

# Poremećaji metabolizma UH

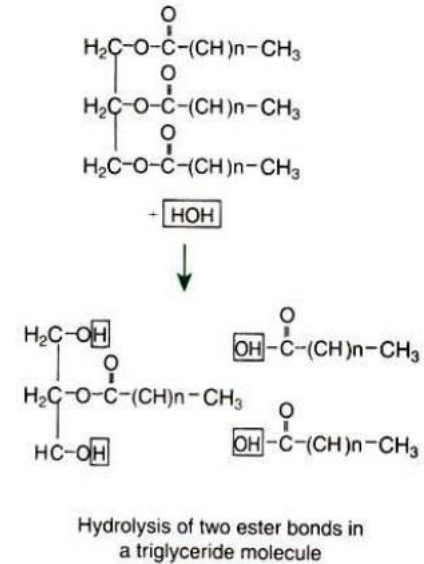
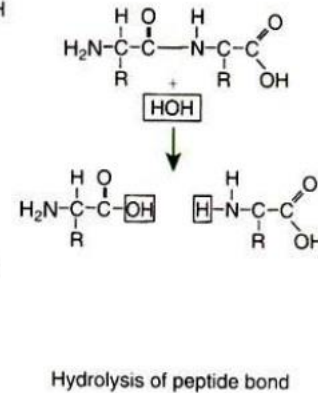
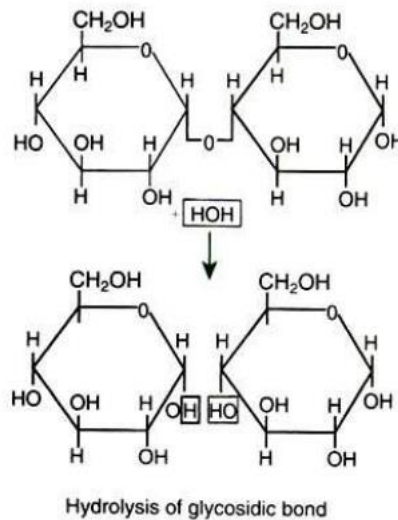
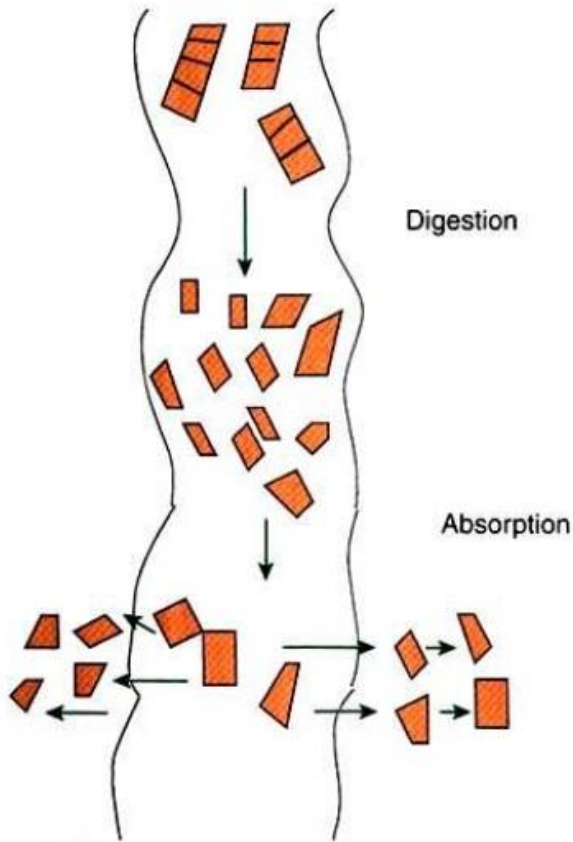
Prof. Dr Dragan Gvozdić

