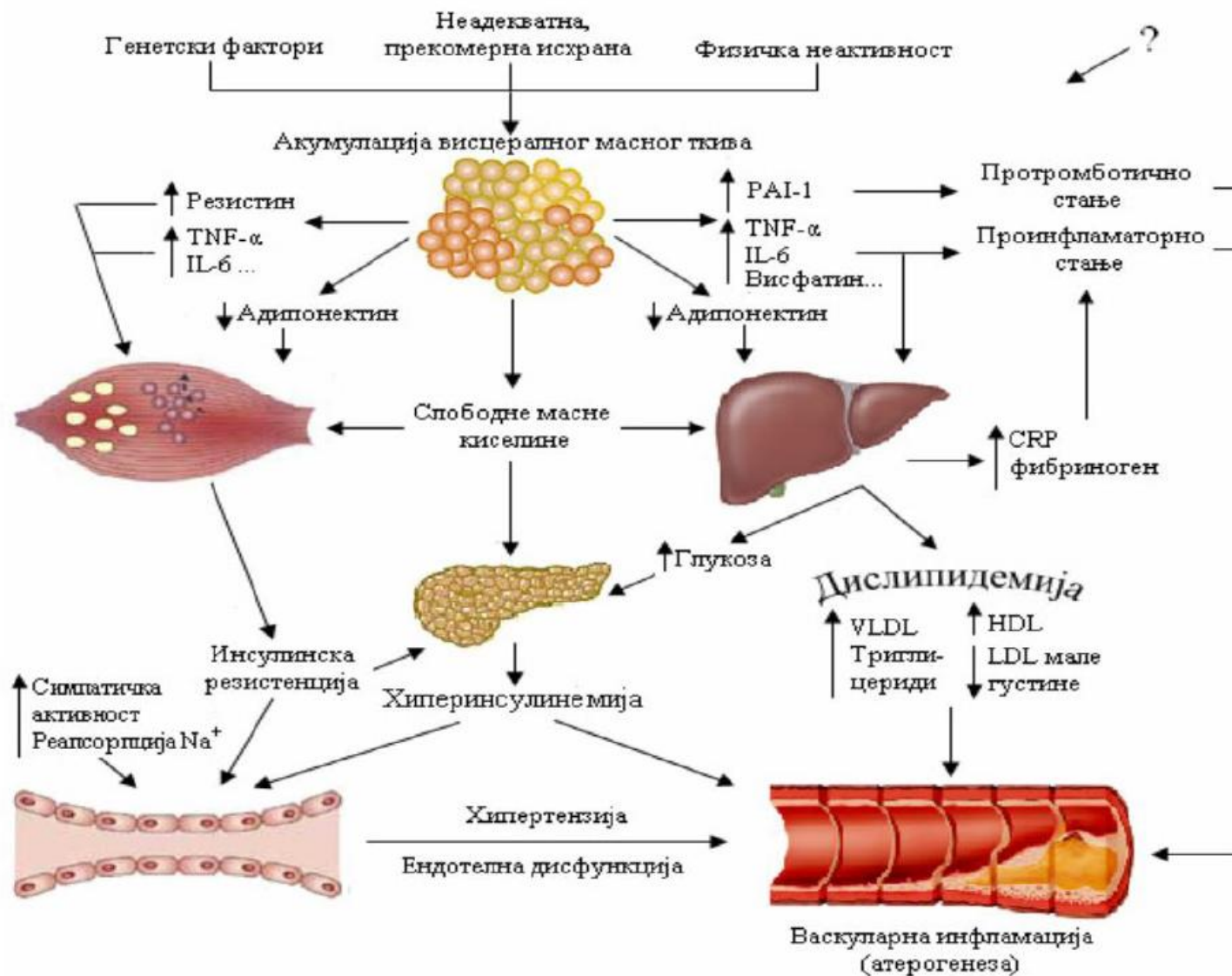
- Теорија штедљивог генотипа

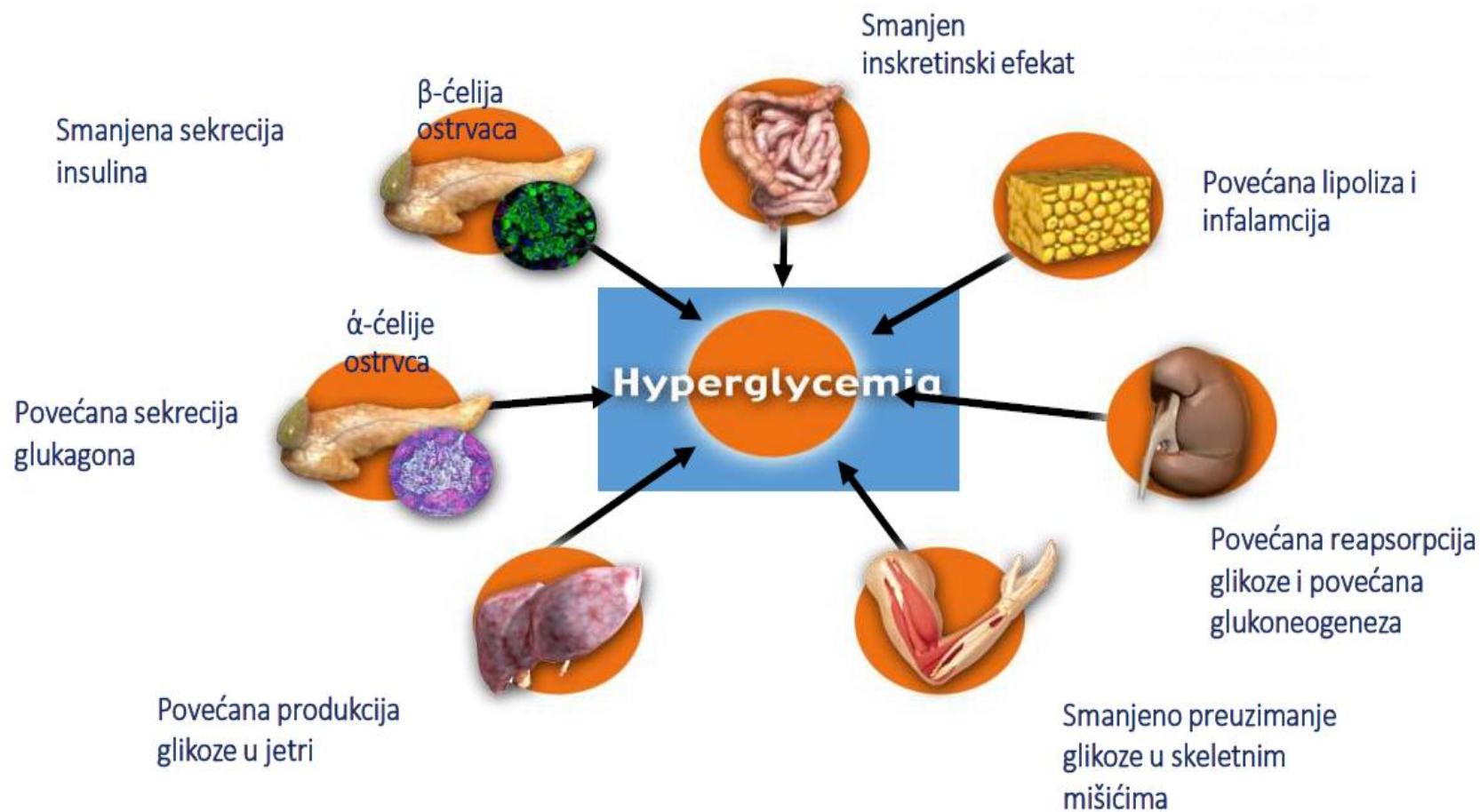
- Diabetesity

Diabetes + Obesitas

”Очекивана епидемија током 21 века...”









# Патофизиологија преласка предијабетеса ка T2DM

---

- Дисфункција  $\beta$  ћелија: апсолутан и/или релативан дефицит инсулина и амилина
- Резистенција на инсулин: јетра, адипоцити и мишићно ткиво
- Дисфункција  $\alpha$  ћелија: хиперглукагонемија
- Смањен инкретински ефекат: недостатак ефеката GLP1
- Маладаптација бубрега на хипергликемију
- Остало:
  - Повећана апсорпција гликозе у GIT-у
  - CNS: повећан апетит, смањен јутарњи допамин и повећан тонус симпатикуса
  - дисрегулација имунског система, поремећај микробите у GIT-у (промовишу дисфункцију  $\beta$  ћелија)

