

## ***Glikogenoze***

## **SADRŽAJ**

GLIKOGENOZE.....	1
TIPOVI GLIKOGENOZA.....	2
Tip I – Von Gierke-ova boleš, nedostatak glukoZO-6-fosfataze .....	2
Tip II – Pompeova boleš, nedostatak lizosomalne $\alpha$ -1,4-glukozidaze .....	3
Tip III – Korijjeva boleš, granična dekstrinoza.....	4
Tip IV – Andersenova boleš, amilopektinaza – nedostatak enzima grananja .....	4
Tip V – McArdle-ova boleš, nedostatak mišićne fosforilaze.....	5
Tip VI – Hers-ova boleš, nedostatak jetrine fosforilaze .....	6
PRILOG .....	8
REFERENCE.....	11

## GLIKOGENOZE

Glikogen je homopolimer glukoze, oblik u kojem se čuvaju ugljeni hidrati, čime je omogućeno da se velike količine glukoze deponuju u ćeliji, a da se pritom ne poveća unutarćelijski osmotski pritisak. Najvažnija skladišta glikogena u organizmu su jetra i skeletni mišići. Glikogen iz jetre i glikogen iz mišića imaju bitno različite fiziološke funkcije. U osnovi, glikogen jetre ima pufersku ulogu u održavanju glikemije između obroka i u toku noćnog odmora. Sadržaj glikogena u jetri obezbeđuje održavanje normoglikemije za 12-24 sati. Ova rezerva glukoze se veoma brzo stvara i razgrađuje i efikasno reaguje i na veoma male promene u koncentraciji glukoze u krvi.<sup>1</sup>

Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže glukozo-6-fosfatazu. Time je onemogućena defosforilacija glukozo-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije indirektno, preko laktata koji se oslobađa iz mišića i jedan je od supstrata za glukoneogenezu u jetri (Korijev ciklus). Takođe, obzirom na veliki kapacitet mišića za sintezu glikogena, višak glukoze u krvi može veoma brzo da se deponuje u mišićnom glikogenu, čime dolazi do snižavanja koncentracije glukoze u krvi.<sup>2</sup>

Pod pojmom glikogenoza obuhvaćeni su poremećaji metabolizma glikogena koji nastaju usled urođenih poremećaja pojedinih enzima potrebnih za sintezu ili razgradnju glikogena. Posledica tih poremećaja je stvaranje nenormalnog oblika glikogena ili njegova poremećena razgradnja pa se on u velikim količinama nakuplja u jetri i drugim organima, uglavnom u mišićima. Kada poremećaj oštećuje pretežno jetru govori se o jetrenoj glikogenozi (Prilog: slika 2), a kada pretežno obuhvata mišiće, uključujući i miokard govori se o mišićnoj glikogenozi (Prilog: slika 1).<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Ivanka Marković, Aleksandra Isaković, *Energetski metabolizam kroz pitanja i odgovore*, Institut za biohemiju Medicinskog fakulteta, Beograd, 2006., poglavlje VII-1

<sup>2</sup> *Ibid.*, poglavlje VII-6

<sup>3</sup> Stjepan Gamulin, et. al., *Patofiziologija: šesto, obnovljeno i izmijenjeno izdanje, Knjiga prva*, Medicinska naklada Zagreb, 2005., str. 179-180

Prvi slučaj glikogenoze opisali su Parnas i Wagner, 1922. Godine govoreći o “posebnom poremećaju ugljenohidratnog oboljenja” kod devetogodišnje devojčice koja je primljena na kliniku zbog tumora jetre nejasne etiologije.<sup>4</sup>

Danas su precizno izdiferencirani tipovi glikogenoza, i karakteristike svakog tipa glikogenoze pojedinačno.

