

**Seminarski rad:**

**Poremećaj metabolizma piruvata i glicerola**

# Sadržaj

<b>1.Uvod</b> .....	3
<b>2. Metabolizam piruvata</b> .....	4
<b>3.Metabolizam glicerola</b> .....	5
<b>4.Nedostatak piruvat karboksilaze</b> .....	6
4.1.Dijagnoza.....	6
4.2.Lečenje.....	6
4.3.Metode istraživanja.....	7
<b>5.Nedostatak piruvat dekarboksilaze kompleksa</b> .....	7
5.1.Klinički znaci.....	8
5.2.Lečenje.....	8
<b>6.Nedostatak glicerol kinaze</b> .....	9
6.1.Duchennova mišićna distrofija.....	9
6.1.1.Dijagnoza.....	10
6.1.2.Lečenje.....	10
6.1.3.Metode istraživanja i rezultati.....	10
<b>7. Hipoplazija nadbubrežne žlezde</b> .....	11
7.1.Addisonova bolest.....	11
7.1.1. Dijagnoza.....	12
7.1.2.Terapija.....	12
7.1.3.Slučaj.....	13
<b>8.Zaključak</b> .....	14
<b>9.Prilozi</b> .....	15
<b>10.Reference</b> .....	16

# 1.Uvod

## Najčešći poremećaji metabolizma piruvata

Nasledeni problemi koji utiču na proces pretvaranja piruvate mogu izazvati razne poremećaje. Piruvat je izvor energije u mitohondrijama, organizuje se da generiše energiju u ćeliji. Poremećaj u metabolizmu piruvata može uticati na funkciju mitohondrija te dovesti do pojave različitih simptoma, kao što su oštećenje mišića, mentalna retardacija, konvulzije, stvaranje mlečne kiseline što dovodi do viška kiselina u telu (acidoza), ili slabost organskih funkcija, uključujući srce, pluća, bubrege i jetru. Takvi problemi mogu se javiti u bilo kojoj starosti između ranog detinjstva i kasnog odraslog doba. Preopterećenje, infekcija ili konzumiranje alkohola mogu pogoršati simptome i dovesti do teške laktacidoze, mišićnih spazama i slabosti.

Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze, grupe enzima potrebnih u preradi piruvata, dovodi do nedovoljne nivoa acetyl KoA, koji je esencijalan (bitan) za stvaranje energije.

Nedostatak piruvat karboksilaze, enzim koji ometa ili blokira formiranje glukoze u telu. Mlečne kiseline i ketoni se stvaraju i akumuliraju u krvi, uzrokujući mučninu i povraćanje. Često je bolest fatalna. Sinteza aminokiselina, blokova proteina, takođe zavisi od piruvat karboksilaza. Kada taj enzim nedostaje, stvaranje neurotransmitera (materije koje provode nervne nadražaje) je smanjeno, što dovodi do različitih neuroloških simptoma, uključujući i tešku mentalnu retardaciju.

## Najčešći poremećaji metabolizma glicerola

Glicerol se pretvara u glicerol-3-fosfat pomoću jetrenog enzima glicerol kinaze; Nedostatak vodi do povraćanja, letargije i hipotonije.

Nedostatak glicerol-kinaze vezan je za X-hromozom; mnogi pacijenti sa ovim nedostatkom takođe imaju razgraničenje hromozoma koji se proteže iza gena glicerol kinaze u susednom regionu gena, koji sadrži gene za kongenitalnu hipoplaziju nadbubrežnu žlezdu i Duchennovu mišićnu distrofiju.

Pacijenti sa nedostatkom glicerol kinaze mogu imati jedno ili više ovih bolesti.

## 2. Metabolizam piruvata

Molekuli glukoze, kao i molekuli pojedinih drugih heksoza, procesom glikolize se razlažu na dva molekula piruvata koji su po hemijskom sastavu trioze. Osim razlaganjem heksoza, molekuli piruvata se mogu dobiti i razlaganjem drugih organskih jedinjenja, kao što su pojedine aminokiseline, alkohol glicerol i triacilgliceroli. U zavisnosti od potreba pojedinih ćelija i stanja celog organizma, piruvat može krenuti različitim metaboličkim putevima.