# Симптоми Т2ДМ

---

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

# Дијагностички критеријуми

---

- Гликемија наште
- Гликемија у било које доба дана
- ОГТТ
- HbA1c

# Дијагностички критеријуми

---

- Гликемија наште  $> 7.0$  два неузастопна дана
- Гликемија у било које доба дана  $> 11,1$  + симп.
- ОГТТ  $> 11,1$  (120 мин са 75г глукозе)
- HbA1c  $> 6,5\%$

# Компликације ДМ

---

- Акутне
- Хипергликемијске
  - Дијабетична кетоацидоза
  - Хиперосмоларно некетогено стање
  - Лактатна ацидоза
- Хипогликемијске
  - Синдром хипогликемије
- Хроничне
- Микроваскуларне
  - Ретинопатија
  - Неуропатија
  - Нефропатија
- Макроваскуларне
  - Ишемијска болест срца
  - Периферна васкуларна болест
  - Цереброваскуларна болести

# Компликације

---

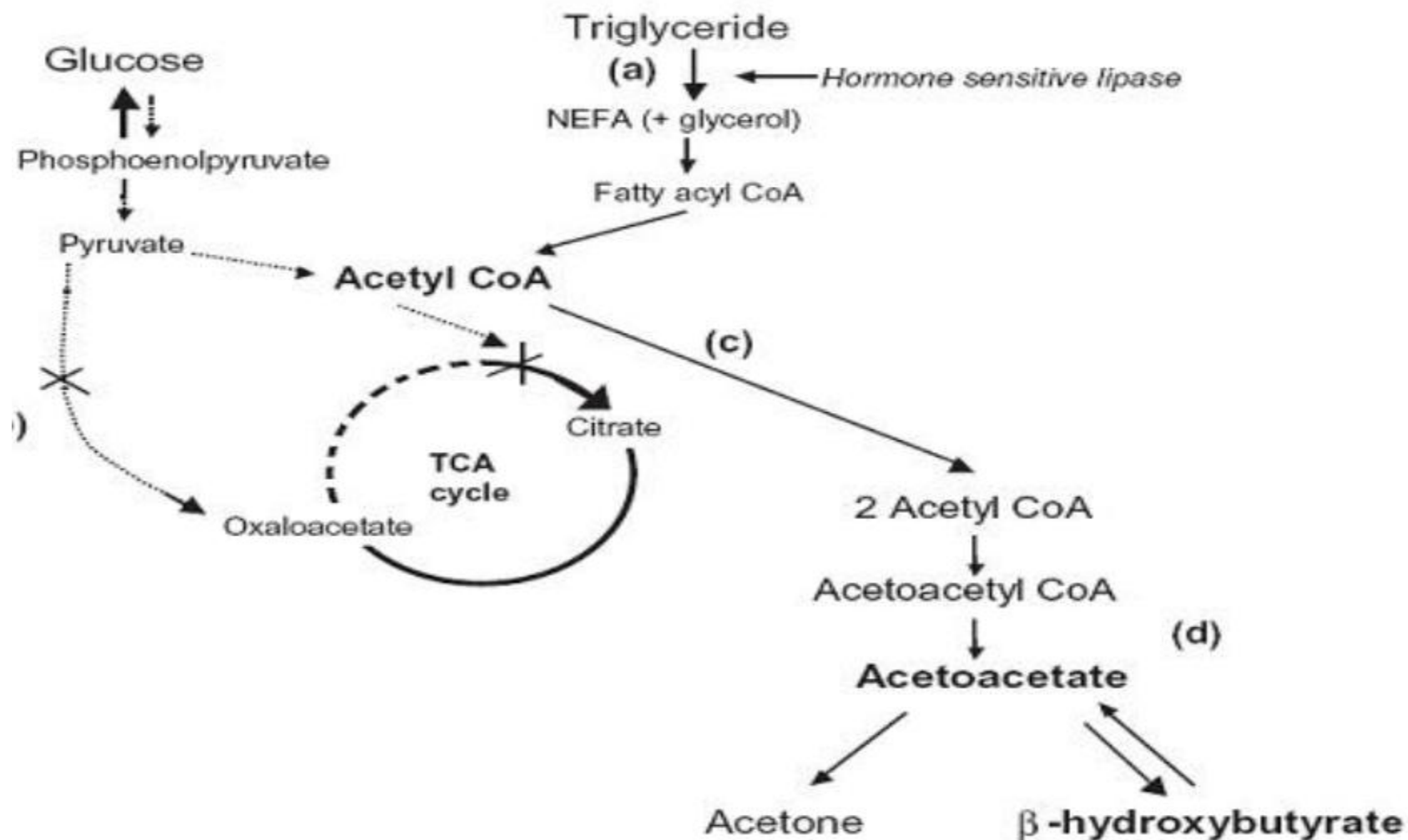
- Хипергликемија **НЕ БОЛИ**
- Јако опасне по пацијента
- Носе велики ризик од настанка инвалидитета и смртности
- Јако висики трошкови лечења
- Значајне последице по пацијента и његову породицу