Patološka fiziologija

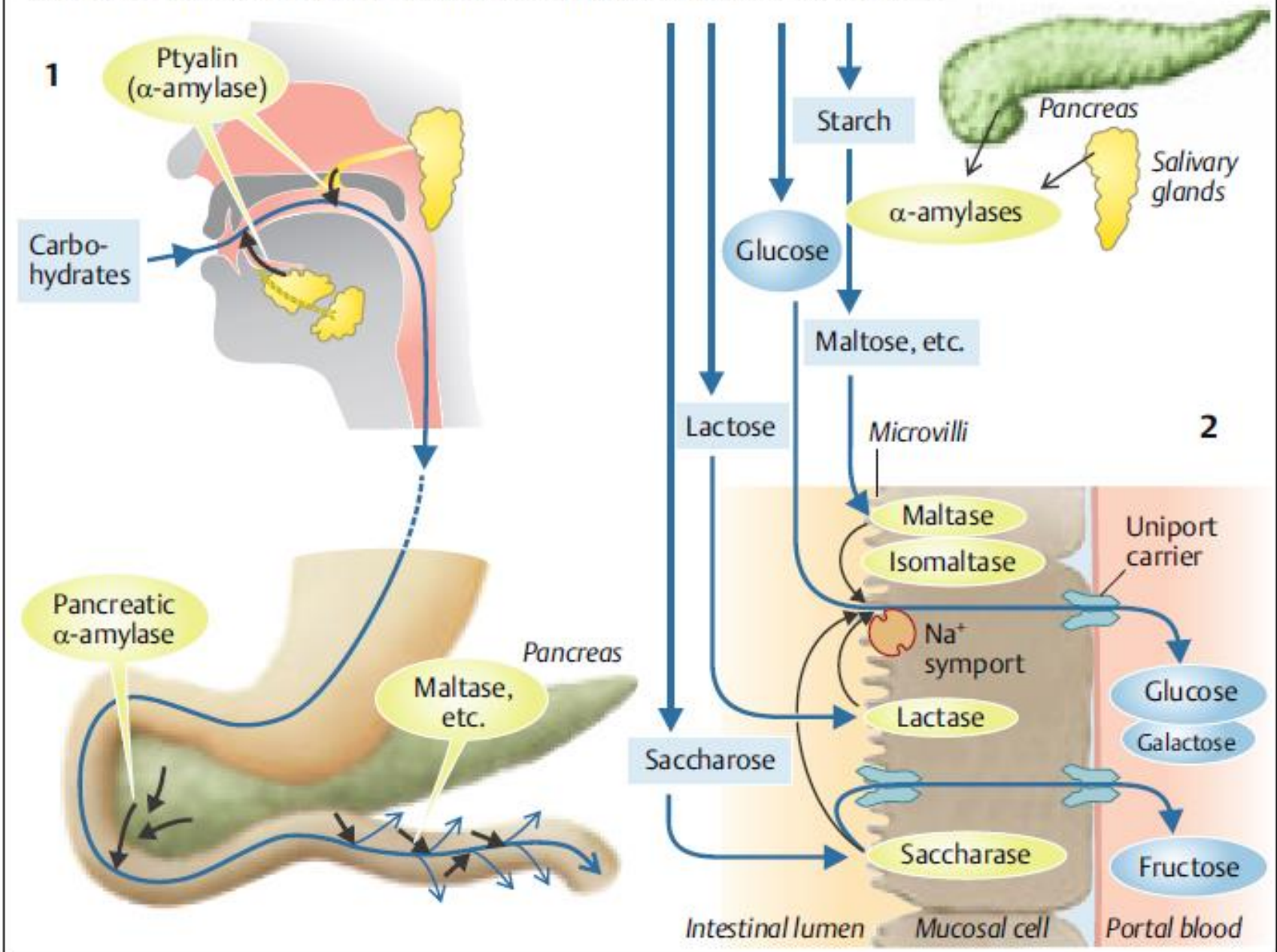
# Teme predavanja

- **Uvod –**
  - Varenje i resorpcija UH
  - intermedijarni metabolizam UH
- **Hipoglikemija**
  - Hipoglikemija prasadi
- **Hiperglikemija**
- **Šećerna bolest,**
  - Tipovi šećerne bolesti
  - Patogeneza
  - Klinička slika