Mogući metabolički putevi piruvata su:

- Oksidativna dekarboksilacija piruvata do acetil-KoA
- Karboksilacija piruvata do oksalsirćetne kiseline tj. oksalacetat
- Redukcija piruvata u mlečnu kiselinu (laktat)
- Metabolizam laktata
- Sinteza glicerola
- Sinteza pojedini aminokiselina
- Glukoneogeneza.

Iz navoda mogućih metaboličkih puteva piruvata može se videti njegov značaj za organizam čoveka.

### Oksidativna dekarboksilacija piruvata do acetil-KoA

Ukoliko je u organizmu, odnosno ćelije prisutan kiseonik piruvat će krenuti procesom oksidativne dekarboksilacije. Ovim procesom dolazi do **sinteze acetil-KoA**, koji može da se uključi u Krebs-ov ciklus trikarbonskih kiselina i razgradi do CO<sub>2</sub> i vode, ili može da posluži kao polazno jedinjenje za sintezu složenih molekula (npr. masne kiseline, holesterol itd.). Enzimi uključeni u proces oksidativni dekarboksilacije piruvata povezani su u multienzimski sistem ("**piruvat-dehidrogenazni kompleks**") koji je lokalizovan u matriksu mitohondrija. Zbog toga, piruvat iz citozola mora da uđe u mitohondrije.

### Redukcija piruvata u laktat (mlečna kiselina)

Ukoliko u organizmu, odnosno ćelije nije prisutan kiseonik (anaerobni uslovi), ćelija može da sintetiše molekule ATP-a isključivo procesom glikolize. Zbog toga je neophodno da se proces glikolize odvija dovoljno brzo i neometano. Jedna od ključnih reakcija u procesu glikolize jeste prelaz gliceraldehid-3-fosfata u 1,3-difosfoglicerinsku kiselinu. Enzim koji katalizuje ovu reakciju je dehidrogenaza gliceraldehid-3-fosfata koja kao koenzim koristi NAD.

## Karboksilacija piruvata u oksalacetat

Karboksilacija piruvata u aerobnim uslovima moguća je sinteza oksalacetata (oksalsirćetna kiselina). Reakcija se odvija u matriksu mitohondrija. Oksalacetat predstavlja prvo i ključno jedinjenje ciklusa trikarbonskih kiselina (Krebsov ciklus). Takođe, sinteza oksalacetata je važna i za proces glukoneogeneze, kao i u transportu amino-grupe, pri razgradnji (dezaminaciji) aminokiselina. Po ulasku u mitohondrije na piruvat deluje enzim piruvat karboksilaza koji ima kompleksnu strukturu. Ovaj enzim kao prostetičnu grupu sadrži biotin (vitamin B kompleksa), koji može da aktivira i za sebe veže molekul CO<sub>2</sub> i prevede ga u karboksilnu grupu (COOH). Za ovu reakciju potrebna je i hidroliza jednog molekula ATPa (energija) kao i prisustvo Mg<sup>2+</sup>. Nastaje prolazni kompleks karboksibiotin, a karboksilna grupa se u narednoj reakciji prenosi na molekul piruvata prevodeći ga u oksalacetat. [1].

## 3. Metabolizam glicerola

Alkohol glicerol je sastojak triacilglicerola, neki složenih lipida (glicerofosfolipidi), a u ćeliju može nastati iz ugljenih hidrata. Najviše glicerola se dobija pri razgradnji triacilglicerola. Prilikom razgradnje triacilglicerol u masnom tkivu oslobađa se i glicerol koga lipociti ne mogu da koriste, jer ne sadrže glicerolkinazu. Glicerol se putem krvi raznosi u sva tkiva pri čemu najviše glicerola prihvata jetra.

Drugi izvor glicerola u ćelijama je proces glikolize. U toku mlečno-kiselinskog vrenja iz glukoze nastaju dva triozofosfata, glicerin-aldehyd-fosfat i dioksiaceton-fosfat. Ovi međuprodukti mogu da se pretvaraju jedan u drugi. Dioksiaceton-fosfat se uz učešće glicero-fosfat dehidrogenaze redukuje u  $\alpha$ - glicero-fosfat. Takođe, pri direktnoj oksidaciji glukoze nastaje glicerin-aldehyd-fosfat koji se preko dioksiaceton-fosfata može prevesti u aktivni glicerol.