## TIPOVI GLIKOGENOZA

### TIP I – Von Gierke-ova bolest, nedostatak glukoza-6-fosfataze

Ovu glikogenozu je opisao 1929. godine Von Gierke. Ova bolest se karakteriše prisustvom većih količina glikogena u tkivu **jetre i bubrega** – zato se naziva još i hepato renalna glikogenoza. Ove rezerve glikogena su metabolički inertne što se manifestuje *hipoglikemijom*. Poremećena je dakle osnovna funkcija jetre – održavanje normalnog nivoa glukoze u krvi, kao posledica odsustva glukoza-6-fosfataze blokirana je prelazak glukoza-6-fosfata u glukozu. Kod pacijenata takođe postoji *hiperurikemija*, kao posledica ubrzane sinteze purinskih nukleotida; veća količina glukoza-6-fosfata, koja se ne razlaže pod uticajem glukoza-6-fosfataze, metaboliše se pentoznim putem u kome se stvara ribozo-5-fosfat koji služi za sintezu 5-fosforibozil-1-pirofosfata, polaznog jedinjenja na putu sinteze purinskih baza.<sup>5</sup>

Mala količina glukoze u krvi izaziva pojačanu mobilizaciju masnih kiselina, a posledica toga je hiperlipidemija, povećanje holesterola, ketonskih tijela, pirogroždane kiseline koja zajedno sa mlečnom kiselinom (pošto glikogen ne prelazi u glukozu pretvara se u mliječnu kiselinu) održava hroničnu acidozu kod ovih pacijenata.<sup>6</sup>

Usled deponovanja glikogena u jetri i bubrezima uvećavaju se ti organi – nastaje hepatomegalija i uvećanje bubrega. (Prilog: slika 3)

Von Gierke-ova bolest se nasleđuje autozomno recesivno. Dakle molekularno genetsko testiranje omogućava ranu dijagnozu i tretman ove bolesti. A tretman

---

<sup>4</sup> Dragoljub Slijepčević, et. al., *Humana klinička endokrinologija*, „Obeležja“, Beograd, 2002., str. 786

<sup>5</sup> Darinka Koraćević, et. al., *Biohemija: četvrto izmenjeno i dopunjeno izdanje*, Savremena administracija a.d., Beograd, 2006., str. 324-325

<sup>6</sup> D.Slijepčević, et. al., *op. cit.*, str. 787

uključuje medicinsku nutritivnu terapiju za održavanje normalnog nivoa glukoze u krvi i sprečavanje hipoglikemije i obezbjeđivanje optimalne ishrane za rast i razvoj, zatim upotrebu alopurinola kada dijetetska terapija ne uspije potpuno normalizovati koncentraciju mokraćne kiseline u krvi, citratno suplementovanje kako bi se spriječio razvoj bubrežnih kamenaca, lijekove za smanjenje lipida, ACE inhibitori za liječenje mikroalbuminurije. Takođe neophodno je nadgledanje, godišnji ultrazvučni pregled bubrega nakon prve decenije života, redovni ultrazvučni pregledi jetre, monitoring nivoa vitamina D. Unošenje fruktoze i saharoze bi trebalo biti minimalno,, a unošenje galaktoze i laktoze ograničeno.<sup>7</sup>

## **Tip II – Pompeova bolest, nedostatak lizosomalne $\alpha$ -1,4-glukozidaze**

Ovu glikogenozu je opisao 1932. godine Pompe. U pitanju je generalizovana glikogenoza koja nastaje usled deficit lizosomalne  $\alpha$ -1,4-glukozidaze. Prekomjerno deponovanje glikogena u svim organima, a najviše u srcu nastaje usled poremećene glikogenolize, i kao posledica toga javlja se **kardiomegalija**.<sup>8</sup>

Pompeova bolest se takođe nasleđuje autozomno recesivno. Nju karakteriše hipotonija, generalizovana mišićna slabost, respiratorna insuficijencija, hipertrofična kardiomiopatija (Prilog: slika 4). Bez terapije enzimske zamjene najčešće rezultira smrću do druge godine starosti. Takođe se dijagnostifikuje molekularno genetskim testiranjem. Američki koledž za medicinsku genetiku daje sledeće upustvo za liječenje – individualno praćenje kardiomiopatije, fizikalna terapija za slabost mišića, započinjanje sa terapijom enzimske zamjene ali obazrivo zbog mogućeg anafilaktičkog šoka, djeca sa visokim rizikom razvoja antitijela će trebati imunomodulaciju. Ova terapija dovodi do poboljšanja disanja, motoričkih vještina i smanjenje srčane mase. Neophodan je redovni monitoring respiratornog i kardiovaskularnog sistema, mišićno skeletne funkcije.