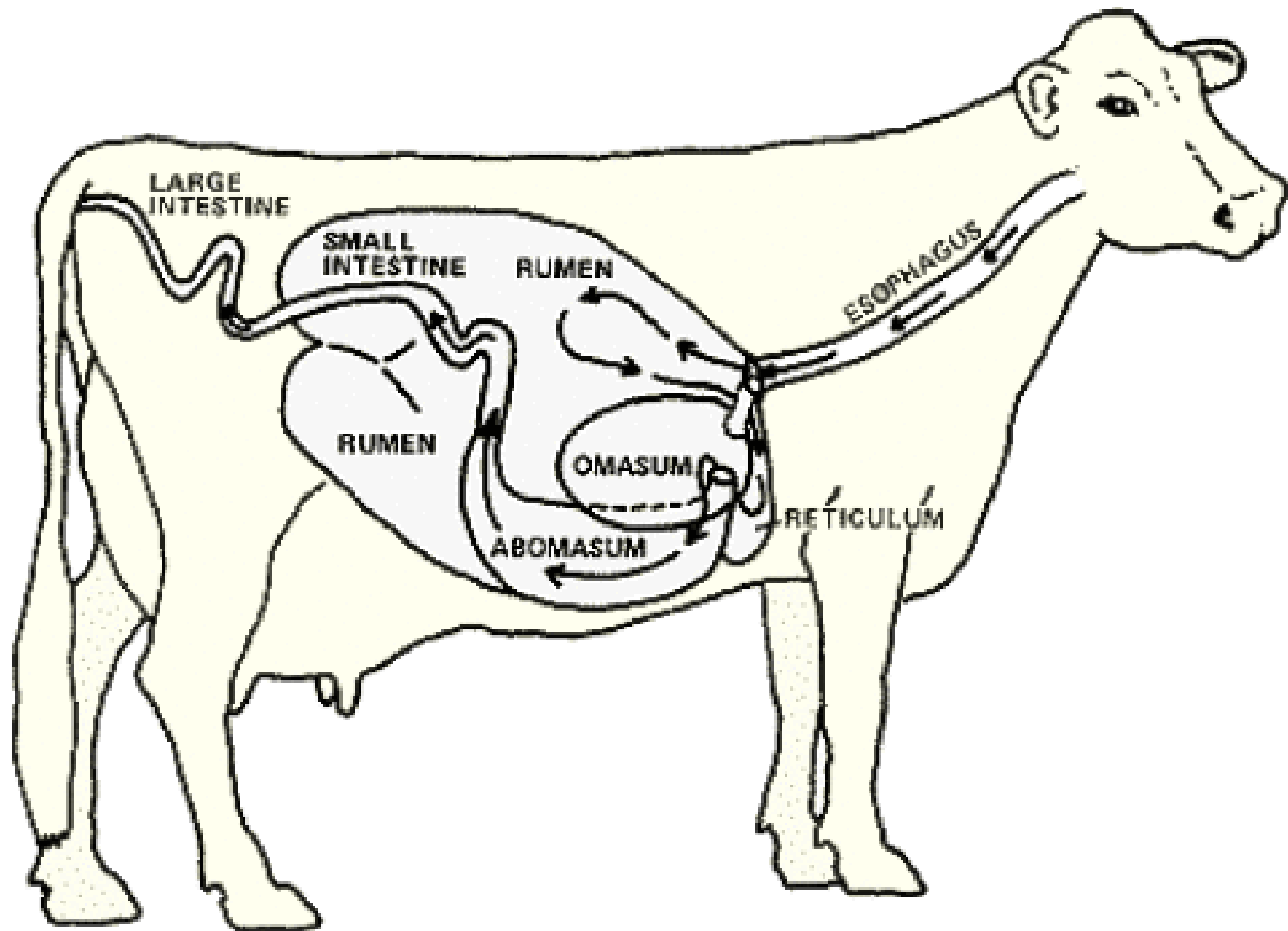
# Varenje i apsorpcija; hidroliza



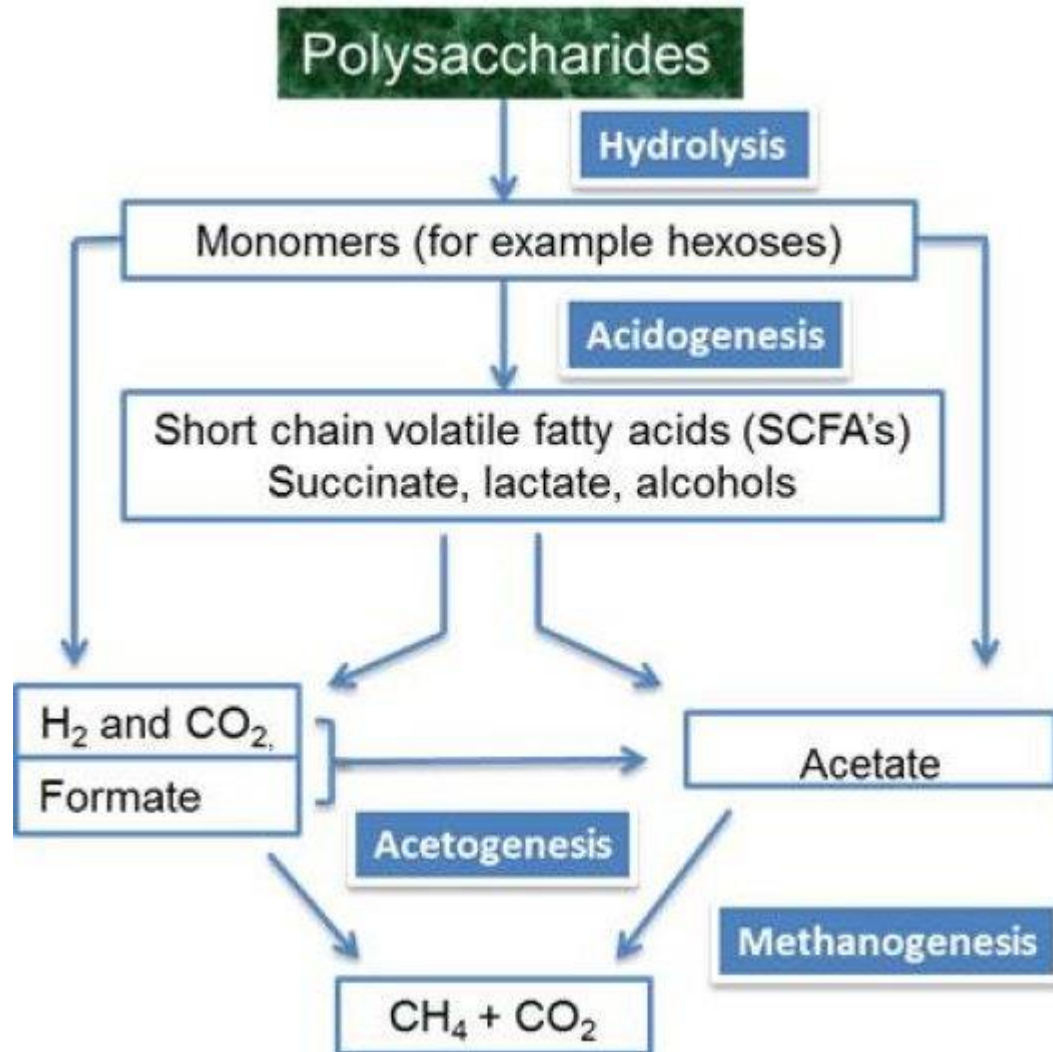
