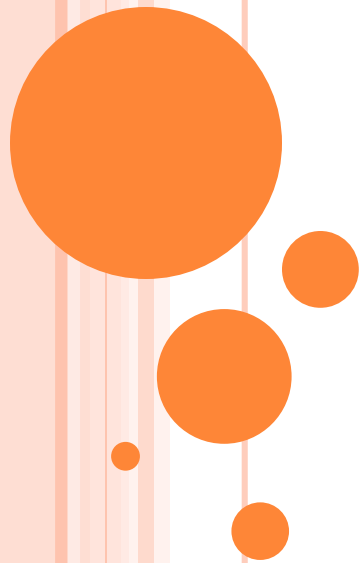
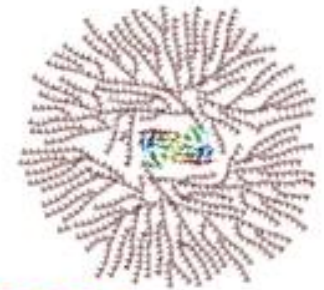
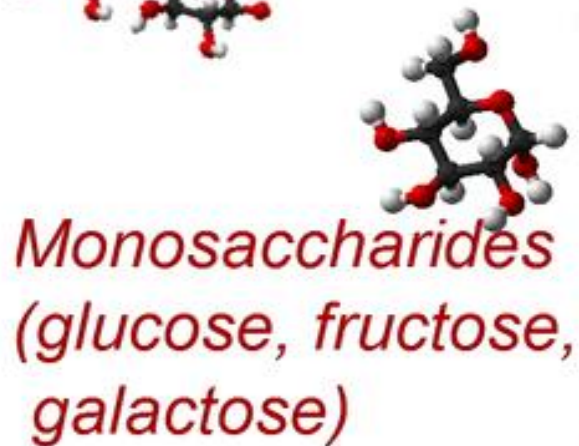
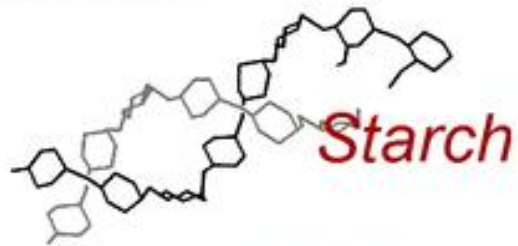


METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA



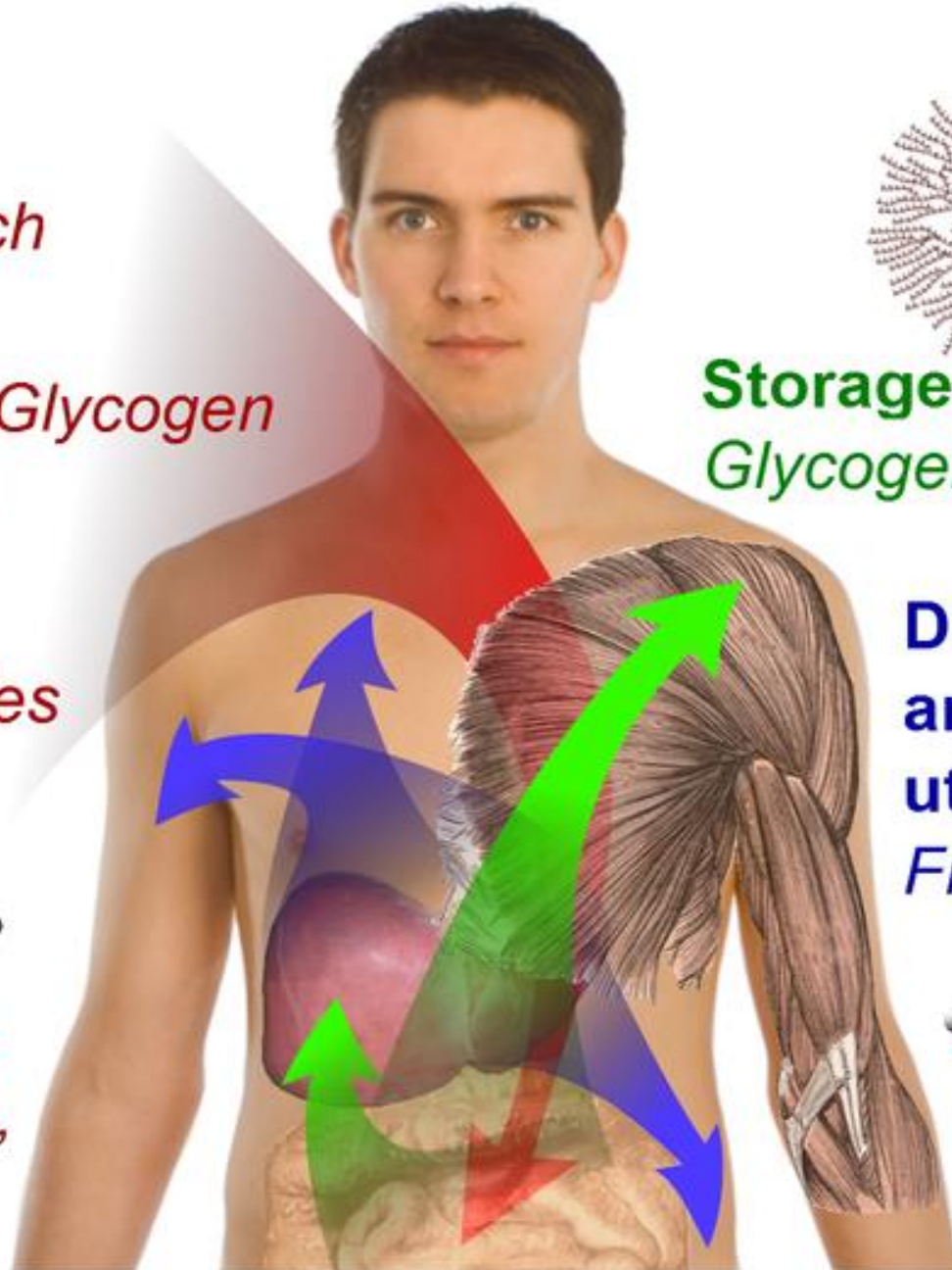
Glucose metabolism

Intake:

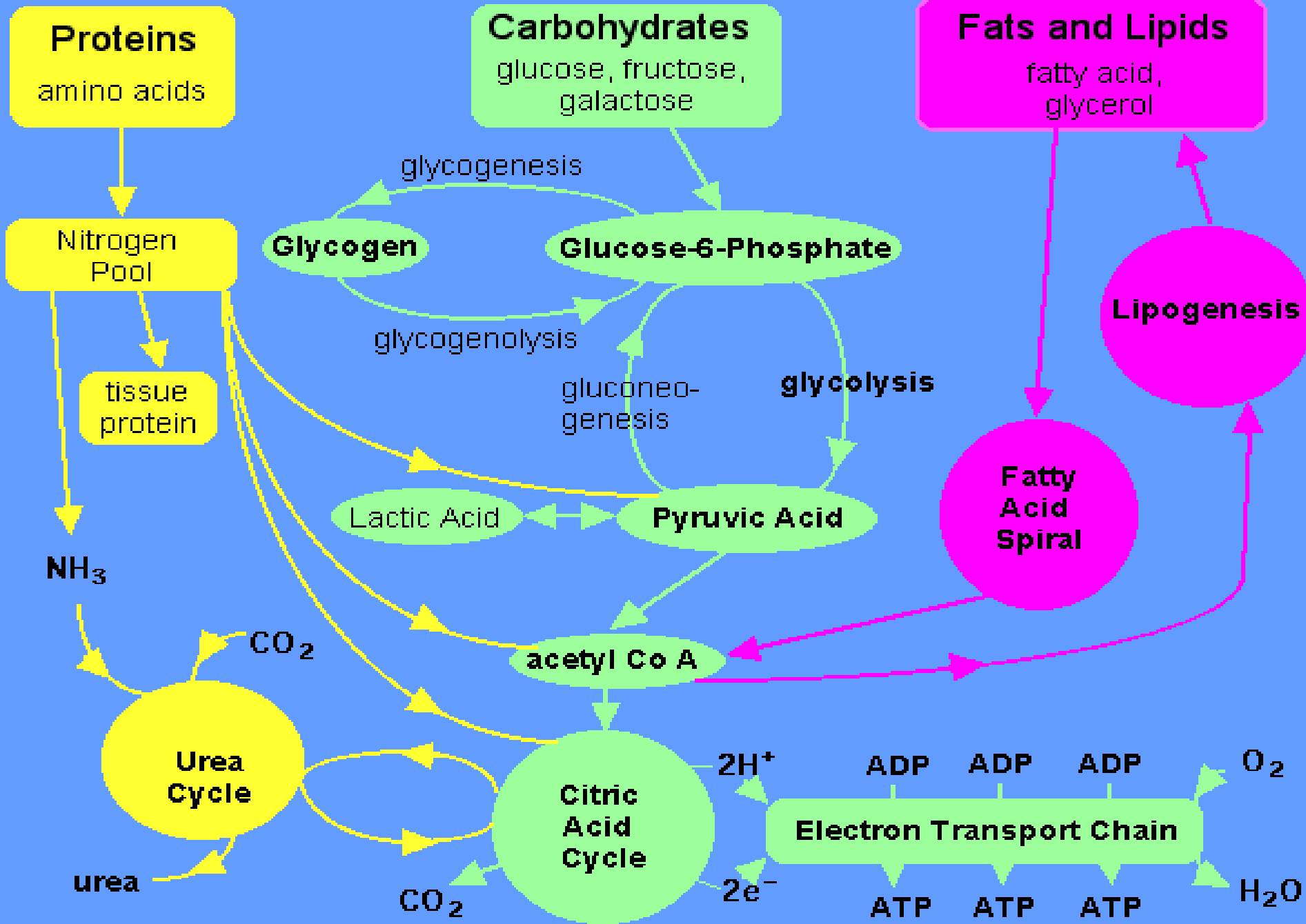


Storage:
Glycogen

Distribution and utilization:
Free glucose



Metabolism Summary



DIGESTIJA UGLJENIH HIDRATA

- U ustima se delimično hidrolizuje skrob pod dejstvom ptijalina iz pluvačke - otcepljuju se dekstrini i mali polisaharidni fragmenti. Dejstvo ptijalina se prekida u kiseloj sredini želudca
- U tankom crevu se svi digestibilni ugljeni hidrati cepaju do monosaharida koji se apsorbuju
 - *α-amilaza* hidrolizuje a-1-4 glikozidne veze do glukoze
 - *izoamilaza* hidrolizuje a-1-6 glikozidne veze do glukoze
 - *invertaza* hidrolizuje saharozu do glukoze i fruktoze
 - *laktaza* hidrolizuje laktozu do glukoze i galaktoze
 - *trehalaza* hidrolizuje trehalozu do glukoze
- U debelo crevo prelaze nedigestibilni ugljeni hidrati. Oligosaharidi leguminoza: rafinoza, stahioza i verbaskoza fermentiraju pod dejstvom bakterija pri čemu se oslobađaju gasovi