---

<sup>7</sup> Deeksha S Bali, et. al..., Glycogen Storage Disease Type I, GeneReviews, 28.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>

<sup>8</sup> Snežana Živančević Simonović, *Opšta patološka fiziologija: drugo izdanje*, Univerzitet u Kragujevcu Medicinski fakultet, Kragujevac, 2006., str. 376

Digoksin, jonotrope, diuretike ovi pacijenti moraju izbjegavati, jer mogu pogoršati opstrukciju lijevog ventrikularnog izliva; hipotenzija, smanjenje volumena.<sup>9</sup>

### **Tip III – Koriijeva bolest, granična dekstrinoza**

Kod ove bolesti, glikogen patološke strukture koji ima veoma kratke lance, akumulira se u jetri (17-18%) i mišićima (5-6%). Bolest se javlja zbog neaktivnosti enzima koji razlaže granične dekstrine stvorene dejstvom fosforilaza, amilo-1,4-1,4-glukan transferaze, kao i zbog neaktivnosti amilo-1,6-glukozidaze.<sup>10</sup>

Prvi put je ovu glikogenozu opisao 1928. godine Van Creveld. Kada je poremećaj lokalizovan u jetri, onda dosta podsjeća na Von Gierke-ovu bolest, ali je po toku lakša (Prilog: slika 5). Ovdje je hipoglikemija manje izražena, jer spoljašnje grane glikogena podliježu djelimičnom razlaganju fosforilazom, a aktivnost fermenta glukoneogeneze nije izmijenjena. Pacijentima se preporučuje dijeta bogata bjelančevinama. Karakterišu je hipotonija i miopatija.<sup>11</sup>

Takođe, odsustvo laktatne acidoze i značajno povišene koncentracije AST i ALT mogu pružiti zaključak o dijagnozi.<sup>12</sup>

### **Tip IV – Andersenova bolest, amilopektinaza – nedostatak enzima grananja**

Kod ove glikogenoze dolazi do nagomilavanja glikogena nepravilne strukture u jetri i slezini sa neobično dugim lancima i malim brojem mesta grananja, zbog čega su ovi organi uvećani. Radi se o teškoj naslednoj bolesti kod koje nedostaje enzim grananja, amilo-1,4-1,6-transglukozidaza. Oboljeli umiru najčešće do četvrte godine života zbog

---

<sup>9</sup> Leslie N., Bailey L., *Pompe Disease*, Gene Reviews, 28.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301438>

<sup>10</sup> Darinka Koraćević, et. al., *Biohemija: četvrto izmenjeno i dopunjeno izdanje*, Savremena administracija a.d., Beograd, 2006., str. 325

<sup>11</sup> Dragoljub Slijepčević, et. al., *Humana klinička endokrinologija*, „Obeležja“, Beograd, 2002., str. 788-789

<sup>12</sup> Dagli A., Sentner CP., Weinstein DA., *Glycogen Storage Disease Type III*, GeneReviews, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301788>

disfunkcije jetre. Glikogen nepravilne strukture ponaša se kao strano tijelo koje izaziva imunu reakciju.<sup>13</sup>