## A. Carbohydrate digestion and absorption of monosaccharides



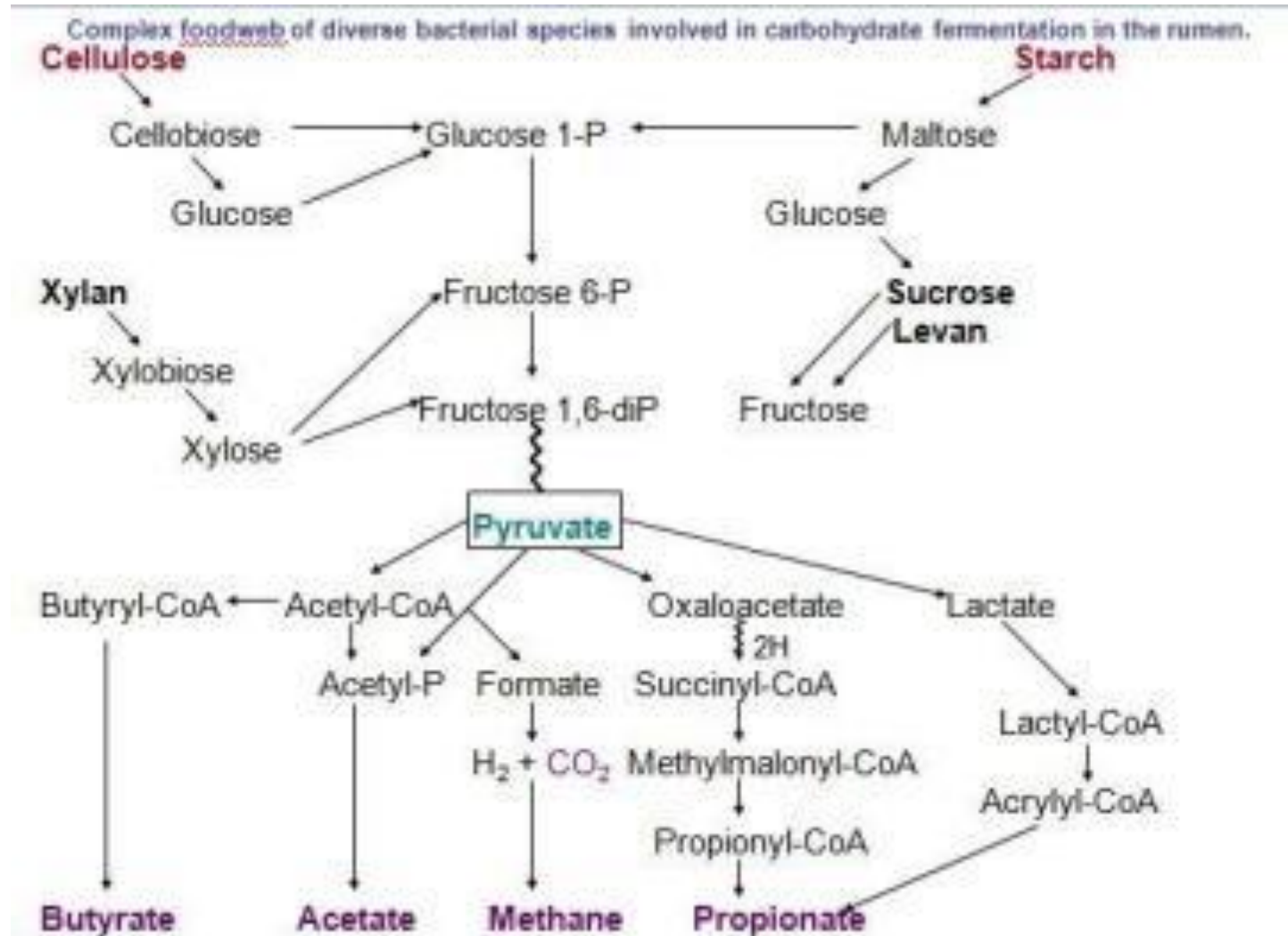
# Fermentaciona komora!