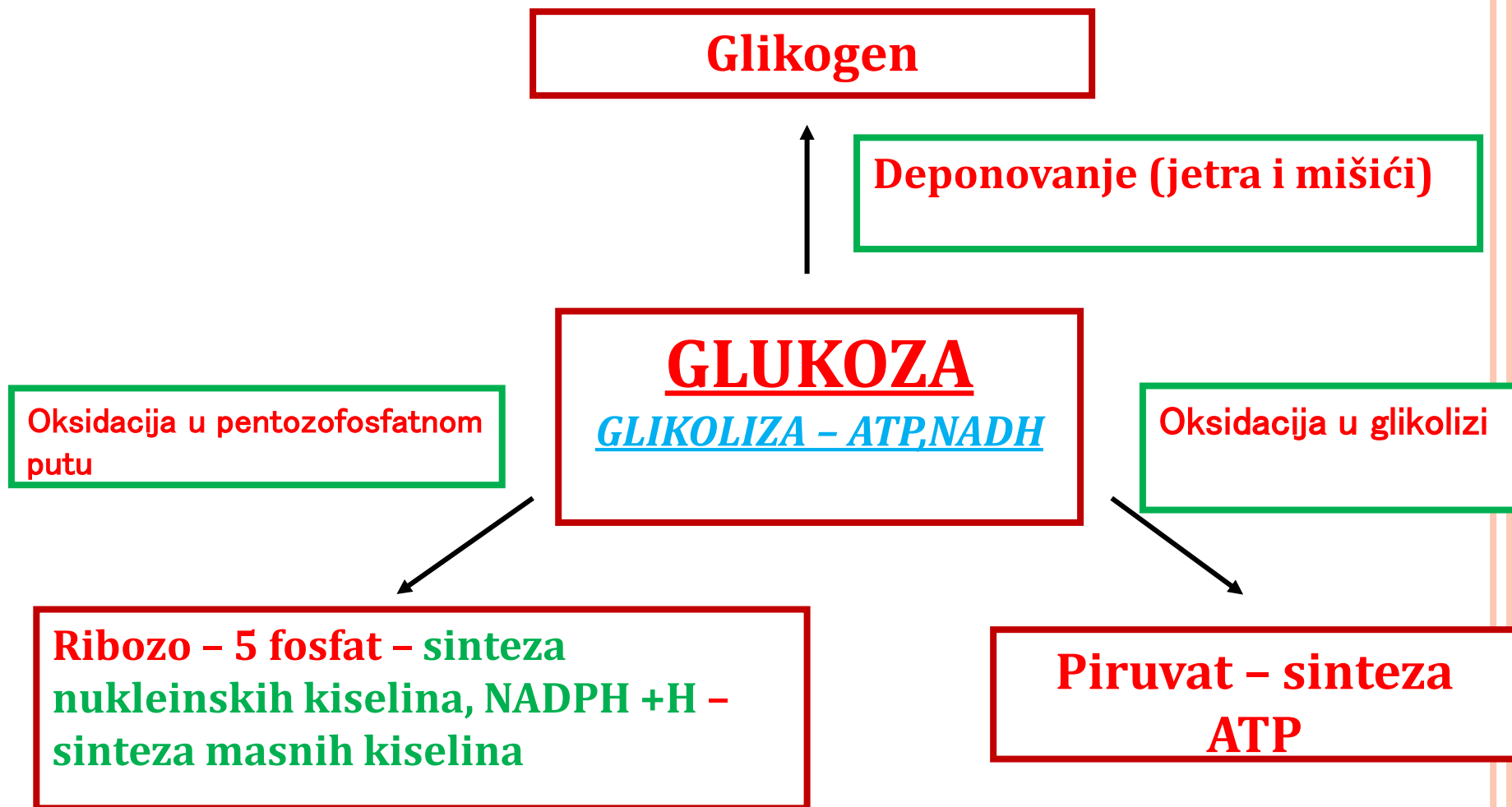
APSORPCIJA UGLJENIH HIDRATA

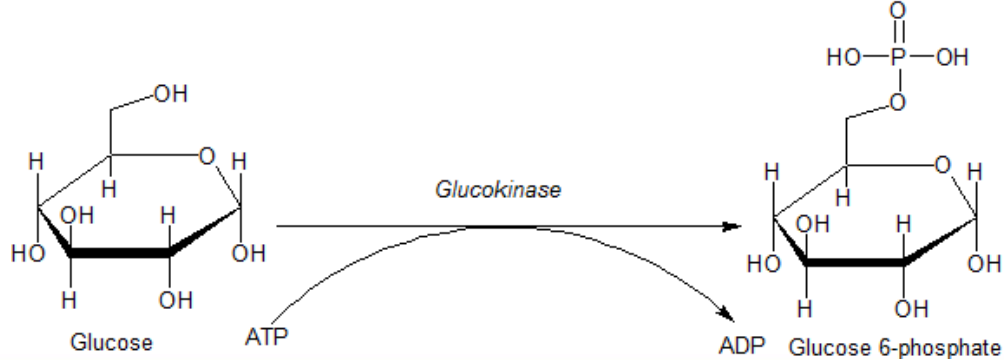
- Monosaharidi se apsorbuju u tankom crevu:
 1. aktivnim transportom (uz utrošak energije) nasuprot koncentracionom gradijentu
 2. difuzijom u pravcu koncentracionog gradijenta
- Neophodna konfiguracija za aktivni transport:
 - na 2C atomu konfiguracija kao kod glukoze i galaktoze
 - piranozni prsten
 - 6C atoma
- - glukoza najbrže prelazi u krv (do 120g/h)

- Preko portalnog venskog krvotoka apsorbovani monosaharidi prelaze u jetru
- U jetri se najveći deo galaktoze i fruktoze pretvara u glukozu koja je glavni monosaharid krvi.
 - deo glukoze se oslobađa u cirkulaciju
 - deo se konvertuje u glikogen i skladišti
 - deo se pretvara u druge supstance potrebne organizmu
 - deo se oksiduje uz oslobađanje energije
- Pik nivoa glukoze u krvi od 120-140 mg/100ml se postiže posle 60 minuta od unošenja hrane
- Glukoza iz krvi ulazi u ćelije gde daje energiju, a delom se konvertuje u glikogen u mišićnom tkivu

GLAVNI PUTEVI KORIŠĆENJA GLUKOZE U ĆELIJI

(SITOST – CITOPLAZMA ĆELIJE)





Comparison of hexokinase and glucokinase

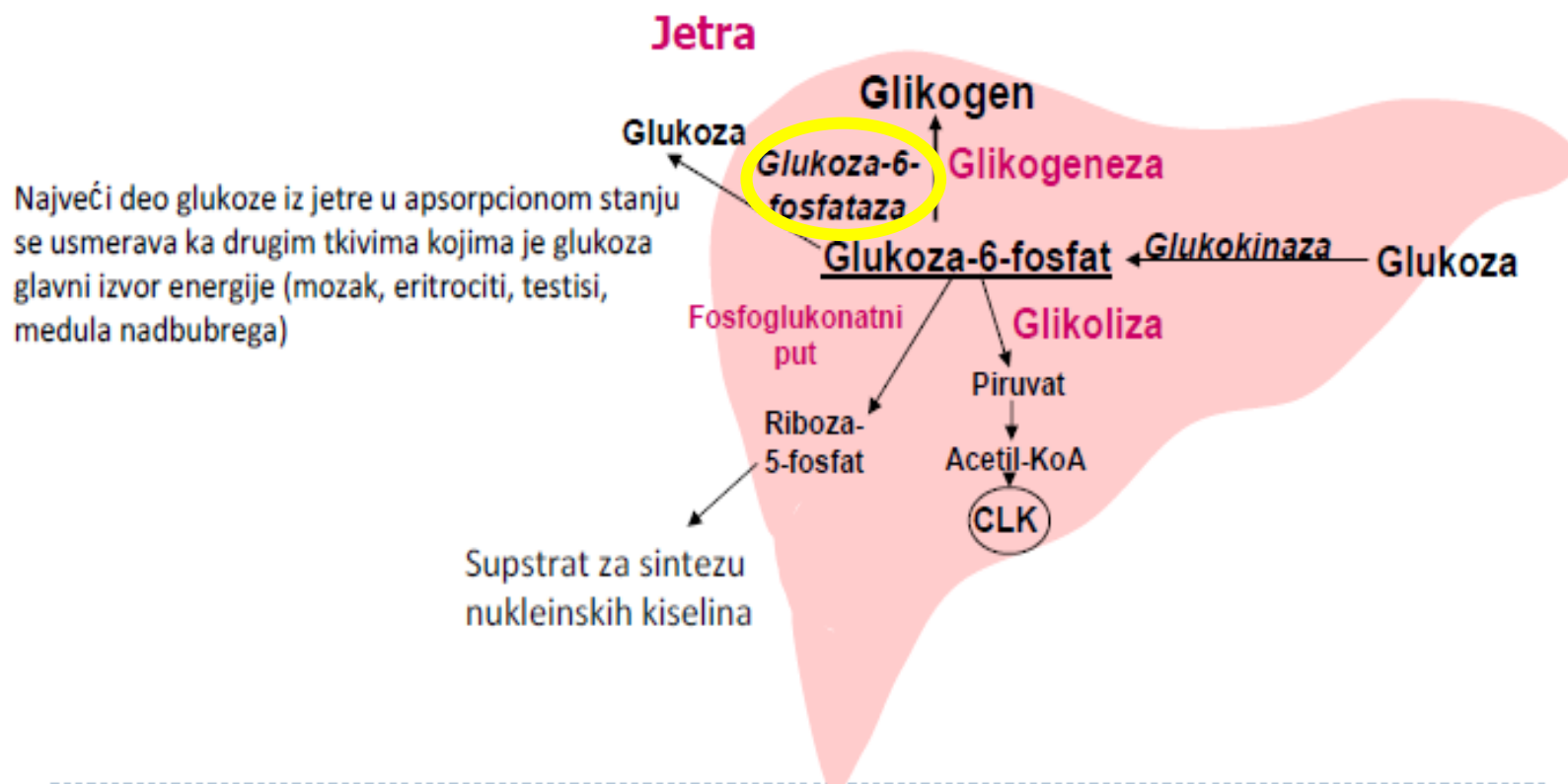
	Hexokinase	Glucokinase
Occurrence	In all tissues	Only in liver
Km value	10^{-2} mmol/L	20 mmol/L
Affinity to substrate	High	Low
Specificity	Acts on glucose, fructose and mannose	Acts only on glucose
Induction	Not induced	Induced by insulin and glucose
Function	Even when blood sugar level is low, glucose is utilized by body cells	Acts only when blood glucose level is more than 100 mg/dL; then glucose is taken up by liver cells for glycogen synthesis.



Metabolički put glukoze u apsorpcionom stanju

Metabolizam glukoze u jetri

Uzak opseg vrednosti koncentracije glukoze u krvi



Metabolički put glukoze u apsorpcionom stanju

Metabolizam glukoze u drugim organima

-Mozak

Isključivo glukozu koristi kao izvor energije (ATP)

-Eritrociti

U eritrocitima se odvija anaerobna faza metabolizma glukoze do laktata

- Adipozno tkivo

U adipoznom tkivu glukoza najvećim delom prelazi u glicerol iz koga se sintetišu triacilgliceroli

- Mišićno tkivo

U mišićima se glukoza razlaže procesom glikolize a višak se deponuje u vidu glikogena

Laktat i piruvat iz perivernih tkiva u apsorpcionoj fazi bivaju preuzeti od jetre gde se uvode u ciklus limunske kiseline ili se prevode u triacilglicerole.

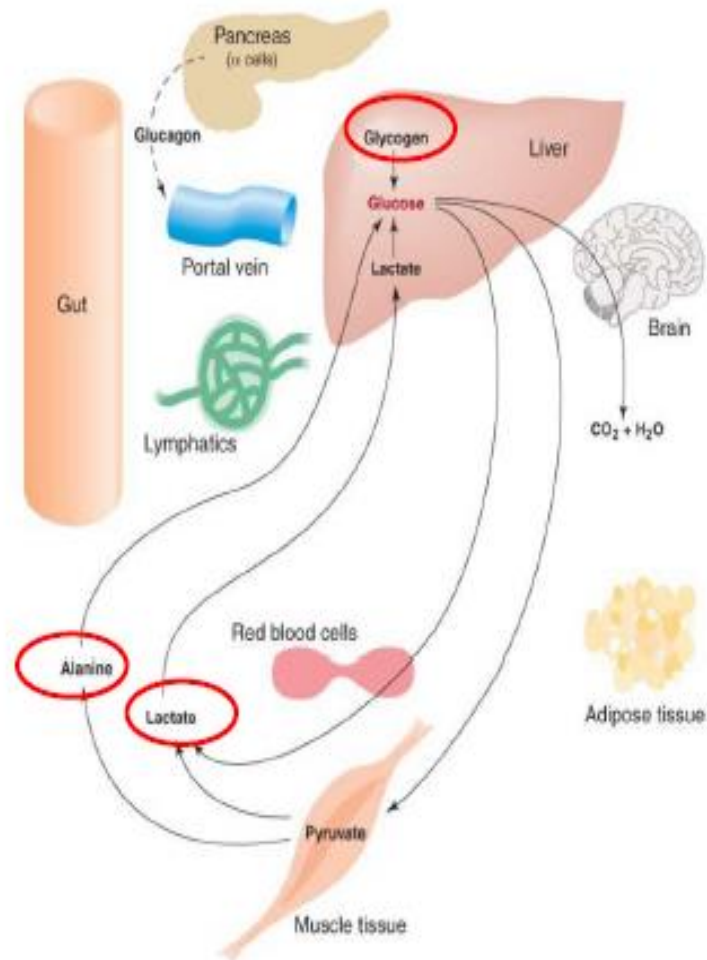
U apsorpcionom stanju u jetri se ne odvija proces glukoneogeneze.