U mnogim tkivima glicerol se može iskoristiti za sintetičke procese. U jetri se koristi za sintezu glukoze. Da bi se uključio u proces glukoneogeneza najpre se aktivira u  $\alpha$ - glicerofosfat koji se dehidrogenacijom prevodi u dioksiaceton-fosfat. Iz ove dve fosforilisane trioze može se sintetisati fruktozo-1,6-difosfat u procesu resinteze glukoze. Pretvaranje glicerola u međuprodukte prometa glukoze može se vršiti i u drugim tkivima u kojima se dalje razlaže do pirogroždane kiseline, pošto se uključuje u mlečno kiselinsko vrenje. Pirogroždana kiselina se konvertuje u acetil KoA koji se može uključiti u ciklus trikarbonskih kiselina i razložiti do H<sub>2</sub>O i CO<sub>2</sub>. Na ovaj način glicerol se iskorištava za

dobijanje energije. S obzirom da može da se uključi u procesu glukoneogeneze, glicerol spada u glukogenoplastične materije. [2].

## **4.Nedostatak piruvat karboksilaze**

Kako je enzim piruvat karboksilaza uključen u brojne metaboličke puteve, očekuje se da će nasledni nedostatak ovog enzima izazvati široko rasprostranjene metaboličke poremećaje u različitim tkivima. Nedostatak piruvat karboksilaze je retka autosomna recesivna urođena greška metabolizma sa učestalošću od 1: 250,000. [3].

Kliničke karakteristike: Nedostatak piruvat karboksilaze (PC) se karakteriše kod većine pogođenih osoba zbog neuspjeha uspona, kašnjenja u razvoju, ponovljenih napada i metaboličke acidoze. Prepoznata su tri klinička tipa:

- tip A (infantilni oblik), u kojoj većina pogođena djeca umire u djetinjstvu ili ranom djetinjstvu;
- tip B (teški neonatalni oblik), u kojem pogođena dojenčad ima hepatomegaliju, znakove piramidalnih trakta i abnormalno kretanje i umiranje u prva tri meseca života;
- i tip C (povremeni / benigni oblik), kod kojih pogođeni pojedinci imaju normalni ili blago odloženi neurološki razvoj i epizodičnu metaboličku acidozu.

### **4.1.Dijagnoza**

Dijagnoza piruvat karboksilaze defekta počiva na analizi aminokiselina i organskih kiselina i otkrivanju nedostatka aktivnosti PC enzima izmerenih u fibroblastima. PC je jedini gen u kojem je poznato da mutacija izaziva nedostatak PC-a.

### **4.2.Lečenje manifestacija**

Intravenski fluoidni sadržaji, hidratacija i korekcija metaboličke acidoze su glavni akutni menadžment. Korekcija biohemijskih abnormaliteta i suplementacija citratom, asparaginskom kiselinom i biotinom mogu poboljšati somatske nalaze, ali ne i neurološke manifestacije. Ortotopska transplantacija jetre može biti indicirana kod pojedinih pogođenih osoba. Anaplerotske terapije kao što je triheptanoin pokazuju neka obećanja, posebno u vezi sa neurološkim manifestacijama, ali ih je potrebno dalje procijeniti.

Sprečavanje primarnih manifestacija: Korišćenje ishrane sa visokim sadržajem ugljenih hidrata i visokog proteina kako bi se sprečilo aktiviranje glukoneogeneze.

Sprečavanje sekundarnih komplikacija: Hospitalizacija za upravljanje groznicom, infekcijom, dehidracijom ili traumom; intenzivna proaktivna medicinska podrška za sprečavanje dehidracije, hipotenzije, hipoglikemije i povećanja metaboličke acidoze. Nadzor: Redovno praćenje koncentracije laktata u serumu.

Agenti / okolnosti koje treba izbegavati: Postenje; ketogena dijeta.

Genetičko savetovanje:

Nedostatak piruvat karboksilaze se nasleđuje autosomnim recesivnim načinom. Prijavljene su de novo somatske patogene varijante. Ako su oba roditelja nosioci, rizik pojedinca sa nedostatkom PC-a ima 25% šanse da nasleđuju i patogene varijante i da budu pogođeni, 50% šanse da nasleđuju jedan mutirani gen i budu nosioci, a 25% šanse da nasleđuju oba normalna gena i da nisu nosioci. Ispitivanje nosioca rizičnih rođaka i prenatalnih testova za trudnoću sa povećanim rizikom moguće je molekularnim genetskim testiranjem ako su obe patogene varijante identifikovane u pogođenom članu porodice. [4].