# Fermentacija u buragu!



# Celuloza i skrob!



# Uvod – varenje i resorpcija UH

- Ugljeni hidrati hrane se varenjem razlažu do **glukoze** i ostalih **monosaharida**
- **Resorpcija** monosaharida u tankom crevu odvija se **prostom i olakšanom difuzijom**
- Pentoze se resorbuju prostom difuzijom
- Resorpcija glukoze odvija se olakšanom difuzijom, uz učešće  $\text{Na}^+$ /glukoznog transportnog mehanizma ili uz pomoć transportera koji prenosi samo glukozu

# Jetra!

- Iz tankog creva se može resorbovati i veoma mali deo **disaharida** (saharoze, maltoze i laktoze), koji se već u **enterocitima razlažu do monosaharida**
- Resorbovani monosaharidi dospevaju putem *v. portae* u jetru, i **slobodno ulaze u hepatocyte**

# Metabolizam u jetri

- U jetru se glukoza, fruktoza i galaktoza uključuju u osnovne metaboličke tokove, pri čemu je najvažnije obrazovanje **fosforilisane glukoze – Glukozo-6-P**
- **Glukozo-6-P** se ili razlaže, ili deponuje u obliku glikogena, ili se kao defosforilisana glukoza oslobađa u sistemsku cirkulaciju

# Osnovni izvor energije

- U fiziološkim uslovima, ugljeni hidrati su **osnovni izvor energije** za metaboličke potrebe organizma
- U **krvotoku 95%** monosaharida krvi čini **glukoza**, a ostatak fruktoza i galaktoza

# Vrednosti glikemije i bubrežni prag za glukozu kod različitih vrsta životinja

| Vrsta  | Glikemija (mM) | Bubrežni prag za glukozu (mM) |
|--------|----------------|-------------------------------|
| Pas    | 3,6 - 6,5      | 10,0 - 12,0                   |
| Mačka  | 2,8 - 4,2      | 11,0 - 17,0                   |
| Konj   | 4,2 - 6,4      | 10,0 - 11,1                   |
| Krava  | 2,5 - 4,2      | 5,4 - 5,7                     |
| Ovca   | 2,8 - 4,4      | 8,9 - 11,1                    |
| Koza   | 2,8 - 4,2      | 3,9 - 7,2                     |
| Svinja | 3,5 - 5,9      | -                             |
| Živina | 10,0 - 11,0    | -                             |

# Metaboličke uloge glukoze

- Glukoza važan **izvor energije za ćelije** i glavni energetski izvor za neurone, eritrocite, ćelije mrežnjače i germinativnog epitela gonada
- Glukoza je važna i kao **prekursor** za sintezu različitih jedinjenja (pentoza, raznih glikoproteina, masnih kiselina i aminokiselina)
- Glukoza je **osmotski aktivna supstanca** i značajan nosilac osmolarnosti ekstracelularne tečnosti jer ima malu molekulsku masu