Ovaj tip glikogenoze je zapravo rijetko autozomno recesivno oboljenje uzrokovana GBE1 mutacijama. Dakle dolazi do nagomilavanja abnormalnog glikogena, takozvanih poliglukozanskih tijela. Ovi poliglukozani prouzrokuju različite kliničke manifestacije. U djetinjstvu hepatomegaliju, disfunkciju jetre. Bolest odraslih poliglukozanskih tijela obično se javlja u petoj ili šestoj deceniji života. Manifestuje se perifernom neuropatijom – umanjena memorija i demencija su prisutni kod 50% bolesnika. S tim u vezi, izvršeno je istraživanje na 38-ogodišnjem pacijentu, kojem je dijagnostifikovana ova glikogenoza, i koji je imao slabe kognitivne sposobnosti. Izršeni su treninzi u 25 sesija, u pitanju su bili kompjuterizovani WM treninzi. Sposobnost kognicije je procijenjena Večslerovom skalom inteligencije za odrasle, a efekti su praćeni pomoću logičko memorijskih zadataka i drugih testova. Nakon šest mjeseci, rezultati su bili na nivou ili iznad nivoa osnovnih za skoro sve zadatke, pokazao je poboljšanje i pri zadacima prenosa slušne memorije.<sup>14</sup>

### **Tip V – McArdle-ova bolest, nedostatak mišićne fosforilaze**

Zbog urođene neaktivnosti mišićne fosforilaze glikogen deponovan u mišićima ne koristi se kao izvor glukoze, neophodne za pribavljanje energije u vidu ATP-a. I pored prisustva velikih količina glikogena u mišićima, koji ima normalnu strukturu, pacijent se veoma brzo zamara sa bolnim grčevima mišića koji su češći posle fizičkog napora (Prilog: slika 6). Dijagnoza se postavlja biopsijom mišića, u kojima koncentracija glikogena koji ima normalnu strukturu prevazilazi 2% svježe težine.<sup>15</sup>

Nivo glukoze u krvi uglavnom se održava u granicama normalnih vrijednosti zato što je razgradnja glikogena u jetri normalna, tako da se ne javlja hipoglikemija.<sup>16</sup>

---

<sup>13</sup> Darinka Koraćević, et. al., *op. cit.* str. 325

<sup>14</sup> Kristin Lee, *Neural correlates of adaptive working memory training in a glycogen storage disease type -IV patient*, Ann Clin Trans Neurol, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338158/>

<sup>15</sup> Darinka Koraćević, et. al., *op. cit.* str. 325

<sup>16</sup> Snežana Živančević Simonović, *Opšta patološka fiziologija: drugo izdanje*, Univerzitet u Kragujevcu Medicinski fakultet, Kragujevac, 2006., str. 376

Do danas vježbe umjerenog intenziteta, zajedno sa uzimanjem ugljenih hidrata prije treninga je jedina opcija tretmana koja se pokazala korisnom kod ovih pacijenata, i takođe radi se na genotipizaciji koja bi trebala biti uključene u genetske analize koje bi trebale biti uključene u personalizovanim načinima liječenja.<sup>17</sup>

### **Tip VI – Hers-ova bolest, nedostatak jetrine fosforilaze**

Hersova bolest dakle nastaje usled nepotpunog nedostatka enzima fosforilaze u hepatocitima. Simptomi su slični simptomima Von Gierke-ove bolesti, samo slabijeg intenziteta (javlja se hipoglikemija, hepatomegalija i laktatna ketoacidoza).<sup>18</sup>

Hipoglikemija se u ovom slučaju javlja zbog nesposobnosti fosforilaze glikogena da odgovori na potrebe za glukozom od strane jetre. Glukagon-tolerans test je bezbjedno i korisno ispitivanje za utvrđivanje porijekla hipoglikemije. Biohemijska osnova testa je u činjenici da glukagon aktivira jetrinu fosforilazu i oslobađa glukozu iz glikogena. Prilikom izvođenja ovog testa uzima se krv za analizu glukoze prije početka testa, a zatim se daje 1mg glukagona intravenski ili intramuskularno. Uzorci krvi se uzimaju u petnaestominutnim intervalima u toku jednog sata i kasnije 90 minuta i 2 časa. Kod normalnog odgovora javlja se povećanje za 50% u odnosu na vrijednost glukoze prije davanja hormona unutar 45 minuta da bi se do kraja ispitivanja vrijednost vratila na početni nivo. Slab odgovor se srijeće kod Hersove kao i kod Von Gierkove bolesti, i kod teških disfunkcija jetre.<sup>19</sup>