#### **4.3. Metode istraživanja**

Piruvat karboksilazni protein je povećan paralelno sa nivoom glikemije kod ljudi. Procenili smo mRNA i proteinsku ekspresiju četiri gluko-enogena enzima u uzorcima biopsije jetre ljudi koji su dobijeni od 20 pacijenata koji su podvrgnuti bariatrijskoj hirurgiji (Prilog 1) odnosu na mere glikemije procenjene koncentracijom glukoze u plazmi i hemoglobinom A1c (HbA1c). Iako nijedan od ovih pacijenata nije imao prethodnu dijagnozu dijabetesa tipa 2, još uvek je postojao niz koncentracija glukoze u plazmi i HbA1c. Izraz proteina drugih gluko-enogenih enzima (mitohondrijalni i citozolni) nisu se odnosili na postizanje glukoze u plazmi. Stoga, od svih ključnih gluko-enogenih enzima, ekspresija hepatičnog piruvat karboksilaza najbolje se odnosi na glikemiju kod ljudi. [5].

## **5. Nedostatak piruvat dehidrogenaze kompleksa**

Deficijencija piruvat dehidrogenaze (PDC) je genetski poremećaj u mitohondriama koji je najčešće povezan sa laktat acidozom, progresivnom neurološkom i neuromuskularnom degeneracijom, a obično smrću tokom detinjstva. Nije došlo do nedavne sveobuhvatne analize prirodne istorije i kliničkog toka ove bolesti.

## 5.1. Klinički znaci

Kombinovali smo 211 slučajeva u kojima su pacijenti opisani kao "kašnjenje u razvoju", "mentalna retardacija" ili "psihomotorna retardacija" zbog dvosmislenosti ovih izraza i značajnog preklapanja u njihovoj primeni na pacijente. Hipotonija i / ili hipertoniya (169 slučajeva) su sledeći najčešće prijavljeni znaci; većina ovih bolesnika bila je hipotonija, dok je u nekoliko slučajeva prijavljena hipertoniya. Ataksija je bila prijavljena kod 72 pacijenta i bila je češća kod muškaraca . Drugi često prijavljeni znaci motoričke disfunkcije uključuju spasticnost, ptosis i horeoathetoid pokret. Izveštaji o napadu često nisu vršili diskriminaciju između fokalnih i generalizovanih konvulzija. Mikrocefalija se obično javlja bez obzira na izmereni obim glave ili u odnosu na normalnu vrednost. Poremećaji disajnih puteva obično su se desili u okruženju akutne dekompenzacije kiselinske baze i mlečne kiseline, posebno u neonatalnom periodu. Izveštavano je da dismorfizam lica pogađa djevojčice češće od dječaka i uključuje takve osobine kao što su uža glava, istaknuta filatura i širok nosni most. Okularne manifestacije bolesti uključuju optičku atrofiju, nistagmus i strabizam. Termin "periferna neuropatija" je u većini slučajeva korišćen deskriptivno, čak i kada je očigledno izvršeno testiranje provodljivosti nervnih organa tokom procene pacijenta, a kod žena je bilo češće prijavljeno. [6].

## 5.2. Lečenje

Konačno, tražili smo informacije vezane za kliničko upravljanje PDC-om. Alkali, obično kao natrijum bikarbonat, davani su često , obično kao privremeni tretman za akutnu dekompenzaciju kiselinske baze. Najčešće intervencije koje su korišćene hronično su tiamin (vitamin B1), ketogena dijeta, koja sadrži najmanje 65% ukupnih kalorija i dihloracetat (DCA). Doze tiamina variraju, od nekoliko miligrama dnevno do doza veće od 1 g / dan. Pacijente kod kojih je PDC deficijencija uzeta u obzir zbog mutacije koja utiče na interakciju tiamin pirofosfata sa podjedinicom E1a. Učestalost upotrebe ketogene dijete može biti nedovoljno zastupljena, jer mnogi izvještaji nisu uspjeli odrediti procenat masti kalorija. Neki pacijenti su primili intravenski dihloracetat za akutni tretman laktat acidoze, ali većina pacijenata je primila dihloracetat za hronični oralni tretman u dozama obično od 25 mg / kg / d ili više. [7].



## 6. Nedostatak glicerol kinaze

Glicerol kinaza igra ključnu ulogu u metabolizmu pretvaranjem glicerola u glicerol 3-fosfat u zavisnoj reakciji ATP. Kod ljudi, nedostatak glicerol-kinaze rezultira širokim spektrom fenotipske varijabilnosti; pacijenti mogu imati teške metaboličke i CNS abnormalnosti, dok drugi imaju hiperglicerolemiju i gliceroluriju bez ikakvog vidljivog fenotipa.