Rana faza postapsorpcionog stanja

Glikogenoliza – glavni izvor
glukoze u krvi

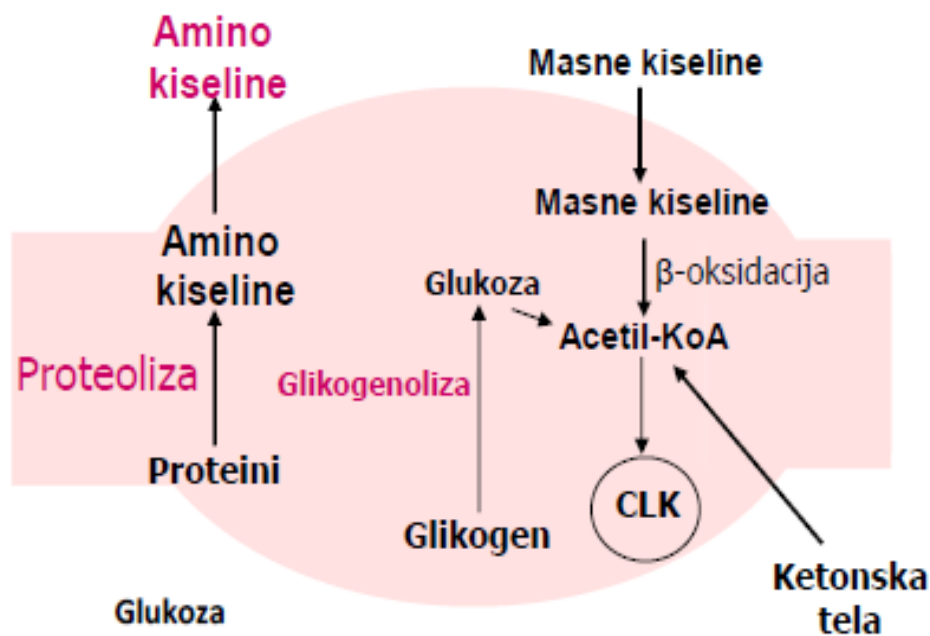
Laktat i alanin se vraćaju
u jetru gde služe kao prekursori
glukoneogeneze

Cori cycle
Glucose from
Amino acid



Postapsorpciono stanje

– metabolizam u mišićima i mozgu



Glukoza

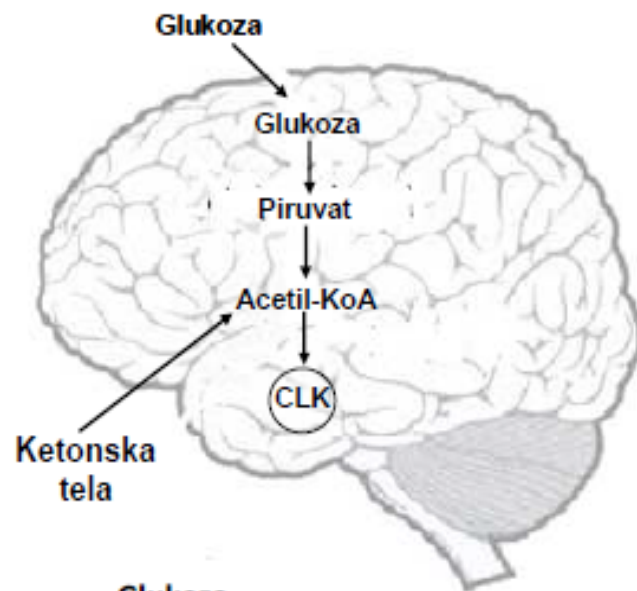
- glikogenoliza se odvija u početku postapsorpcione faze
- depoi glikogena se brzo potroše

Masne kiseline i ketonska tela

- glavni izvor energije

Razgradnja proteina

- Oslobođanje AK u cirkulaciju
- AK se koriste u jetri za glukoneogenezu



Glukoza

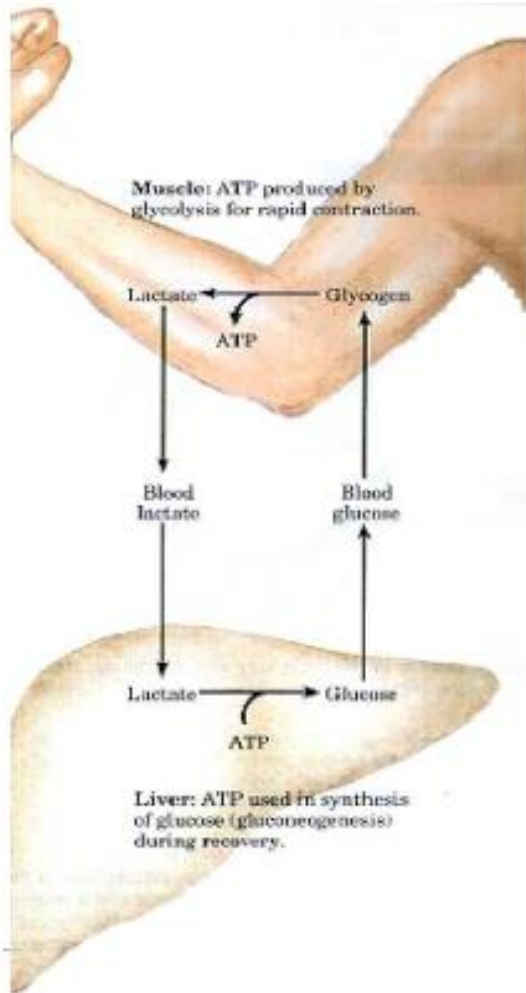
- glavni izvor energije !!!

Ketonska tela

- u postapsorpcionom stanju postaju važan izvor energije ali ne mogu u potpunosti da zamene glukozu za sve potrebe mozga

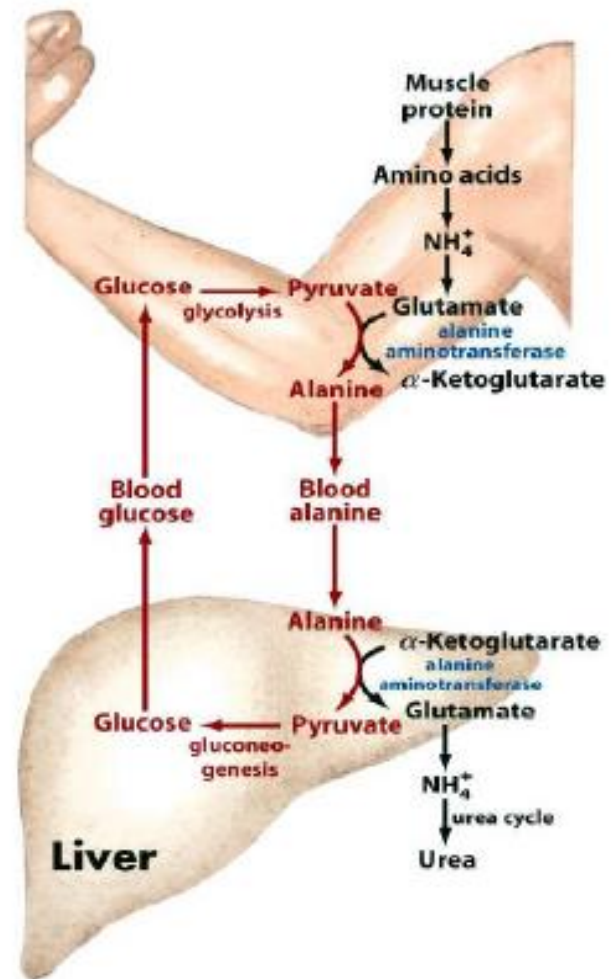
Izvori supstrata za glukoneogenezu

Korijev ciklus



Mišići

Alaninski ciklus



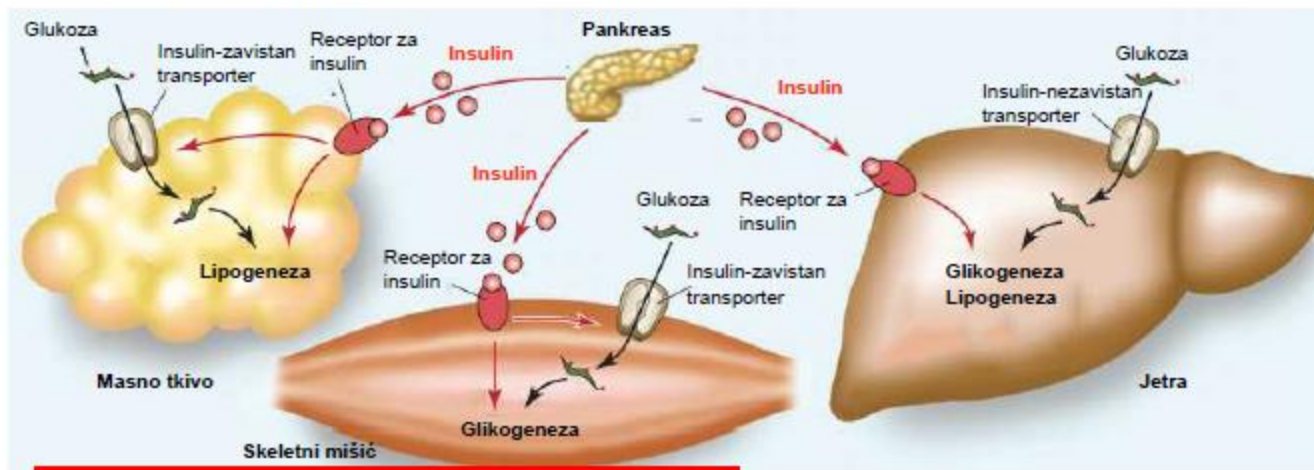
Jetra

Apsorpciono stanje – stanje posle obroka

Hormonska regulacija

U stanju apsorpcije, glukoza ulazi u beta ćelije pankreasa, oksidiše se i stvaraju se velike količine ATP-a. Zatvaraju se ATP zavisni kalijumovi kanali na ćelijama, ćelije se depolarišu, Povećava se intracelularna koncentracija kalcijuma što dovodi do oslobađanja insulina !!!

Ključna uloga insulina



Stanje dobre uhranjenosti – **anabolička faza**
Povećana sinteza glikogena, lipida i proteina
Sva tkiva kao izvor energije koriste glukozu.