Postoje još i:

Tip VII – Thomson-ova, nedostatak fosfoglukomutaze<sup>20</sup>

Tip VII – Tharui-eva, nedostatak fosfofruktokinaze<sup>21</sup>

---

<sup>17</sup> Nogales-Gadea G., *Genes and exercise intolerance: insights from McArdle disease*, *Physiol Genomics*, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465709>

<sup>18</sup> S.Živančević Simonović, *op. cit.*, str. 376

<sup>19</sup> Darinka Koračević, et. al., *Biohemija: četvrto izmenjeno i dopunjeno izdanje*, Savremena administracija a.d., Beograd, 2006., str. 326

<sup>20</sup> Dragoljub Slijepčević, et. al., *Humana klinička endokrinologija*, „Obeležja“, Beograd, 2002., str. 790

<sup>21</sup> S.Živančević Simonović, *op. cit.*, str. 376



Tip VIII – Tharui-eva, nedostatak fosfofruktokinaze<sup>22</sup>

Tip VIII – Glikogenoza usled nedostatka kinaza fosforilaze,<sup>23</sup>

kao i:

“Glikogenoza tip IX – Hug-ova bolest, nedostatak kinaza fosforilaze B

Glikogenoza tip X – nedostatak protein kinaze

Glikogenoza tip XI – izazvana fosfoheksoizomerazama u jetri, mišićima, eritrocitima, leukocitima, trombocitima

Aglukogenoza – nedostatak glikogen sintetaze.”<sup>24</sup>

Ono što je takođe važno jeste činjenica da prilikom operacija treba voditi računa o pacijentima sa glikogenozama bilo kog tipa, jer kada se ovi pacijenti podvrgnu anesteziji mogu se razviti komplikacije – rabdomioliza, mioglobinurija, hipoglikemija, bubrežni problemi. Za procjenu perioperativnog upravljanja i ishoda urađena je studija koja je podrazumijevala praćenje bolesnika (od 1.januara 1990. do 30.juna 2015.) koji su anestezirani. Identifikovano je 30 pacijenata sa poremećajima u metabolizmu glikogena, koji su pod kontrolom anestezije prošli 41 postupak. Laktatna acidoza razvijena je tokom 4 operacije – 3 transplatacije jetre i 1 miektom, i u svim slučajevima riješena u roku od 24 časa nakon operacije, upotrebom laktiranog Ringerovog rastvora. Hipoglikemija je zabilježena kod pacijenata sa Von Gierke-ovom bolešću. Nekoliko pacijenata koji su doživjeli samo ograničenu metaboličku acidozu bili su podvrgnuti velikim hirurškim procedurama tokom kojih je i bila očekivana acidoza. Dakle uz nadgledanje i upravljanje nivoom glukoze u krvi, pacijenti sa poremećajima u metabolizmu glikogena ipak mogu tolerisati anesteziju bez većih komplikacija.<sup>25</sup>

---

<sup>22</sup> D. Slijepčević, et. al., *op. cit.*, str. 791

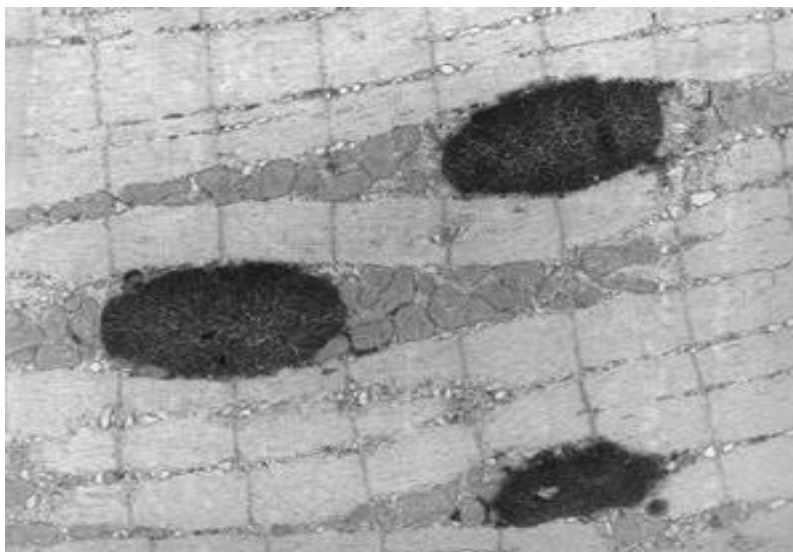
<sup>23</sup> S.Živančević Simonović, *op. cit.*, str. 376