Manjak glicerol kinaze je vezan za X-kromosom; mnogi bolesnici s ovim manjkom također imaju deleciju kromosoma koja se proteže iza gena za glicerol kinazu u susjednu gensku regiju, koja sadrži gene za prirođenu hipoplaziju nadbubrežne žlijezde i Duchenneovu mišićnu distrofiju. Zbog toga, bolesnici s manjkom glicerol kinaze mogu imati jednu ili više ovih bolesti.

Simptomi počinju u bilo koje životno doba i obično su praćeni acidozom, hipoglikemijom i povišenom razinom glicerola u krvi i mokraći. Liječi se prehranom siromašnom mastima, no u bolesnika s hipoplazijom nadbubrežne žlijezde je najvažnije liječenje glukokortikoidima. [8].

### 6.1. Duchennova mišićna distrofija

**Duchennova mišićna distrofija (DMD)** je teški oblik mišićne distrofije. Ispoljava se kao slabost mišića koja obično počinju oko četvrte godine kod dečaka i brzo se pogoršava. Gubitak mišića javlja se prvo u gornjem dijelu nogu i karlici a zatim onih iz nadlaktice. To može dovesti do problema uspostavljanja stojećeg položaja ( Prilog 3) . Većina obolelih nije u stanju da hoda nakon 12. godine. Ugroženost mišića može izgledati veće zbog povećanog sadržaja masnog tkiva. Takođe uobičajena je i skolioza. Neki su možda sa mentalnom retardacijom . Žene sa jednom kopijom mutantnog gena (heterozigoti) mogu ispoljavati blage simptome. Pojava Duchennove distrofije povezan je sa recesivnim genomom na X-hromozomu. Oko dve trećine slučajeva nasleđuju se od roditelja, dok je jedna trećina slučajeva posledica novih mutacija. Ovo je uzrokovano mutacijom proteina gena za distrofin. Distrofin je važan za održavanje ćelijske membrane mišićnih vlakana. Dijagnoza se može postaviti odmah nakon genetskog testiranja. Pogađani takođe imaju visok nivo keratin kinaze u krvi.

### 6.1.1. Dijagnoza

Na dijagnozu se posumnja na osnovu karakterističnih kliničkih nalaza, životne dobi u kojoj se bolest pojavi i porodične anamneze koja ukazuje na X-vezano (polno) recesivno nasleđivanje. Promene mišića se uočavaju na elektromiografije (brzo regrutovanje kratkih potencijala motorone jedinice niske amplitude) i biopsiji mišića (nekroza i znakovita razlika u veličini mišićnih vlakana). CK nivoi su do 100 puta normalni. Dijagnoza potvrđuje imunohistohemijska analiza distrofina. Kod pacijenata sa Dušenovom distrofijom, distrofin nije pronađen; kod pacijenata sa Beckerovom distrofijom, distrofin je tipično abnormalan (niža molekulska težina) ili njegova koncentracija smanjena. Dijagnoza se takođe može potvrditi analizom mutacije DNK na leukocitima periferne krvi, otkrivanjem poremećaja distrofinskog gena (delecija ili podvostručenja u oko 65% a tačkaste mutacije u oko 25% bolesnika). Otkrivanja nosilaca i prenatalna dijagnoza mogući su pomoću uobičajenih pretraga (analizom rodovnika, određivanjem CK, određivanjem pola fetusa) u kombinaciji sa rekombinantnom analizom DNK i imunohistohemijski bojanjem na distrofin u mišićnom tkivu.

### 6.1.2. Lečenje

Specifičan tretman ne postoji. Trebalo bi podsticati umerenu vežbu što duže. Pasivna vežba može produžiti period mobilnosti. Orthosis zglobnog zgloba pomaže u sprečavanju fleksije tokom sna. Noge mogu privremeno pomoći u očuvanju mobilnosti ili sposobnosti da stoje uspravno. Trebalo bi izbjeći gojaznost: potrebe kalorija su vjerovatno manje od normalne. Svakodnevna primena Prednizona ne dovodi do dugotrajnog kliničkog poboljšanja, ali je moguće usporiti tok bolesti. Ne postoji konsenzus o efikasnosti dugoročne upotrebe. Tretman gena još nije dostupan. Ponekad je potreban korektivni hirurški zahvat. Dijarejna insuficijencija može se tretirati sa neinvazivnom respiratornom podrškom (npr. Maska za lice). Postoji sve više podržavajuća izborna traheostomija, koja omogućava preživjelima da prežive do 20 godina života.