Postapsorpciono stanje

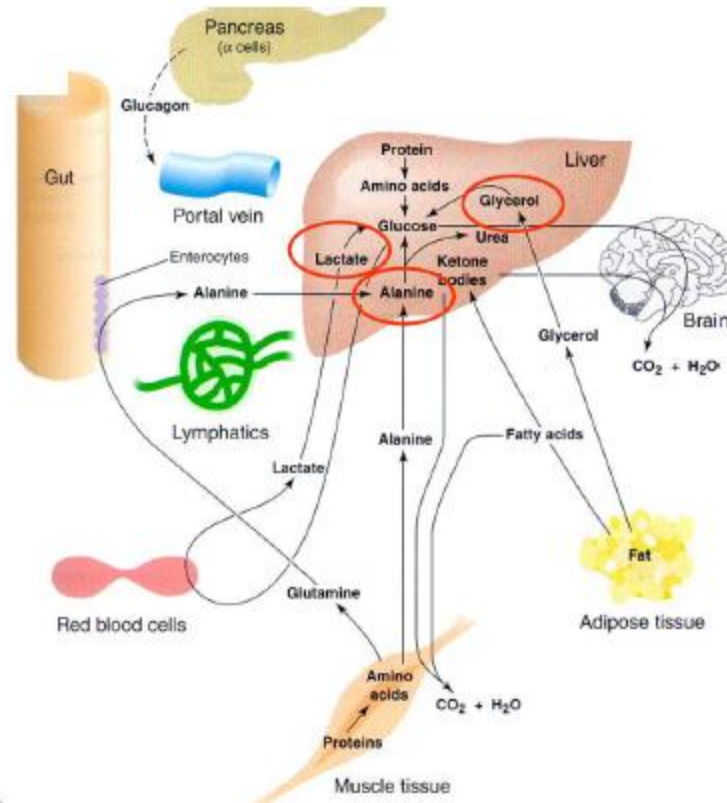
Cilj:

Omogućiti što više glukoze i "nahraniti" mozak!

Post-apsorpciono stanje

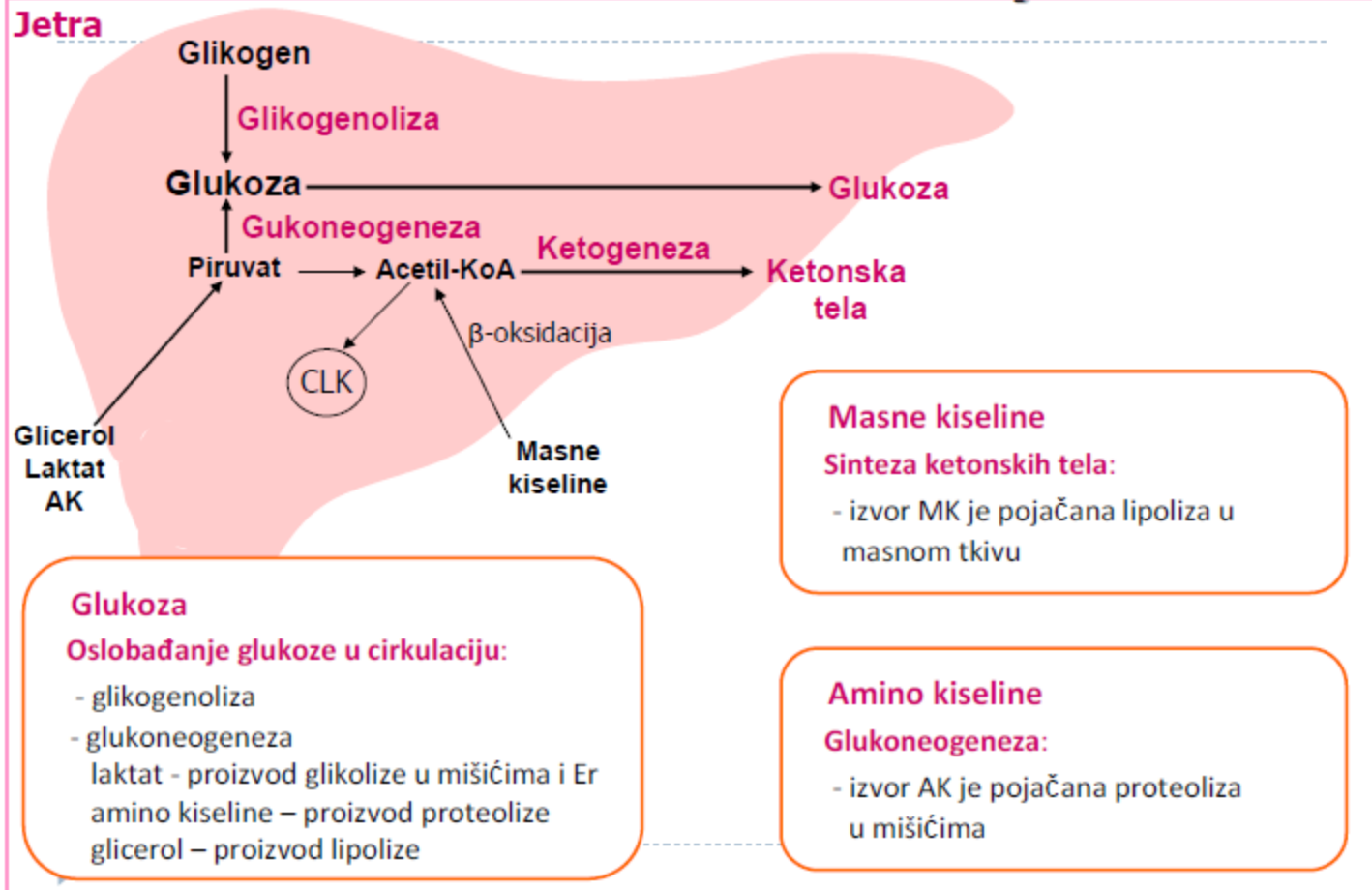
- 4-24h nakon obroka
- Koncentracija glukoze u krvi opada
- Smanjuje se sekrecija insulina
- Povećava se sekrecija glukagona
- Katabolički period

Glukagon -> glikogenoliza
-> glukoneogeneza
-> ketogeneza



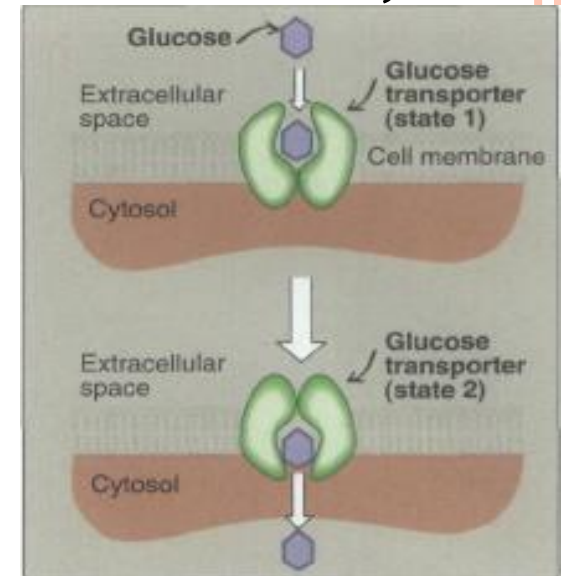
Postapsorpciono stanje

– metabolizam u jetri

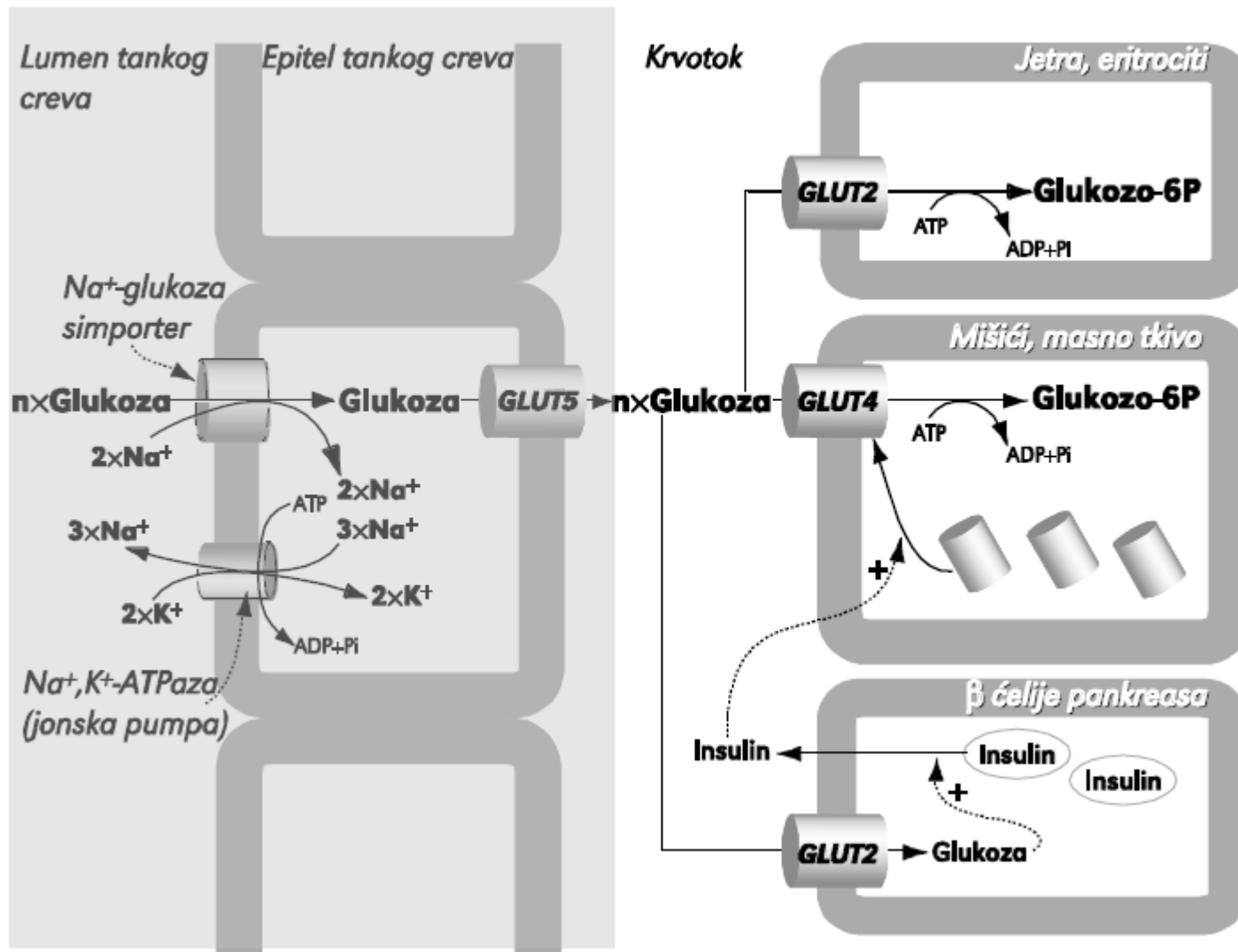


ULAZAK GLUKOZE U ČELIJU

- Glukoza **ne može** direktno da difunduje u ćeliju
- Dva transportna mehanizma:
 - **Kotransport sa Na^+** - nasuprot gradijenta koncentracije, uz potrošnju E
 - **Na^+ nezavisnom olakšanom difuzijom** – proces je posredovan familijom od najmanje 14 proteina – transportera u ćelijskoj membrani
 - **Označeni su sa GLUT 1 – 14**
- Imaju **različitu distribuciju** u tkivima (GLUT 1-3 – sve ćelije, GLUT 2 – hepatociti i beta ćelije pankreasa, GLUT 4 – masno tkivo i skeletni mišići)



Tip	Tkiva	Kinetika	Tip transporta
GLUT1	Većina ćelija: eritrociti placenta, debelo crevo, bubrezi	Niska K_m (1-2 mmol/L)	Olakšana difuzija
GLUT2	Jetra, tanko crevo, bu- brezi, β -ćelije pankreasa	Visoka K_m (>10 mmol/L), visoka V_{max}	Olakšana difuzija, dvosmema
GLUT3	Većina ćelija, mozak, placenta, bubrezi	Niska K_m (1-2 mmol/L), niska V_{max} (6-7 mmol/L)	Olakšana difuzija
GLUT4	Skeletni mišići, adipociti, srce	K_m 2-10 mmol/L	Olakšana difuzija Insulin-zavisan
GLUT5	Crevo, bubrežni tubuli	Transportuje glukozu nasuprot gradijentu koncentracije	Aktivni transport, kotransport Na^+ - glukoza