<sup>24</sup> D. Slijepčević, et. al., *op. cit.*, str. 791-792

<sup>25</sup> Gurrieri C., *Patients with glycogen storage diseases undergoing anesthesia: a case series*, BMC Anesthesiology, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28985713>

## PRILOG

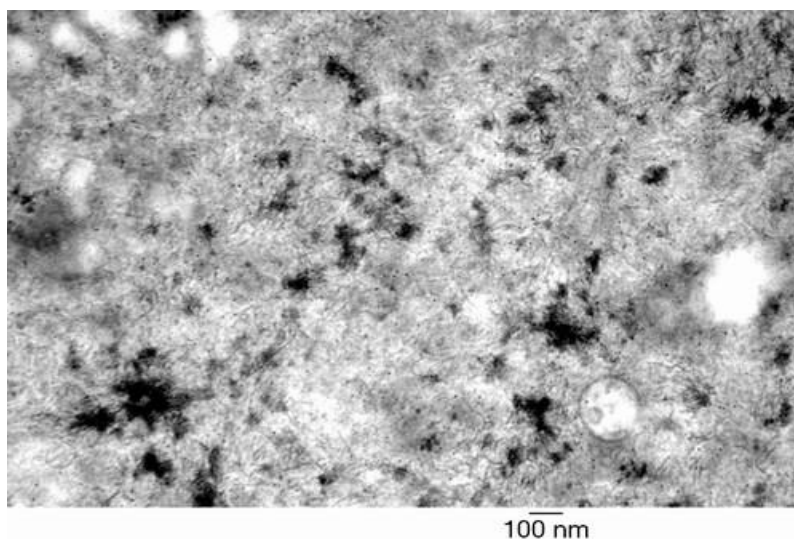
Slika 1.



Izvor:

[https://www.erasmusmc.nl/klinische\\_genetica/research/lijnen/pompe\\_center/ziekte/?lang=en](https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/lijnen/pompe_center/ziekte/?lang=en)

Slika 2.



Izvor:

<http://tp.amegroups.com/article/view/8124/8919>

Slika 3.



Izvor:

<http://www.indianpediatrics.net/mar2007/mar-223-225.htm>

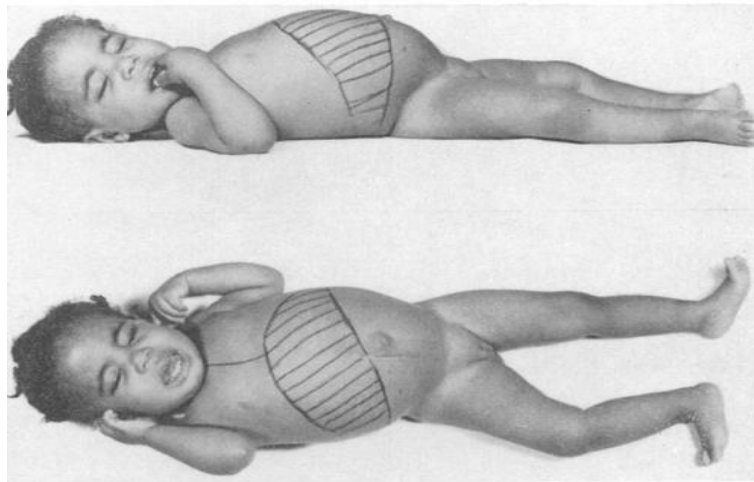
Slika 4.