# Акутне компликациије

---

- Хипергликемијске
  - Дијабетична кетоацидоза
  - Хиперосмоларно некетогено стање
  - Лактатна ацидоза
- Хипогликемијске
  - Синдром хипогликемије

# Дијабетична кетоацидоза





# Хиперосмоларно некетогено стање

---

- Постоји одређено лучење инсулина
- Без стварања кетона и настанка ацидозе
- Значајно повећана осмоларност
- Веома изражена дехидратација (и до 10l)
- Слабо регулисан шећер уз присуство другог предиспонирајућег фактора за дехидратацију
- Озбиљна стопа смртности и преко 40%

# Хиперосмоларно некетогено стање

---

- Гликемија  $>33.0\text{mM}$
- Осмоларност плазме  $>320\text{ mOsm}$
- рН крви  $> 7.3$
- Дефицит волумена око 10 литара
- Гликозурија без кетонурије

# Лактатна ацидоза

---

- Значајан скок лактата са настанком ацидозе
- У стањима ткивне хипоксије
  - Код поремећаја функције срца
  - Код поремећаја функције плућа
  - Код поремећаја функције хемоглобина

# Синдром хипогликемије

---

Клиничко стање у којем гликемија падне испод 3,0 mmol/l

- Хипогликемије **наште**
- **Постпрандијалне** (реактивне, стимулативне)
  - ✓ Идиопатске
  - ✓ Dumping sy
  - ✓ Функционалне, предиабетесне
- **Привидне** (factitia) или лажне хипогликемије
- Хипогликемије **у дечјем узрасту**
  - ✓ Гликогенозе
  - ✓ Новорођенчад мајки са гестацијаким ДМ

# Синдром хипогликемије

---

## ЕТИОЛОГИЈА

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

# Последице хипогликемије

---

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

# Хроничне компликации

## Дијабетесна ретинопатија



Водећи урок слепоила  
у радно способној  
популацији<sup>1</sup>

## Дијабетесна нефропатија



Водећи урок терминалне  
бубрежне слабости<sup>2</sup>

## Мождани удар

1.2- до 1.8-пута чешћи



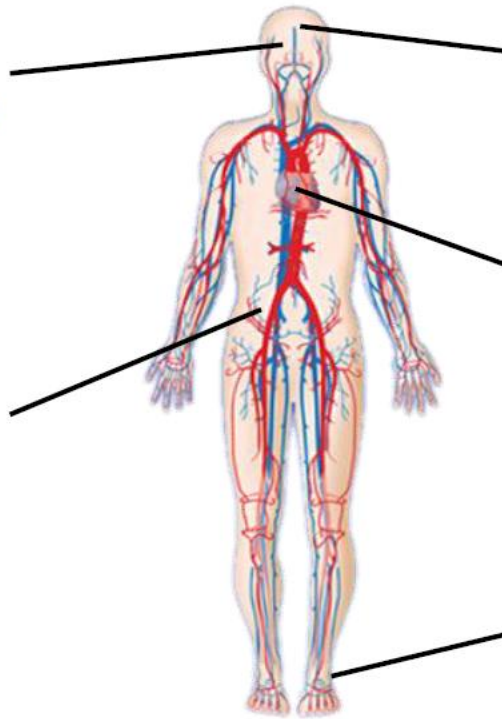
## Кардиоваскуларне болести

75% пацијената са DM  
умире од  
кардиоваскуларних  
догађаја<sup>4</sup>



## Дијабетесна неуропатија

Водећи узрок  
нетрауматске  
ампутације доњих  
екстремитета<sup>5</sup>



<sup>1</sup>Fong DS, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1):S99–S102. <sup>2</sup>Molitch ME, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1):S94–S98.