PANKREAS

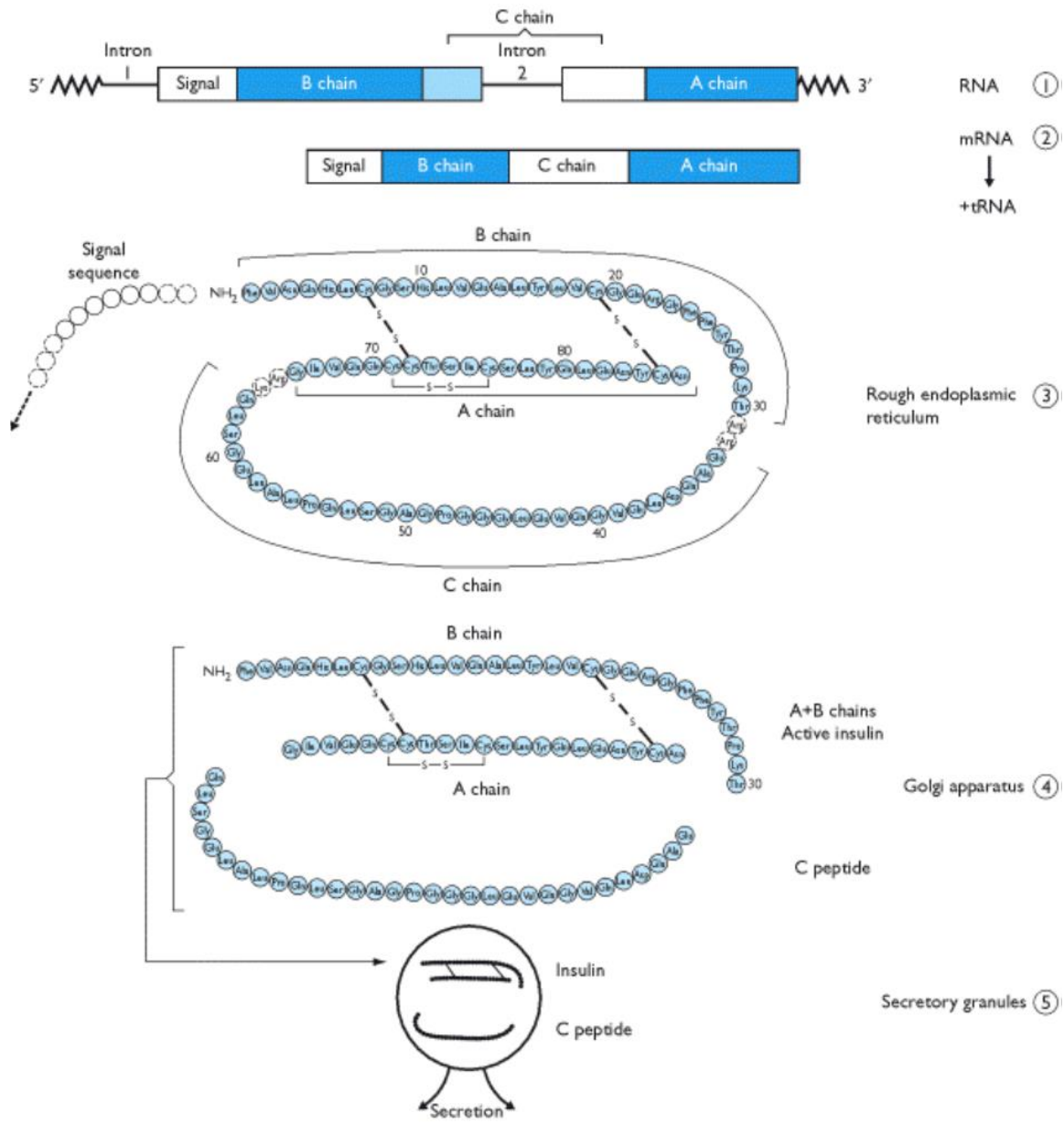
Insulin

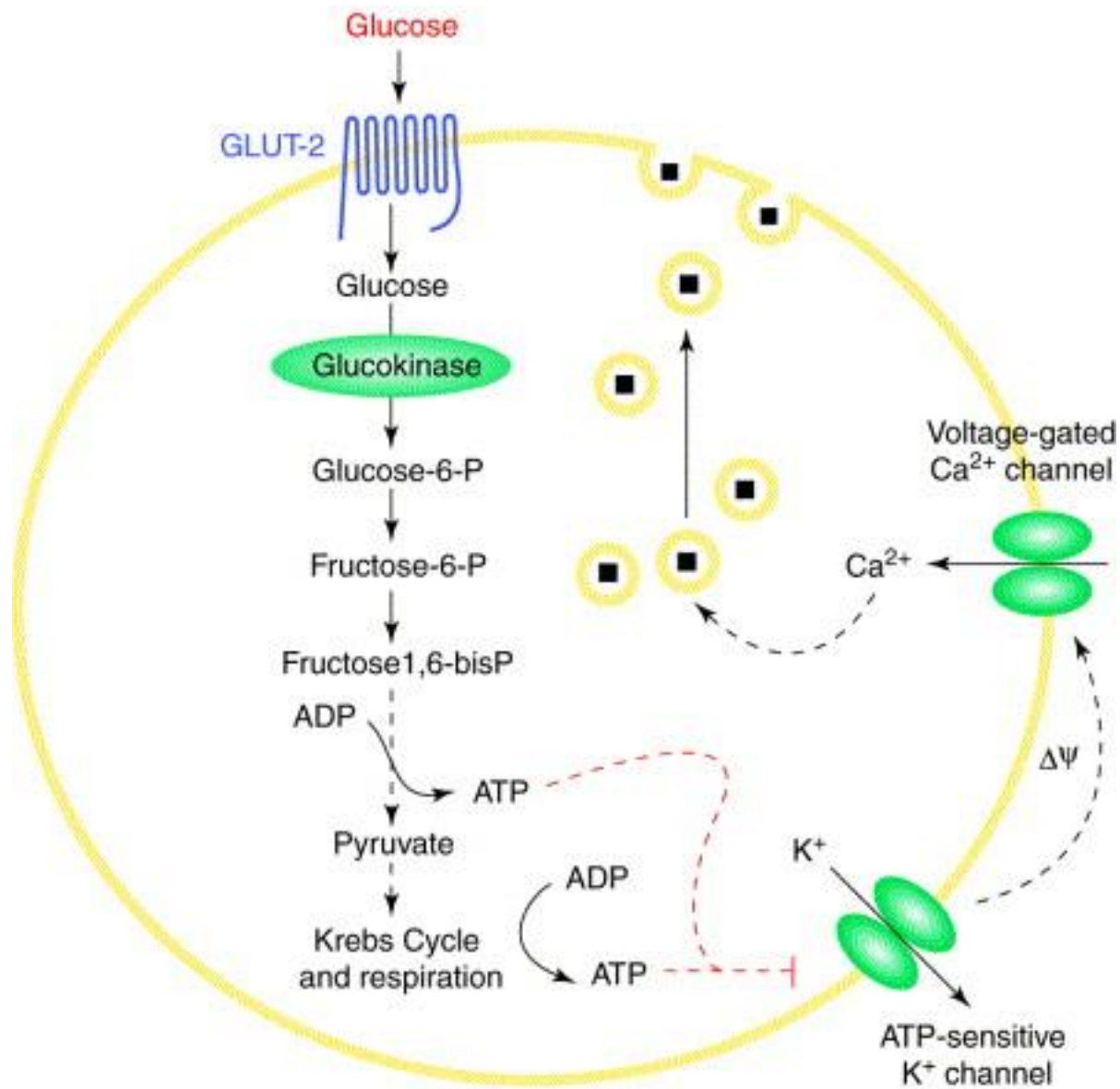
(luče ga beta-ćelije Langerhans-ovih ostrvaca)

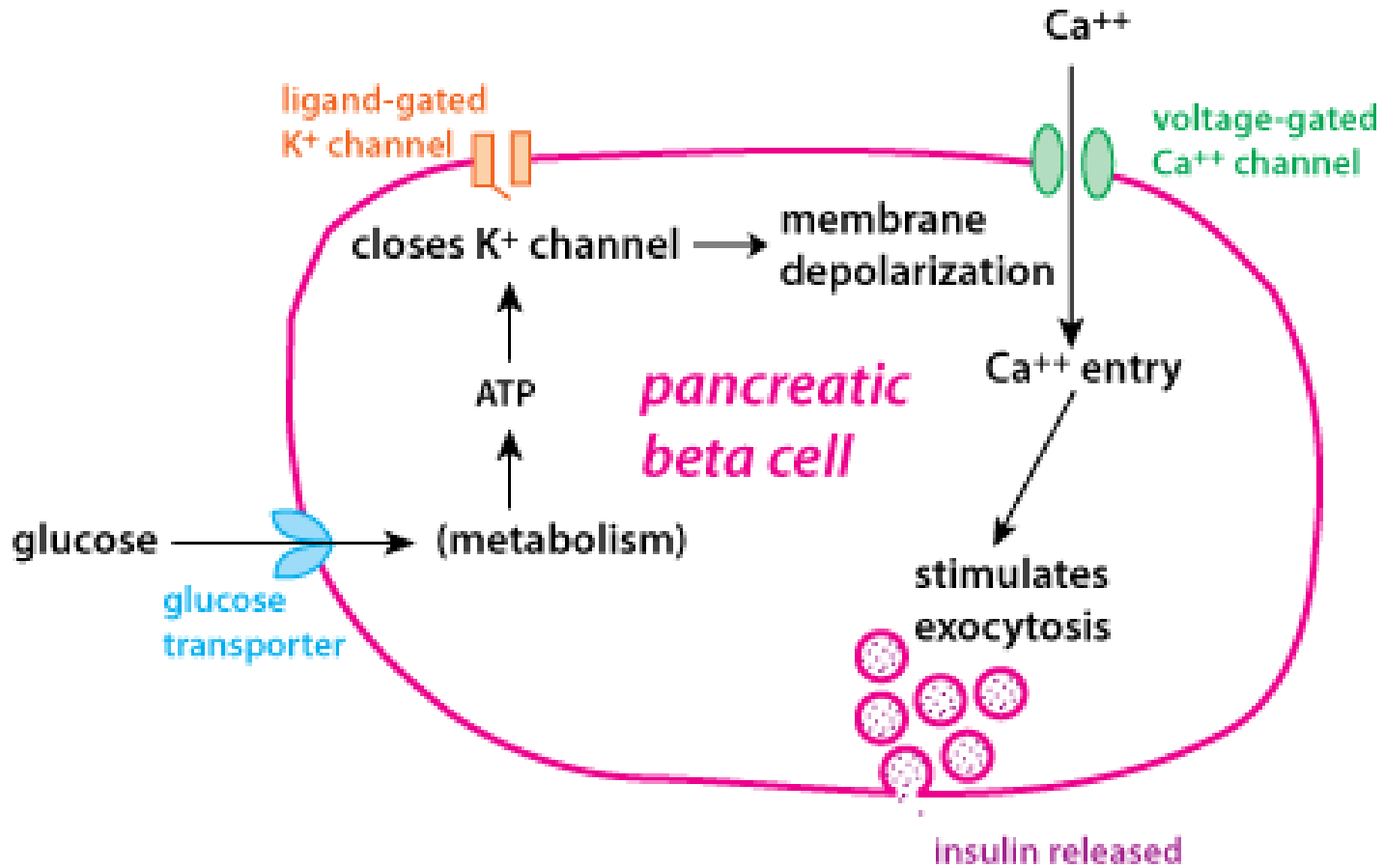
- **Povećava propustljivost membrane za glukozu (ćelije mozga nisu zavisne od insulina)**
- **Pomaže unos masnih i aminokiselina u ćeliju**