### 6.1.3. Metode istraživanja i rezultati

Da bi se utvrdili efekti kortikosteroida na glavne kliničke ishode Duchennove mišićne distrofije u velikoj multinacionalnoj sorti genetski potvrđenih pacijenata sa DMD.

**Metode:** U ovoj prosečnoj studiji analizirali smo kliničke podatke od 5345 genetski potvrđenih pacijenata Duchennove mišićne distrofije iz 31 zemlje u okviru TREAT-NMD globalne DMD baze podataka. Za analizu pacijenti su kategorisani po kortikosteroidnoj pozadini i dalje sortirani prema starosnoj dobi.

**Rezultati:** Gubitak ambulacije kod pacijenata koji nisu steroidni bili su 10 godina, a kod pacijenata sa lečenjem kortikosteroidom 13 godina. Kod pacijenata sa kortikosteroidom

manje je verovatno da su potrebne operacije skolioze ili ventilatorske podrške, a kod kardioprotektivnih efekata kortikosteroida kod populacije pacijenata starijih od 20 godina i starije. Pacijenti sa jednim brisanjem eksona 45 pokazali su povećano preživljavanje za razliku od drugih pojedinačnih eksonskih delecija. Podaci potvrđuju prednosti terapije kortikosteroida na ambulaciji, potrebu za operacijama skolioze, ventilacijom i, u manjoj meri, kardiomiopatijom. Ova studija podvlači značaj prikupljanja podataka preko registara pacijenata i kritičnu ulogu multi-centarske saradnje u polju retkih bolesti. [9].

## **7. Hipoplazija nadbubrežne žlezde**

Nadbubrežne žlezde sastoje se od kore i medule; Svaki deo ima posebne endokrine funkcije. Kora stvara glukokortikoide (prvenstveno kortizol), mineralokortikoide (prvenstveno aldosteron) i androgene (pre svega dehidroepiandrosteron i androstendion). Glukokortikoidi stimulišu i inhibiraju transkripciju gena u mnogim ćelijama i organskim sistemima. Vodeći efekti imaju za cilj kontrolu upale i stimulaciju glukoneogeneze u jetri. Mineralokortikoidi nadziru cirkulaciju elektrolita preko epitelnih površina, supernatantnu bubrežnu retenciju Na u zamenu za K. Glavni fiziološki efekti androgena su očigledni nakon pretvaranja u testosteron i dihidrotestosteron.

Hipofunkcija može biti primarna (oštećenje samih žlezda, npr. Addisonova bolest) ili sekundarna (nedovoljna stimulacija od hipofize ili hipotalamusa, iako neki stručnjaci hipotalamske disfunkcije klasifikuju tercijarni oblik neuspjeha).

### **7.1. Addisonova bolest**

Addisonova bolest je stečena primarna adrenalna insuficijencija, koja je retka ali potencijalno opasna pojava endokrinih poremećaja koja je rezultat bilateralnog uništenja adrenalnog korteksa, što dovodi do smanjenja proizvodnje adrenokortikalnih hormona, uključujući kortizol, aldosteron i / ili nadbubrežno naduvavanje. Uglavnom postupak delovanja Addison-a bolest obično predstavlja nedostatak glukokortikoida praćen mineralokortikoidom; međutim, on se može prezentovati akutno, naročito kod međusobnih bolesti, sa nadbubrežnom krizom. Najčešći uzrok primarne insuficijencije nadlaktice je autoimunski adrenalitis (Addisonova bolest) koja je povezana sa povećanim nivoima 21-hidroksilaznih antitela.