<sup>3</sup>Kannel WB, et al. *Am Heart J* 1990; 120:672–676. <sup>4</sup>Gray RP & Yudkin JS. In *Textbook of Diabetes* 1997.

<sup>5</sup>Mayfield JA, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1):S78–S79.

# Патогенеза оштећења крвних судова

---

- Интензивирање **синтезе сорбитола**
- Немогућност регенерције глутатиона и интензивирање **оксидативног стреса**
- **Гликозилација и фруктозилација протеина**
  - ✓ **Алдимини**
  - ✓ **Фруктозилизини**
  - ✓ **Узнапредовали продукти процеса гликозилације**



# Масти

---



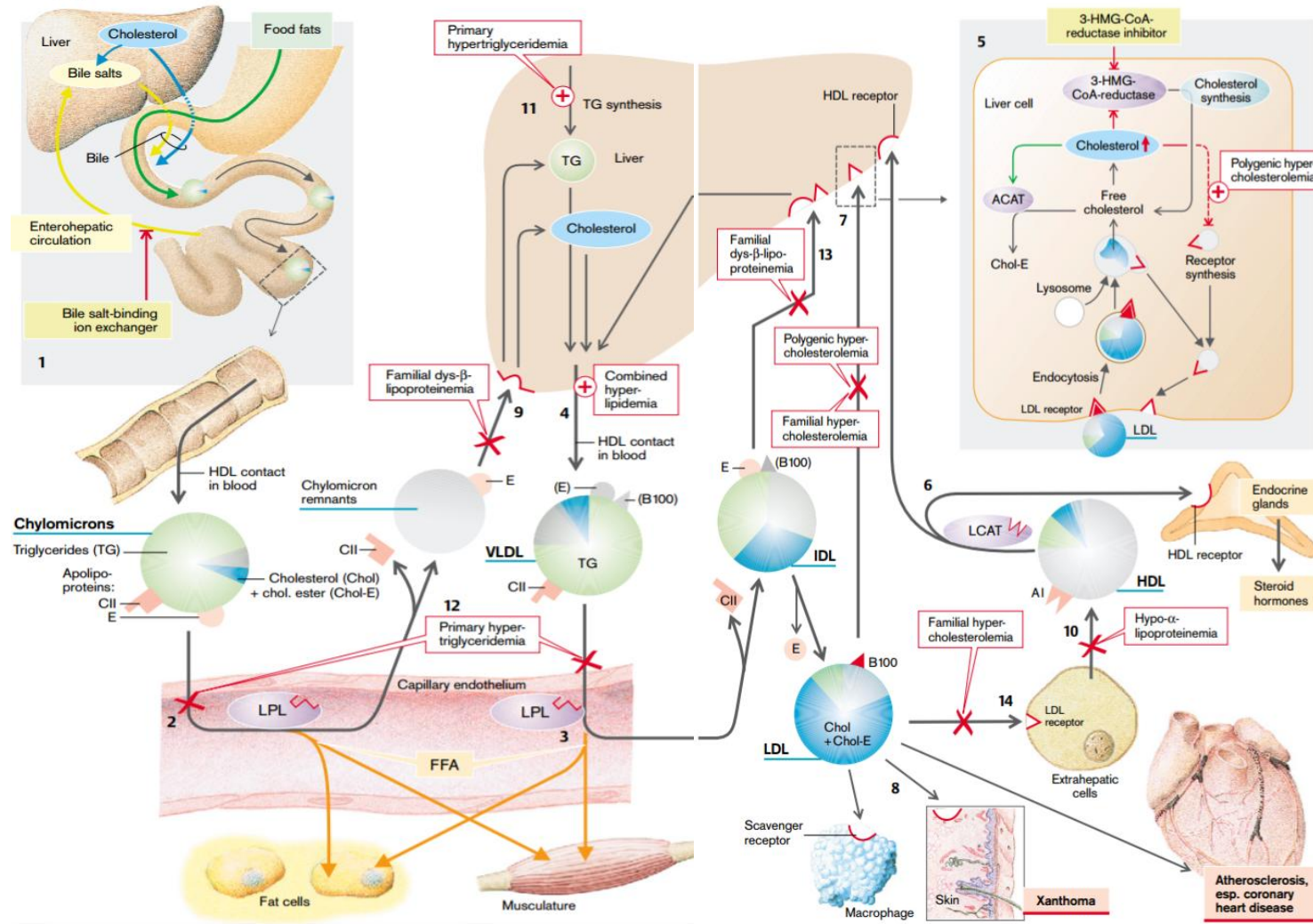
# Врсте

---

- ТРИГЛИЦЕРИДИ
- МАСНЕ КИСЕЛИНЕ
- СТЕРОИДИ
  - СТЕРОИДНИ ХОРМОНИ
  - ХОЛЕСТЕРОЛ
  - СТЕРОИДНИ ВИТАМИНИ
  - ЖУЧНЕ КИСЕЛИНЕ
- ФОСФОЛИПИДИ
  - ГЛИЦЕРОФОСФАТИДИ
  - СФИНГОМИЈЕЛИН
  - ЦЕРЕБРОЗИД

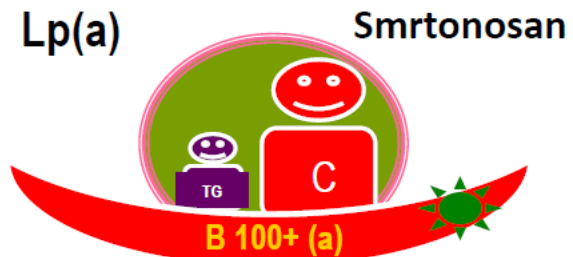
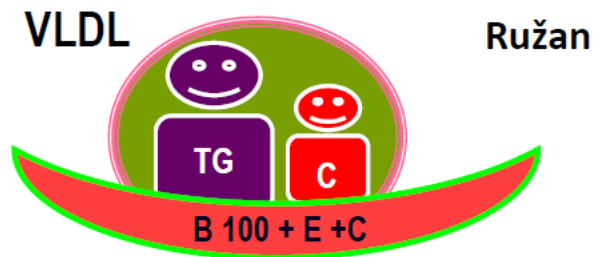
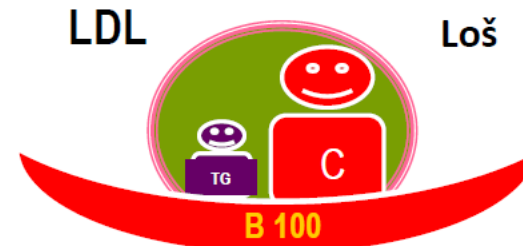
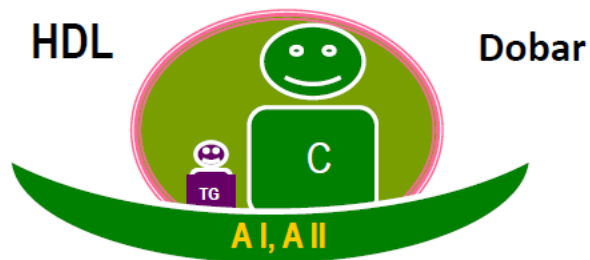
# Метаболизм масти

### - A. Lipoprotein Metabolism and its Abnormalities



# Добар, лош, ружан и смртонсан

---



# Поремећај метаболизма масти

---

- Поремећај дигестије и апсорције
- Поремећај концентрације у крви
- Липидозе

# Поремећај дигестије и апсорције

---

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

# Поремећај концентрације у крви

---

- Сви поремећаји се могу поделити на све велике групе:
  - Квалитативни
  - Квантитативни
- Са друге стране постоји и подела на:
  - Урођене поремећаје
  - Стечене поремећаје
    - Последично услед других болести

# Урођени/примарни

---

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 хиперлипопротеинемија	↑	↑↑	„чеп“ + замућен	Хиломикроми + VLDL



# Стечени/секундарни

---

Повећана липидна фракција

Узрочни поремећај

Холестерол

трудноћа, нефротски синдром, хепатоцелуларни карцином, хиперкортицизам, хипотироза, холестазна стања, примена тиазидних диуретика и гликокортикоида.

Холестерол и триглицериди

хипотироза, нефротски синдром, хиперкортицизам, трудноћа, диабетес меллитус, гихт, алкохолизам, системски еритемски лупус, лимфопролиферативне болести, примена тиазидних диуретика и гликокортикоида.