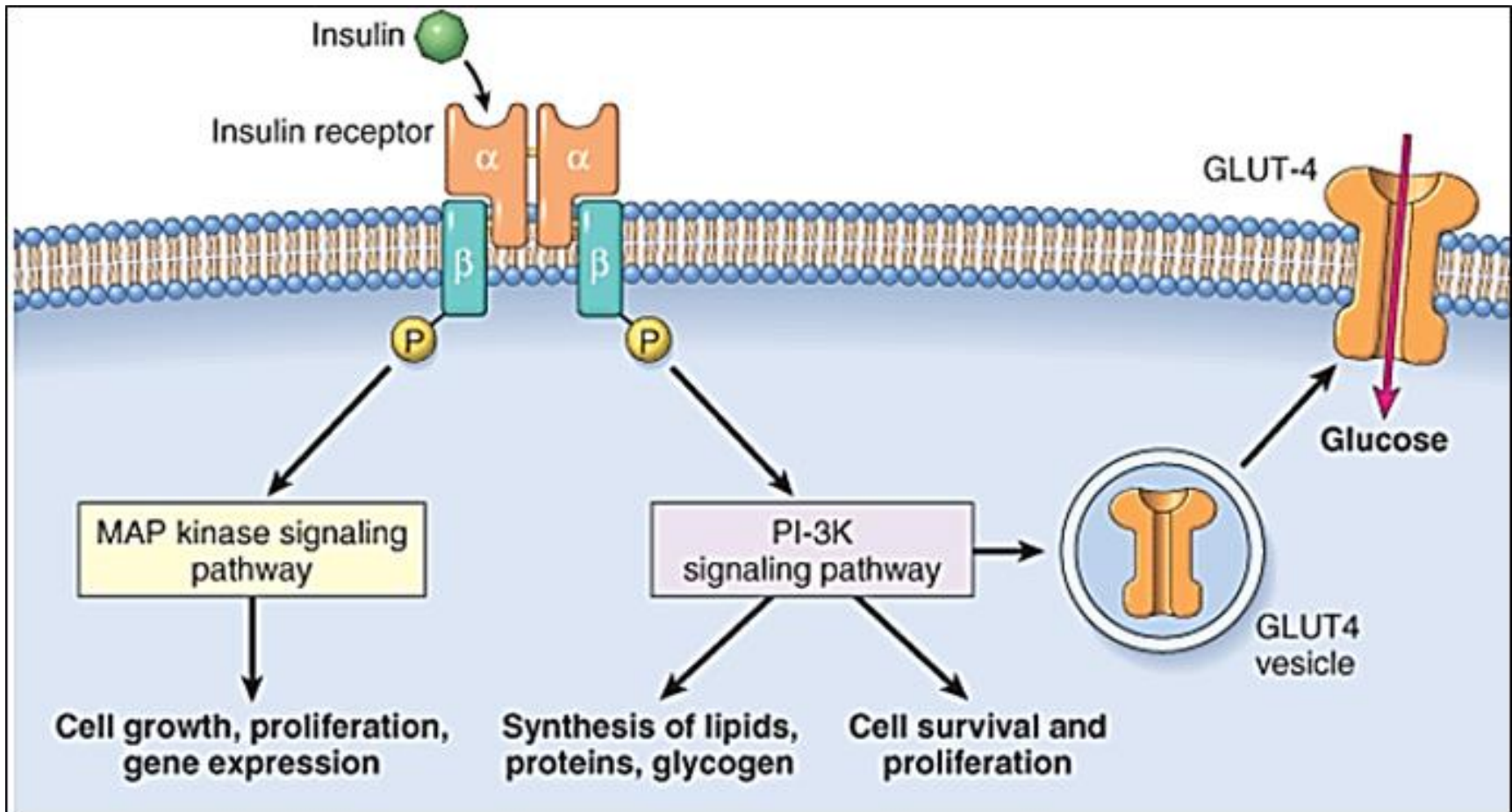
*Sekrecija stimulisana **hiperglikemijom**, nekim AK (arginin, lizin), gastrin, sekretin, holecistokinin*