# Hipoglikemija!

- Manje od 3,6 mM kod nepreživara
  - Manje od 2,8 mM kod mačaka
- Ispod 2,2 mM kod preživara
- Manifestuje se **porastom neuromišićne razdražljivosti**
- U težim slučajevima javljaju i **grčevi**
- Pad glikemije ispod 2 mM vodi u **komu i hipoglikemijski šok**

# Hormoni i hipoglikemija!

- Tokom hipoglikemije **smanjuje se sekrecija insulina**
- Istovremeno se preko simpatičkih centara **podstiče sekrecija** svih hormona uključenih u povišenje glikemije (posebno):
  - Epinefrina i norepinefrina
  - Glukagona
  - Glukokortikosteroida

# Hipoglikemija prasadi - *hypoglicaemia porcellorum*

- Hipoglikemija prasadi u **periodu sisanja**
- Najčešće se javlja **prva tri dana po prašenju**, a retko kada posle tog perioda
- Poremećaj nastaje zbog **neuzimanja dovoljne količine mleka**, i dovodi do **uginjavanja čak 15 do 30% prasadi**

# Hipoglikemiju prasadu prouzrokuju:

- **Mastitis i druga oboljenja** majki, usled kojih dolazi do razvoja **hipogalakcije** ili **agalakcije**
- **Slaba vitalnost prasadu**, zbog koje ona nisu u mogućnosti da posisaju dovoljno mleka.

## **Dodatni faktori :**

1. Nedovoljno razvijen proces glukoneogeneze u prvim danima života
2. Mala telesna masa na rođenju
3. Držanje životinja na dubokoj stelji
4. Neadekvatni temperaturni uslovi držanja životinja
5. Male rezerve glikogena u jetri novorođenih životinja

# Klinička slika hipoglikemične prasadi:

- Prasad uglavnom **leže i manje su aktivna**
- Pri jačim hipoglikemijama se kod njih **smenjuju grčevi i ukočenost čitavog tela**
- Usled nedostatka glukoze, kao energetskeg izvora, **telesna temperatura** hipoglikemičnih prasadi **opada na 31°C**
- **Frekvenca rada srca opada za 50%**
- Često imaju **proliv**, zato što nema glukoze kao energenta ni za neprekidno obnavljanje sluznice digestivnog trakta
- Ako se glikemija smanji na **10%** fiziološke vrednosti dolazi do **hipoglikemične kome** u kojoj **prasad uginjava**

# Hiperglikemija

- Alimentarna hiperglikemija
  - Posle uzimanja obroka bogatog ugljenim hidratima
  - Kod **monogastričnih životinja** raste na 6,6-8 mM
  - Kontrolni sistemi organizma koji rade po principu negativne povratne sprege, svode glikemiju na fiziološki nivo u roku od 2 sata

# Insulin

- Između obroka, insulin **pojačava ulazak glukoze u hepatocyte** i direktno utiče na njen metabolizam
- **Zaustavlja procese proizvodnje i otpuštanja glukoze iz jetre**
- Insulina **aktivira**:
  - glikogen sintetazu i fosfofruktokinazu
- Insulin **inhibira**:
  - fosforilazu A, fosfoenolpiruvat karboksikinazu i piruvat karboksilazu.

# Deponovanje glukoze!

- Depo glikogena u jetri je uglavnom dovoljan da obezbedi **energiju za 6-12 sati mirovanja** životinje ili za **20 minuta teškog fizičkog rada**
- **Mlečne krave prerade dnevno oko 60% glikogena jetre u mlečni šećer - laktozu**

# U mišićima:

- Glikogen čini 1-3% intracelularne mase skeletnih mišićnih ćelija
- U skeletnim mišićima se nalazi oko **tri puta više glikogena nego u jetri**, zbog njihove velike ukupne mase (preko 40% telesne mase)
- Ali skeletni mišići **ne učestvuju direktno u regulaciji glikemije** iako imaju veći depo glikogena nego jetra zbog **nedostatka glukozo 6-fosfataze**

# Posle deponovanja...

- Višak glukoze se razlaže, uz obrazovanje **piruvata**, koji ima različite metaboličke sudbine
- Piruvat može u oksidativnoj dekarboksilaciji da pređe u **acetil-KoA**, koji se koristi za sintezu **masnih kiselina *de novo***
- Sintetisane masne kiseline hepatociti ugrađuju u **lipoproteine** (VLDL) koji se transportuju do **masnog tkiva**, u kome insulin stimuliše njihovo deponovanje u obliku **triglicerida**