Simptomi i znaci Addisonove bolesti su:

- pojava tamnije prebojene kože i sluzokože mesecima pre drugih simptoma (Prilog 3) (tamnija prebojenost se prvo javlja na otkrivenim delovima kože, dlanovi su pošteđeni, a šake sa gornje strane su veoma prebojene i pigmentacija se javlja na očnim kapcima, ustima, na koži oko anusa i genitalnim sluznicama)
- postoji slabost i nepodnošenje napora, gubitak apetita i gubitak telesne težine, može se javiti mučnina, povraćanje i proliv
- postoji suvoća sluzokože usta i opšta dehidriranost organizma
- vrtoglavica i nizak krvni pritisak mogu da dovedu do padanja i gubitka svesti
- bolovi u mišićima i mlitava paraliza se javljaju zbog niskog nivoa kalijuma u krvi
- postoji promena čula mirisa, čula ukusa i potreba za solju
- kod osoba muškog pola može se javiti impotencija
- kod osoba ženskog pola postoji amenoreja (gubitak menstruacije) i gubitak pubične kosmatosti ženskog tipa
- vrlo retko dolazi do pojave simptoma akutnog abdomena, povišene telesne temperature i šoknog stanja

### **7.1.1. Dijagnoza**

Anamneza sa kliničkom slikom i objektivnim pregledom je dovoljna da se posumnja na Addisonovu bolest, ali se moraju učiniti i dopunska ispitivanja kako bi se postavila tačna dijagnoza. ACTH stimulišući test se veoma često sprovodi (nakon infuzije ACTH – adrenokortikotropni hormon meri se nivo kortizola koji treba da bude očuvan, a kod Addisonove bolesti je smanjen).

Kod adrenalne krize, kada se ne sme čekati da se počne sa terapijom, dolazi u obzir i samo merenje nivoa kortizola u krvi. Od ostalih analiza, može se naći hiponatrijemija (nizak nivo natrijuma u krvi) i hiperkalijemija (visok nivo kalijuma u krvi), anemija, limfocitoza, hiperprolaktinemija, hiper, ili hipokalcemija... Potrebno je načiniti i serološke analiza u cilju pronalaska antitela na tkivo nadbubrežne žlezde.

Rutinski se radi rednenski snimak grudnog koša u cilju traženja žarišta TBC-a, kao i Montoova proba i analiza ispljuvka na bacil TBC-a.

Skener (kompjuterizovana tomografija) trbuha može otkriti nespecifične promene na nadbubrežnim žlezdama.[10].

### **7.1.2. Terapija**

Kod adrenalnih kriza sprovodi se nadoknada tečnosti i ugljenih hidrata i ordiniranje hidrokortizona intravenskim putem.[11].

Tokom toplijeg vremena, savetuje se povećan unos soli. Takođe, potrebne su veće doze kortizola za vreme infekcije, hirurške intervencije, traume i stresa. Neophodno je doživotno uzimanje dnevnih doza kortizona.

Obavezno je i lečenje osnovne bolesti koja je izazvala Addisonovu bolest (ukoliko postoji modalitet lečenja). [12].

### 7.1.3. Slučaj

#### Slučaj 1.

Predstavljamo 6-nedeljno muško dete sa upornom hiperbilirubinemijom, hipertrigliceridemijom, povišenim nivoima kreatin kinaze i transaminisom od druge nedelje života. Puni endokrini rad otkrio je skoro odsutan adrenokortikotropni hormon. Uz njegovu upornu hipertrigliceridemiju (vrh od 811 mg / dL) i povišenim nivoima kreatin-kinaze (> 20 000 U / L), njegov nivo kortikotropina dovodi do kliničke dijagnoze kompleksnog deficita glicerol-kinaze (GKD), poznatog i kao Ksp21-delecioni sindrom . Ovaj složeni poremećaj obuhvata fenotip mišićne distrofije Duchenne, GKD i kongenitalne hiporezije nadlaktice zbog uklanjanja 3 susedne genetske loki na Ks hromozomu. Naš slučaj predstavlja primer prezentacije ovog poremećaja i naglašava važnu lekarnu razliku između kongenite adrenalne hipoplazije i kongenitalne adrenalne hiperplazije, kao i ponekad suptilnu prezentaciju nadbubrežne insuficijencije. Po našem saznanju, to je i prvi prijavljeni slučaj složenog nedostatka glicerol kinaze sa dodatnim nalazima depozicije jetre gvožđa, što može ukazati na potencijalnu površinu za istraživanje u vezi sa patogenezom povrede jetre i holestaze koja se vidi kod endokrinopatija povezanih s kortizolom.