Izvor:

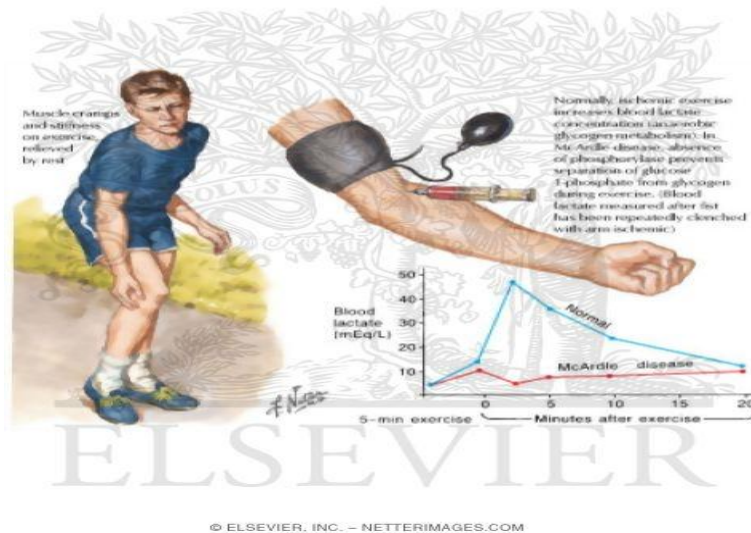
[http://www.savechloe.com/about\\_pompe/](http://www.savechloe.com/about_pompe/)

Slika 5.



Izvor: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196301172680301>

Slika 6.



Izvor:

<https://www.netterimages.com/mcardle-disease-labeled-greene-neurology-neurosciences-frank-h-netter-51560.html>

## REFERENCE

### KNJIGE:

- [1] Gamulin, Stjepan, Marušić, Matko, Kovač, Zdenko, *Patofiziologija: šesto, obnovljeno i izmijenjeno izdanje, Knjiga prva*, Medicinska naklada, Zagreb, 2005.
- [2] Koraćević, Darinka, Bjelaković, Gordana, Đorđević, Vidosava, Nikolić, Jelenka, Pavlović, Dušica, Kocić, Gordana, *Biohemija: četvrto izmenjeno i dopunjeno izdanje*, Savremena administracija a.d., Beograd, 2006.
- [3] Marković, Ivanka, Isaković, Aleksandra, *Energetski metabolizam kroz pitanja i odgovore*, Institut za biohemiju Medicinskog fakulteta, Beograd, 2006.
- [4] Slijepčević, Dragoljub, Vujović, Svetlana, Nestorović, Zoran, *Humana klinička endokrinologija, „Obeležja“*, Beograd, 2002.
- [5] Živančević Simonović, Snežana, *Opšta patološka fiziologija: drugo izdanje*, Univerzitet u Kragujevcu Medicinski fakultet, Kragujevac, 2006.

### INTERNET IZVORI:

- [1] Dagli A., Sentner CP., Weinstein DA., *Glycogen Storage Disease Type III*, GeneReviews, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301788>
- [2] Deeksha S Bali, Yuan-Tsong Chen, Stephanie Austin, *Glycogen Storage Disease Type I*, GeneReviews, 28.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>
- [3] Gurrieri C., *Patients with glycogen storage diseases undergoing anesthesia: a case series*, BMC Anesthesiology, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28985713>
- [4] Kristin Lee, *Neural correlates of adaptive working memory training in a glycogen storage disease type -IV patient*, Ann Clin Trans Neurol, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338158/>
- [5] Leslie N., Bailey L., *Pompe Disease*, Gene Reviews, 28.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301438>
- [6] Nogales-Gadea G., *Genes and exercise intolerance: insights from McArdle disease*, Physiol Genomics, 29.10.2017., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465709>