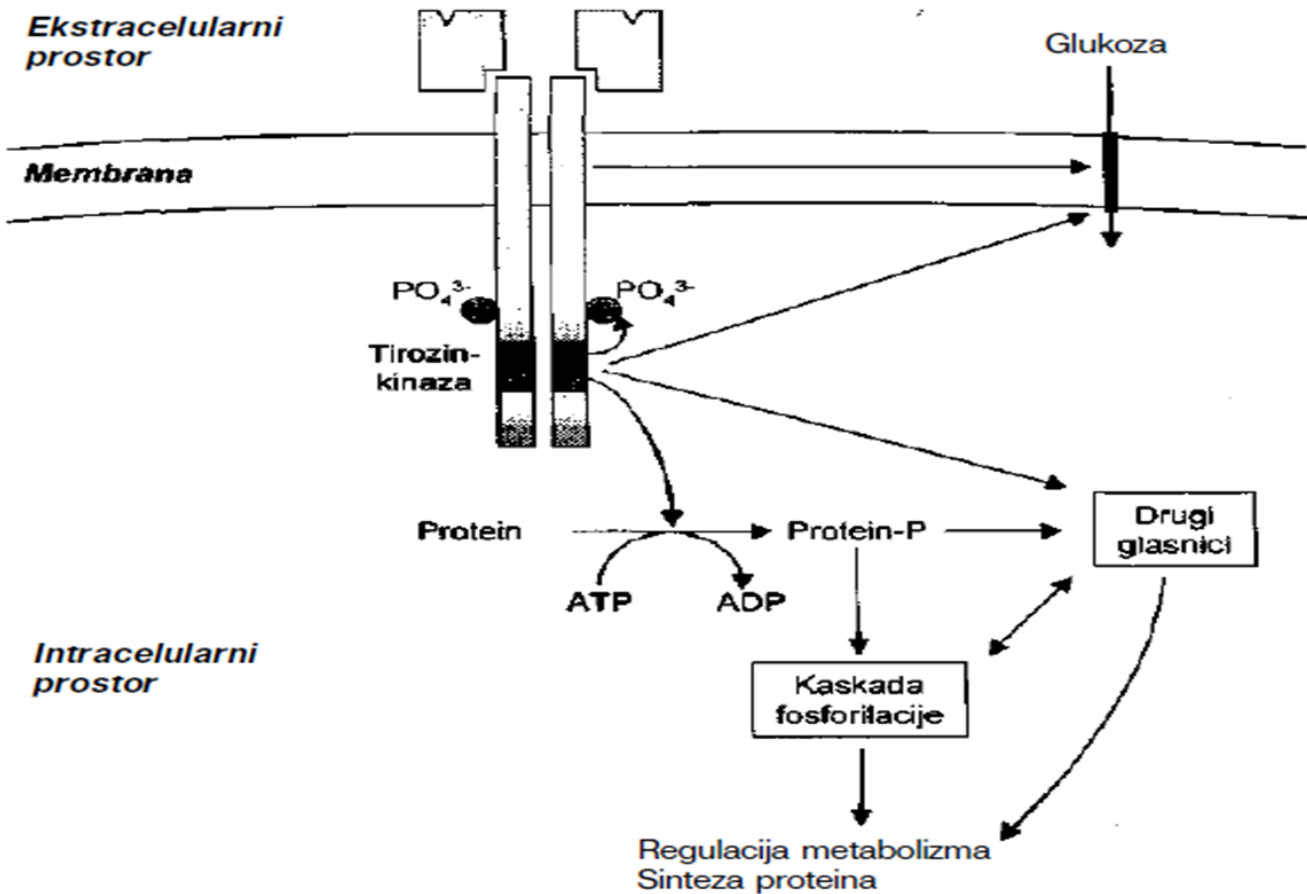


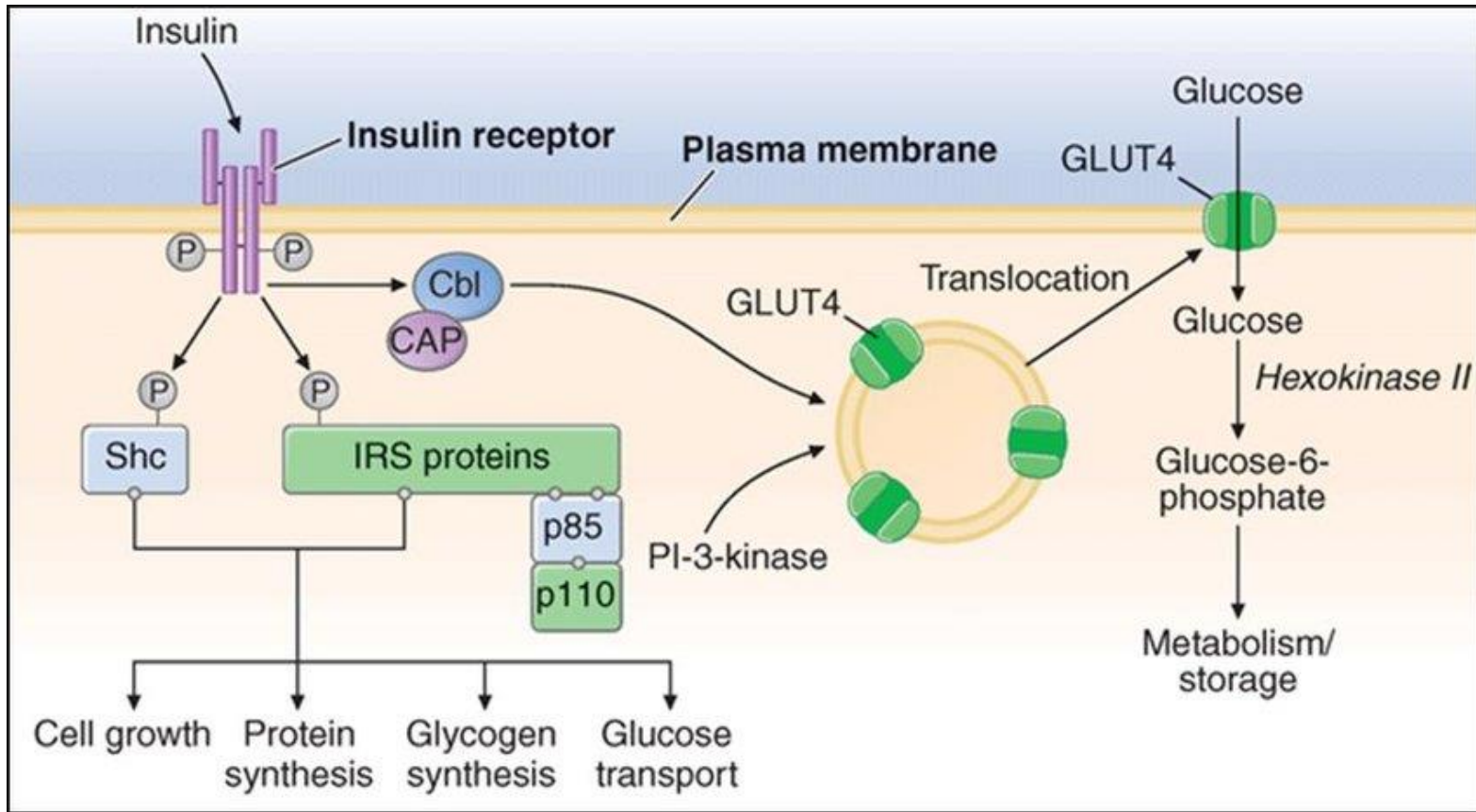


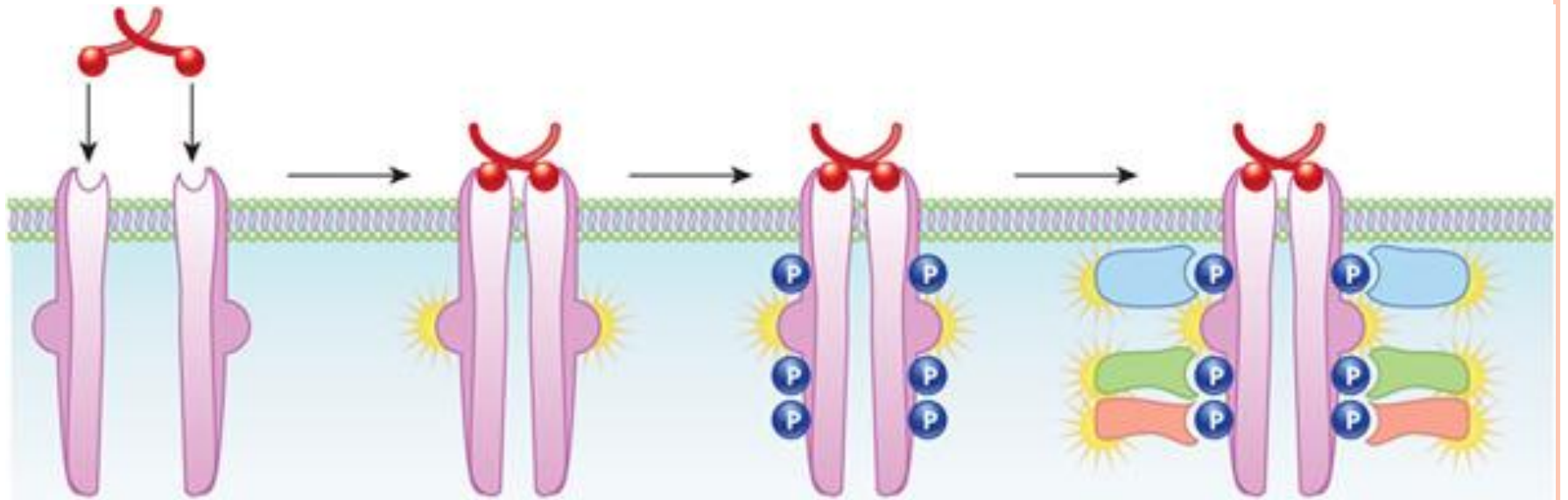












DEJSTVO INSULINA

- Dejstvo insulina se ostvaruje preko **R za insulin**
- Insulinski R sadrži 2 subjedinice – α (ec. domen) i β (ic. domen), koji se **aktivira insulin receptorskim supstratom** (serin-treonin-protein-kinaza i IRS1 i IRS2).
- Stvaranje kompleksa RI – **autofosforilacija β subjedinice** – translokacija GLUT 4 na površinu plazma membrane ćelije.
- Peptidni hormoni slični po dejstvu su **IGF1 i IGF2 (homeostaza glukoze)**, sinteza u jetri pod dejstvom hormona rasta
- IGF1 – **regulator rasta i diferencijacije ćelija**, R slični insulinskim R
- 1000 x veća koncentracija IGF u krvi
- Davanje IGF 1 – hipoglikemije a nedostatak – patuljastog rasta
- Uloga IGF 2 još uvijek nedefinisana



PANKREAS

Glukagon

(luče ga alfa-ćelije)

stimuliše jetru da **glikogen pretvara u glikozu**

- *Sekrecija stimulisana hipoglikemijom*

Somatostatin

(luče ga delta-ćelije)

inhibiše lučenje ostalih pankreasnih hormona i **deluje antagonistički GH** (hormon rasta – somatotropni)

Kortizol

Adrenalin

Amilin



Dijabetes je 5. vodeći uzrok smrti u svijetu

(Roglic et al 2005)



3,2 milijuna ljudi umire svake godine zbog dijabetesa

(WHO)

Rizik smrti u osoba s dijabetesom 2 x je veći nego u osoba koje nemaju dijabetes!



DIABETES MELITUS

- Demetrius iz Apomeiae (300 g.prije Krista) prvi put spominje DIJABETES-proticanje

stanje ljudi obilježenih
izražajnim mokrenjem !!!



DIABETES MELITUS

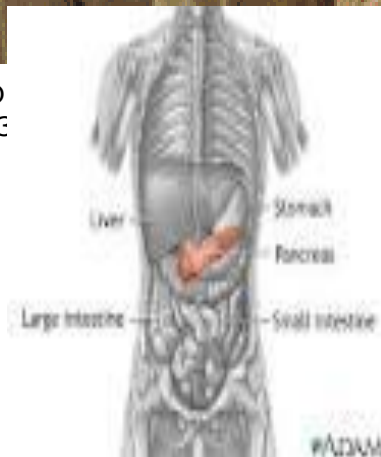
- Tip 1 razaranje β stanica pankreasa
- Tip 2 od prevladavajuće otpornosti na insulin do prevladavajućeg nedostatka lučenja
- Drugi specifični tipovi (genetski defekti β -stanice ili inzulinskih receptora; b. pankreasa, endokrinopatije...)
- Trudnička šećerna bolest intolerancija glukoze nastala u trudnoći bez obzira da li je poslije poroda tolerancija glukoze normalna
- Poremećaj tolerancije glukoze osobe sa patološkim OGTT testom u rizičnoj grupi za dijagnozu DM i KVB.

DIJABETES TIP 2: FAKTORI RIZIKA



Watkins et al. D
Publishing, 2003

, Ed. 6. Blackwell



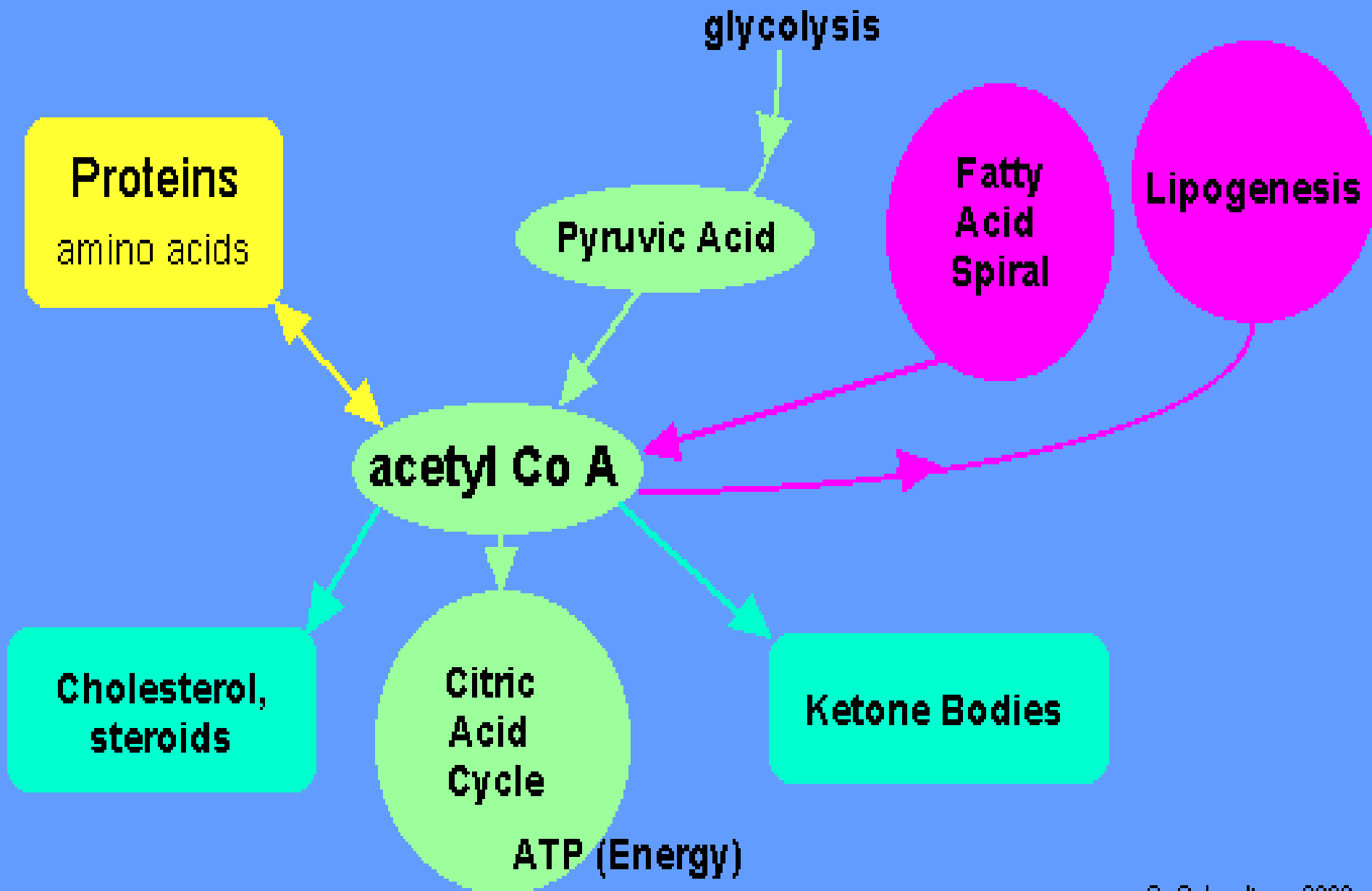
- dob (> 45 godina)
- etnička skupina
- porodično nasljeđe
- pretilost (ITM > 27 kg/m² ili $\geq 20\%$ idealne tjelesne težine)
- tjelesna neaktivnost
- povišen krvni tlak
- povišene masnoće u krvi



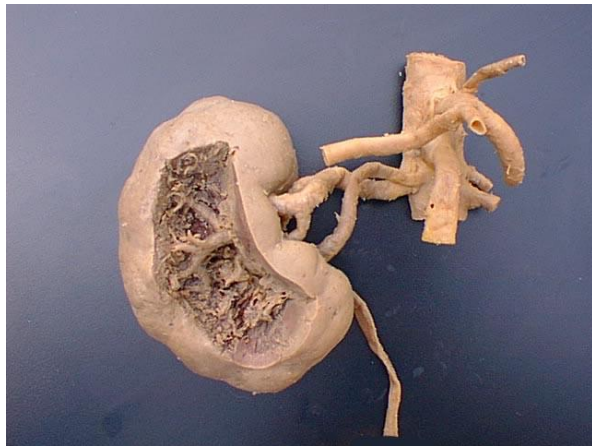
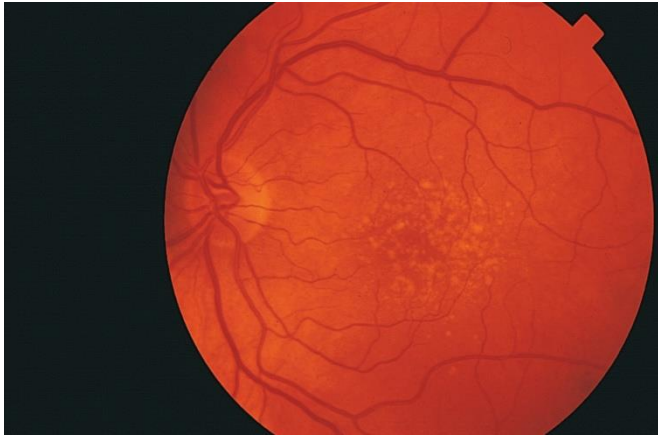
AKUTNE KOMPLIKACIJE DM

- **HIPEROSMOLARNA KOMA** - najčešće kod DM2 (> 45 mmol/L glukoza) – **hiperosmolarnost seruma i snižen pH krvi**
- **LAKTATNA ACIDOZA** - usljed aterogenezom izmjenjenih krvnih sudova- **smanjena oksigenacija tkiva – usporena oksidacija piruvata i smanjena aktivnost PDH kompleksa, jer je smanjena koncentracija insulina – povećanje piruvata i laktata**

3. KETOACIDOZA – kod nekontrolisanog DM1- ćelijsko gladovanja – mobilizacija MK za sintezu ketonskih tijela a manji dio u CTK - ketonemija