# Problem hiperglikemije!

- Porast glikemije iznad fizioloških granica izaziva :
  - Povećanje osmolarnosti krvi
  - Dehidraciju ćelija
  - Osmotsku diurezu

# Šećerna bolest- *diabetes mellitus*

- Najčešće se javlja kod **pasa i mačaka**, dok je kod drugih vrsta retka pojava
- Karakteriše se **poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina**
- Nastaje kao posledica **apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina**
- Na osnovu patogeneze deli se na:
  1. tip 1 - insulin zavisni/deficitni, i
  2. tip 2 - insulin nezavisni/rezistentni oblik bolesti

# Dijabetes tip 1 - IDD

- Insulin zavisni (deficitni) *diabetes mellitus (IDD)*, tip 1, prouzrokovan je **progresivnim gubitkom pankreasnih beta ćelija**
- Zato se smanjuje koncentracija ili potpuno gubi cirkulišući insulina
- Karakteriše se ***hipoinsulinemijom koja je praćena hiperglikemijom***
- Tip 1 DM je najčešći oblik dijabetesa koji se javlja **kod pasa u uzrastu od 5 do 12 godina** (70% od svih zabeleženih slučajeva)

# **Etiološki faktori IDD**

1. kongenitalna hipoplazija/aplazija beta ćelija
2. bolesti pankreasa (akutni i hronični pankreatitis), kod kojih dolazi do gubitka beta ćelija
3. imunski izazvano razaranje beta ćelija (autoimunski oblik)
4. idiopatski (nepoznate etiologije)

# Patogeneza je složena:

- Šećerna bolest se javlja uglavnom kod životinja sa **akutnim ili hroničnim pankreatitisom**
- **Mada pankreatitis primarno oštećuje egzokrini deo pankreasa, inflamatorni proces oštećuje i beta-ćelije!**

# Uključuje se i autoimunski odgovor!

- Beta-ćelije su posebno osetljive na štetne efekte proinflamacionih medijatora, posebno IL-1, TNF i interferona
- Pretpostavlja se da pankreatitis kod pasa može da započne oštećenje beta-ćelija, a posledično „ogoljavanje“ i oslobađanje antigena može da stimuliše imunski odgovor i pojača (auto)destrukciju ćelija pankreasnih ostrvaca

# Dijabetes tip 2 - IRD

- Insulin nezavisni (rezistentni) *diabetes mellitus (IRD)*, tip 2, karakterišu:
  - *hiperglikemija udružena sa*
  - *hiperinsulinemijom.*
- Najčešće se javlja kod mačaka:
  - 50-80% svih slučajeva dijabetesa mačaka starih preko 8 godina pripada ovom tipu bolesti

# Etiologija IRD

- Nastaje zbog delovanje hormona koji su antagonisti insulina!
- Prema etiologiji može se podeliti na:
  - a) primarni, dijabetes melitus u diestrusu
  - b) sekundarni, usled drugih endokrinih poremećaja (hiperadrenokorticism, akromegalija),
  - c) jatrogeni (sintetički glukokortikoidi, sintetički progestageni)
  - d) IRD kao posledica gojaznosti

# Primarni IRD

- Najčešći oblik insulin nezavisne šećerne bolesti javlja se u **diestrusu** – lutealnoj fazi reproduktivnog ciklusa kuja
- Ova faza, koja se karakteriše **visokim lučenjem progesterona, traje oko 60 dana**
- **Progesteron deluje na mlečnu žlezdu, stimulišući proizvodnju hormona rasta, koji se oslobađa u cirkulaciju**