#### Slučaj 2.

Opisano je 3 -godišnje dete sa progresivnom mišićnom distrofijom (PMD) i kongenitalnom nadbubrežnom hipoplazijom (CAH). Simptomi i znaci adrenokortikalne insuficijencije pojavili su se odmah nakon rođenja. Uprkos terapiji kortikosteroidom, mišićna slabost i povišeni CK nivo su nastavljeni. Dijagnoza Duchenne mišićne distrofije napravljena je na osnovu kliničkih znakova i karakteristične biopsije mišića. Njegova naklonost starijem bratu ukazuje na Ks-vezano recesivno nasleđstvo. Autopsija je otkrila veoma retku kombinaciju citomegalnog tipa CAH i PMD. Ova kombinacija ukazuje na to da mala brisanja Ks-hromozoma mogu biti odgovorna za dva poremećaja.[13].

## 8. Zaključak

Piruvat je važan supstrat u metabolizmu ugljenih hidrata, poremećaj metabolizma piruvata dovodi do nedostatka piruvatnih enzima (piruvat karboksilaze i piruvat dehidrogenaze kompleksa). Ovaj poremećaj se nasljeđuje vezano za X- hromosom ili autosomno recesivno. Dijagnoza se potvrđuje enzimskom analizom kulture fibroblasta kože. Kod nedostatka piruvat karboksilaze efikasnog lečenja nema, ali kod određenih bolesnika sa primarnim nedostatkom i kod svih bolesnika sa sekundarnim nedostatkom se vrši nadoknada biotina u dozi od 5 do 20 mg PO jednom/dan. Dok u slučajevima kad je nedostatk piruvat dehidrogenaze kompleksa izražen, lečenje vršimo ishranom sa malom količinom ugljenih hidrata ili ketogena dijeta tako da nadoknadimo tiamin u ishrani.

Poremećaj metabolizma glicerola je izražen nedostatkom enzima glicerol kinaze. Nedostatak glicerol kinaze je vezan za X-hromosom; mnogi bolesnici s ovim nedostatkom takođe imaju deleciju hromosoma, koja sadrži gene za prirođenu hipoplaziju nadbubrežne žlijezde i Duchenneovu mišićnu distrofiju. Način izlečenja još uvek nije otkriven, glavna terapije kod bolesnika sa hipoplazijom nadbubrežne žlezde su glukokortikoidi, dok kod Duchenneove mišićne distrofije veliki značaj u lečenju ima fizikalna terapija.

## 9. Prilozi

TABLE 1	
Characteristics of participants	
Participants (N)	
Sex (n)	
Female	
Male	
Age (years)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Fasting plasma glucose (mg/dL)	
Fasting plasma insulin (μU/mL)	
HbA <sub>1c</sub> (%)	

Prilog 1.



Prilog 2.



Prilog 3.

## 10. Reference

1. T.Todorović, T.Stojanović, M.Babić;Osnovi medicinske biohemije za studente stomatologije;Beograd 2002.
2. Nada T.Majkić-Singh;Medicinska biohemija;Beograd 1994.
3. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys.* 2013;536:101–8
4. Shah GN, Rubbelke TS, Hendin J, Nguyen H, Waheed A, Shoemaker JD, Sly WS. Targeted mutagenesis of mitochondrial carbonic anhydrases VA and VB implicates both in ammonia detoxification and glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:7423
5. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, et al. Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. *Diabetes* 2010;59:1302–131
6. DeBrosse SD, Okajima K, Schmotzer CL, Frohnapfel MB, Kerr DS. Spectrum of clinical outcomes in pyruvate dehydrogenase deficiency. *United Mitochondrial Disease Foundation Annual Symposium; June 15–19, 2011; Chicago, IL.* 2011.
7. Stacpoole PW, Gilbert LR. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency. In: Glew RH, Rosenthal MD, editors. *Clinical Cases in Medical Biochemistry.* Oxford University Press; New York: 2006. pp. 77–88.
8. Berendzen K, Theriaque DS, Shuster J, Stacpoole PW. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion.* 2006;6:126–135.
9. McCabe ERB. Disorders of glycerol metabolism; Vogelstein B, editor. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 2217–2237.
10. Nicolaidis NC, Chrousos GP, Charmandari E. Adrenal Insufficiency. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext [Internet].* MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Oct 14, 2017.
11. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jan;29(1):17-24. [PubMed]



12. Øksnes M, Ross R, Løvås K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jan;29(1):3-15.
13. Moloney S, Murphy N, Collin J. An overview of the nursing issues involved in caring for a child with adrenal insufficiency. *Nurs Child Young People.* 2015 Sep;27(7):28-36