HRONIČNE KOMPLIKACIJE DM



- Dijabetes je vodeći uzrok **sljepoće, amputacija i zatajenja bubrežne funkcije**
- **Kardiovaskularna bolest najčešći je uzrok smrti u dijabetesu tipa 2 (75%)**
- Osobe s dijabetesom imaju **16 puta veći rizik za amputaciju** uslijed *periferne vaskularne bolesti*



BIOHEMIJSKI OSNOV CH. KOMPLIKACIJA

- **GLIKOZILACIJA JEDINJENJA** (karbamilna grupa glukoze reaguje sa amino grupom proteina – ALDIMIN - KETOAMIN):
 1. **Glikozilacija α -kristalina** očnog sočiva – retinopatija i katarakta
 2. **Glikozilacija IgG** – nefunkcionalna antitijela
 3. **Glikozilacija apo B (LDL)** – neprepoznatljiv za RLDL – hiperlipoproteinemija
 4. **Glikozilacija hemoglobina** – HbA1c – značajan u dijagnostici, praćenju toka bolesti i terapijskoj efikasnosti



AKUMULACIJA SORBITOLA

- Oksidacijom glukoze, dejstvom enzima, u ćelijama tkiva obligatna za glukozu – ***SORBITOL***
- Sorbitol – **teško difuzibilno** a osmotski jako aktivno jedinjenje
- **Sorbitol dehidrogenaza** – sorbitol prevodi u fruktozu – izlazak iz ćelije
- Hiperglikemija – povećanje sorbitola u ćelijama – **bubrenje i oštećenje ćelija - apoptoza**

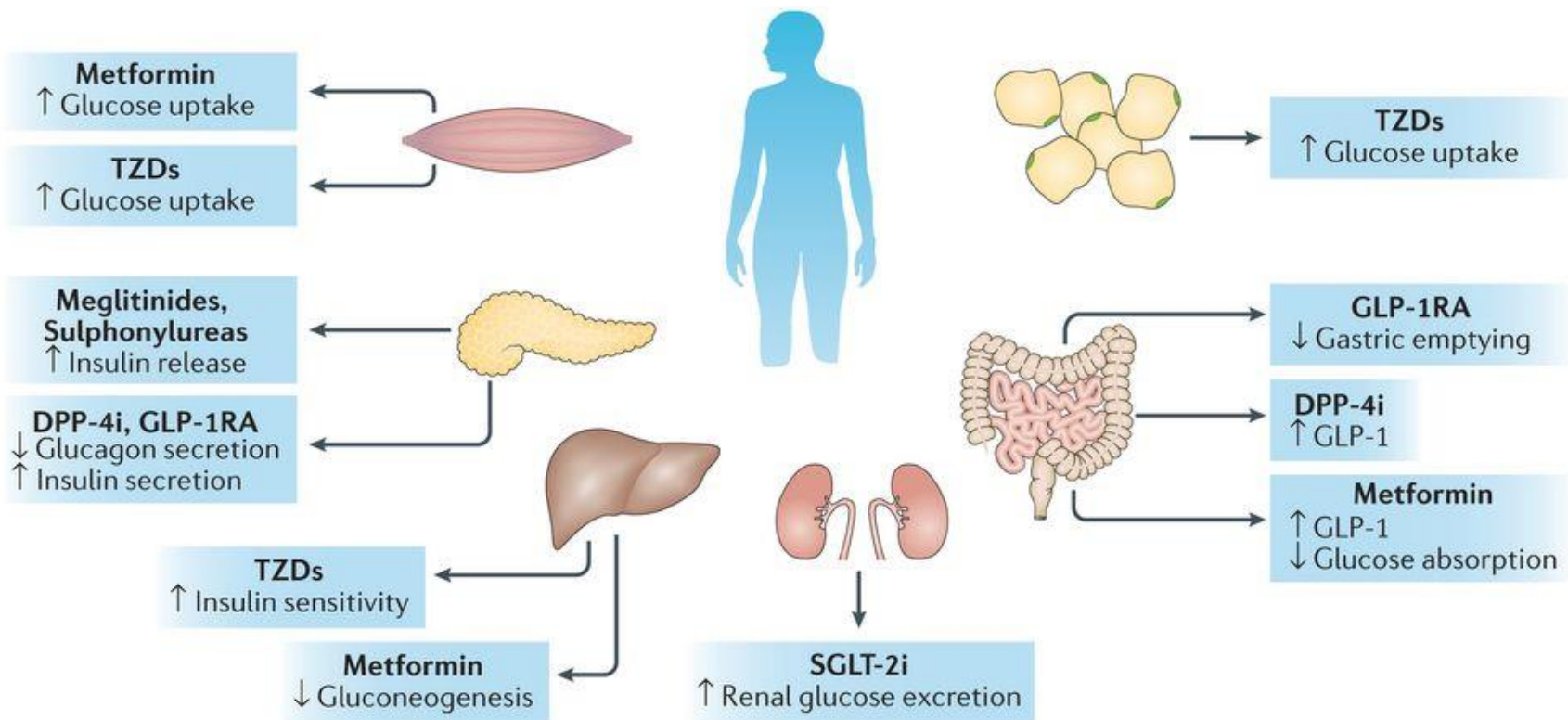


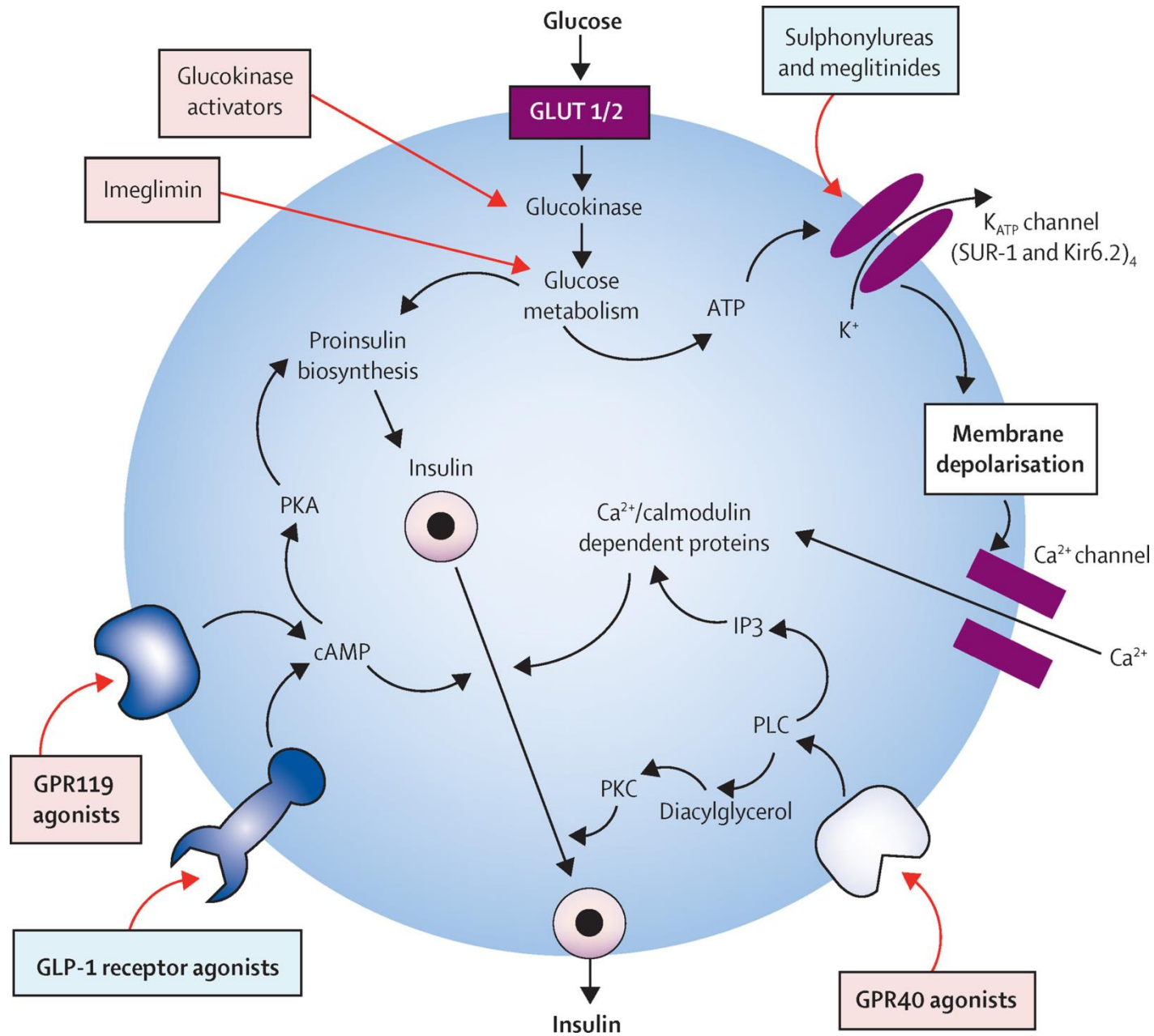
DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI

(OBAVEZNO DVIJE VRIJEDNOSTI, KAPILARNA PUNA KRV)

- **OGTT**
- **INTRAVENSKI TEST OPTEREĆENJA GLUKOZOM**
- **TEST OPTEREĆENJA INSULINOM** – osjetljivost organizma na insulin
- **TEST OPTEREĆENJA TOLBUTAMIDOM** – u dg. DM i CA insulinoma
- **TEST OPTEREĆENJA ADRENALINOM** – pokazatelj rezerve glikogena u jetri





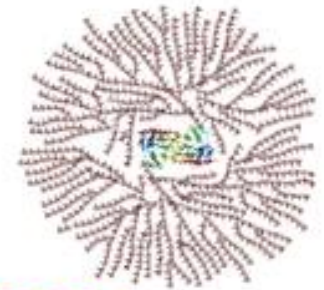
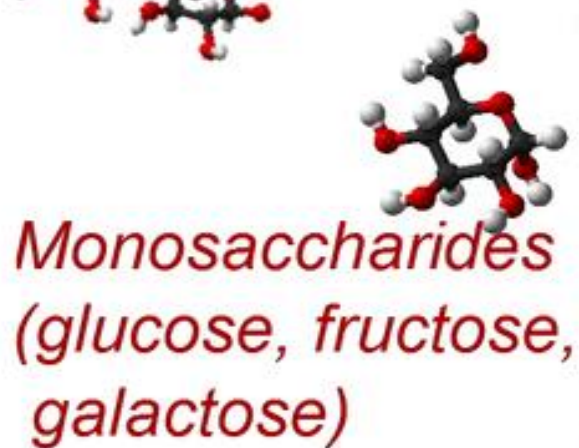
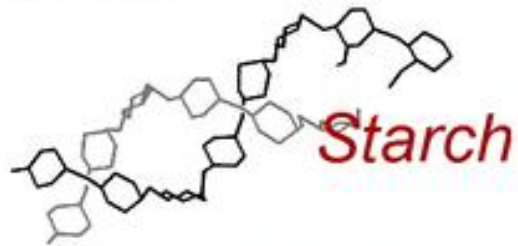


MELITURIJE

Tip	Naziv	Nagomilava se:	Tkivo	Enzimski defekt	Učestalost
I	von Gierke-ova bolešt	glikogen	jetra, bubrezi	glukoza 6-fosfataza	26%
II	Pompe-ova bolešt	glikogen	sva tkiva (srce, mišići)	lizosomalna kisela maltaza (α-1,4-glukozidaza)	17%
III	granična dekstrinoza	granični dekstrin	jetra, mišići	"enzim razgranjavanja"	22%
IV	amilopektinoza	amilopektin	jetra	"enzim grananja"	retka
V	McArdle-ova bolešt	glikogen	mišići	glikogen fosforilaza (mišići)	retka
VI	Hers-ova bolešt	glikogen	jetra	glikogen fosforilaza (jetra)	31 %
VII	-	glikogen (umereno)	mišići	fosfofruktokinaza	retka

Glucose metabolism

Intake:



Storage:
Glycogen

Distribution and utilization:
Free glucose