Триглицериди

системски еритемски лупус, хиперуикемија, липодистрофија, нефротски синдром, лимфопролиферативне болести уремија, акутни хепатитис, примена оралних контрацептивних средстава и бета-блокатора

LpX

болести јетре праћене холестазом (услед механичке опструкције жучних путева и примарне билијарне цирозе)

# Концентрације у крви

---

## Нормално

### Примарна превенција

tHol	< 5,2 mmol/L
HDL	> 1,3 mmol/L
<u>LDL</u>	<u>&lt; 3,5 mmol/L</u>
TAG	< 1,7 mmol/L
tHol/HDL	< 4,5

## ИБС и Т2ДМ

### Секундарна превенција

tHol	< 4,1 mmol/L
HDL	> 1,3 mmol/L
<u>LDL</u>	<u>&lt; 2,6 mmol/L</u>
TAG	< 1,7 mmol/L
tHol/HDL	< 4,5

# Липидозе

---

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

# Секундарне липидозе

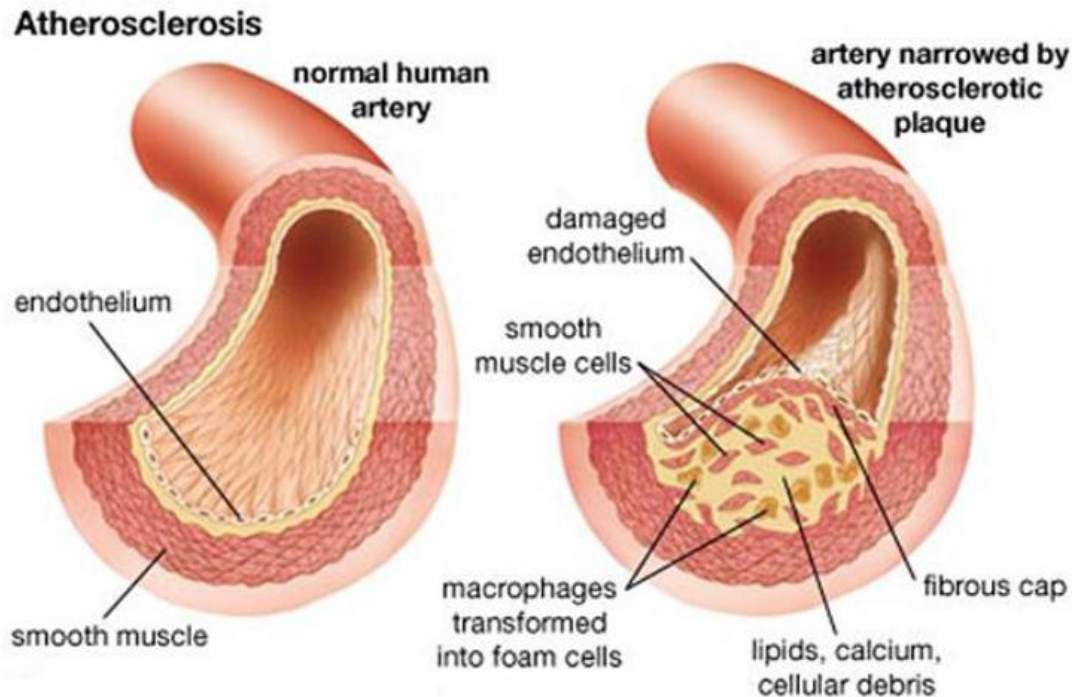
---

- Стеатоза јетре
  - Накупљањем липида у хепатоцитима
  - Појачан пут гликонеогенезе
  - Поремећај функције хепатоцита
  - Потенцијално реверзibilна

# Атеросклероза

---

- Поремећај праћен сужењем лумена артерија



# Атеросклероза

---

- **Атероматоза** - локализована акумулација меких депозита у субендотелном слоју крвног суда
- **Артериосклероза** - хронична дифузна болест артеријских крвних судова коју карактерише абнормално задебљање и отврднуће њихових зидова

# Атеросклероза – фактори ризика

---

## Немодификбилни

- Старење
- Наслеђе
- Пол
- Раса
- Тип личности и психосоцијални фактори

## Понецијално модификабилни

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

# Стадијуми

---

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



# Континуум морфолошких промена

---