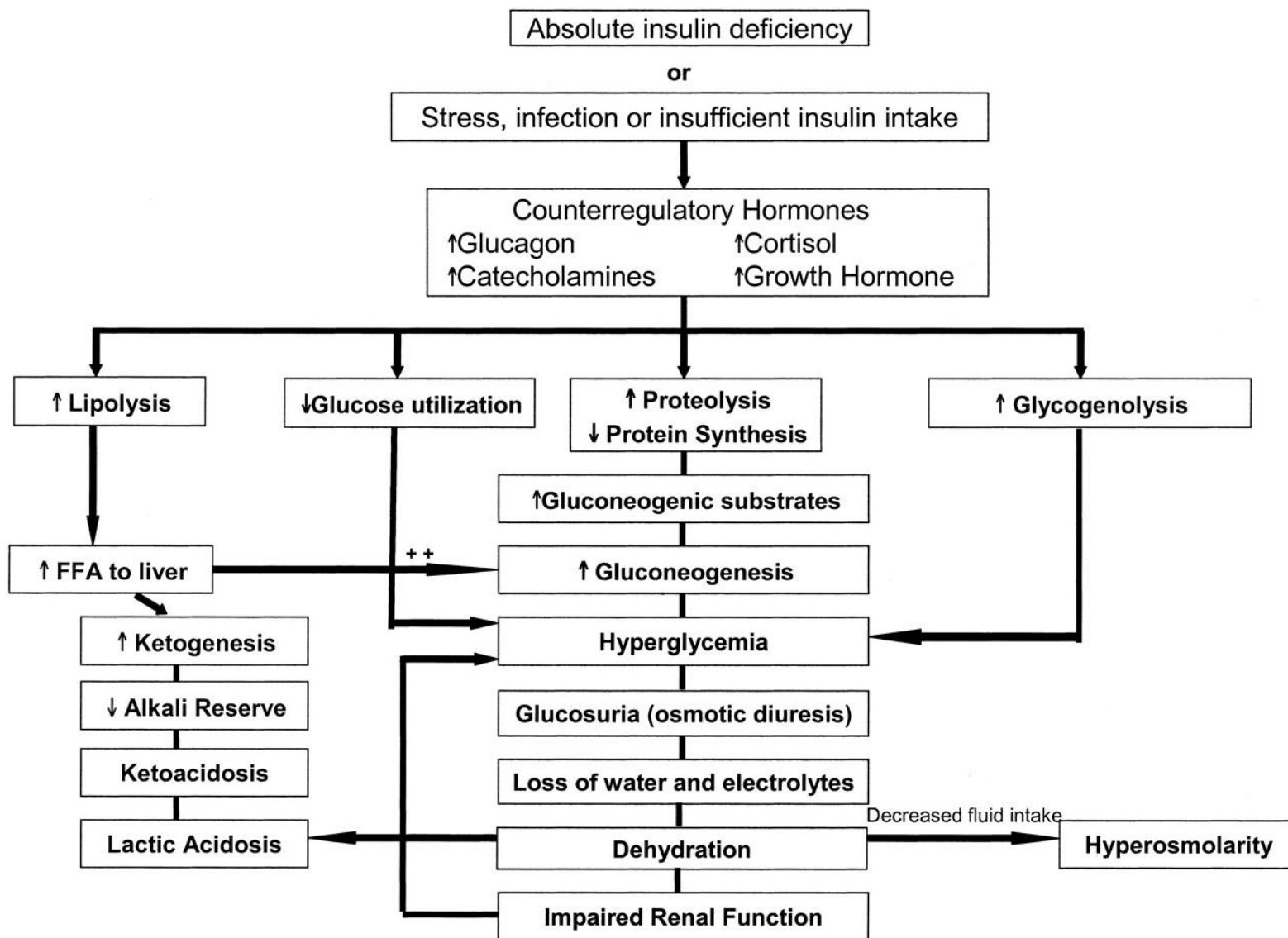
# P4 i STH – antinsulinski efekat

- Visoke koncentracije P4 i STH za vreme diestrusa, deluju antagonistički na funkciju insulina
- Kod mladih kuja javlja se u subkliničkom obliku, dok se vidljivi diestrusni dijabetes javlja kod starijih ženki
- Nastanku IRD doprinose **diestrusni ciklusi koji se ponavljaju**
- Stalna hiperglikemija zbog smanjene osetljivost na insulin, što može trajno da naruši homeostazu glikemije

# Klasični znaci DM

- Kod obolelih živalinja postojе **črtiri klasična znaka dijabetes melitusa:**
  - a) poliurija
  - b) polidipsija
  - c) polifagija
  - d) smanjenje telesne mase

# Dijabetična ketoacidoza (DKA)



# Metabolička acidoza

- Nastala acidoza nadražuje respiracioni centar i izaziva **duboko i ubrzano, Kusmaulovo disanje**
- Na **CNS acidoza deluje depresivno**
- Ketonska tela su **relativno jake kiseline** sa niskim bubrežnim pragom za izlučivanje
- Zbog toga se ove kiseline **svakodnevno izlučuju mokraćom**, vezane za  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ , što dovodi do **hiponatrijemije i hipokalijemije**

# Dehidracija!

- Gubitak vode i elektrolita usled poliurije izaziva **hipovolemiju**
- Hiperglikemija povećava plazmatsku osmolarnost, što dovodi do izlaska vode iz ćelija i razvoja **intracelularne dehidracije**
- U zapuštenim, nelečenim slučajevima dijabetesa, dolazi do **dijabetičke kome**