

SEMINARSKI RAD

Naziv: ***Poremećaji metabolizma β -oksidacije masnih kiselina***

SADRŽAJ

BETA OKSIDACIJA MASNIH KISELINA**Error! Bookmark not defined.**

POREMEĆAJI METABOLIZMA BETA OKSIDACIJE MASNIH KISELINA**Error! Bookmark not defined.**

Manjak acil dehidrogenaze srednjeg lanca(MCADD)**Error! Bookmark not defined.**

Manjak hidroxiacil-coA dehidrogenaze dugog lanca(LCHADD)4

HELLP sindrom.....5

Manjak veoma dugog lanca acil-coA dehidrogenaze(VLCADD)5

Bezafibrat u poremećajima oksidacije masnih kiselina skeletnih mišića.....6

PRILOG**Error! Bookmark not defined.**

REFERENCE.....**Error! Bookmark not defined.**

Beta oksidacija masnih kiselina

Acil coA se stvara u citosolu-izvan mitohondrija a enzimi β -oksidacije su smješteni u unutrašnjosti mitohondrija. Međutim unutrašnja mitohondrijalna membrane je nepropusna za coA i njegove derivate. Prelazak acil-coA kroz mitohondrijalnu membranu vrši se pomoću posebnog transportnog sistema. Specifičan nosač za prenos acil-coA iz citosola u mitohondrijalni matriks je karnitin. U prvom koraku prenosa acil-coA iz citosola se vezuje za karnitin u spoljašnjoj membrani mitohondrija. Ovu reakciju katališe enzim karnitin aciltransferaza i nastaje acil karnitin. U sledećem koraku, acil karnitin se pod dejstvom enzima translokaze prenosi kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu, u matriks. U mitohondrijalnom matriksu acil grupa se sa karnitina prenosi na koenzim A i nastaje acil coA. Unutar mitohondrija acil coA ulazi u proces β -oksidacije. Karnitin se vraća na citosolnu stranu unutrašnje mitohondrijalne membrane, gdje može preuzeti sledeći masnokiselinski lanac. β -oksidacija predstavlja put koji se sastoji od četiri uzastopna koraka (dehidrogenacija, hidratacija, dehidrogenacija, tioliza).

U prvoj reakciji vrši se dehidrogenacija acil-coA uz formiranje trans dvostruke veze između alfa i beta atoma ugljenika pri čemu nastaje enoil-coA, uz prenos atoma vodonika na koenzim FAD i nastaje FADH₂. Slijedi stereospecifična hidratacija dvostruke veze (enzim enoil coA hidraza) i nastaje 3-L-hidroksi acil-coA. Zatim se oksiduje hidroksil grupa (enzim hidroksi acil-coA dehidrogenaza) i nastaje 3-L-keto acil-coA, uz redukciju koenzima NAD u NADH⁺. U završnoj reakciji, pod dejstvom enzima tiolaze (uz obavezno učešće coA) raskida se veza između alfa i beta ugljenikovog atoma i nastaju jedan molekul acetil-coA i acil-coA kraći za dva ugljenikova atoma, koji ulazi u sledeći ciklus β -oksidacije. U poslednjem ponavljanju acil coA sa 4 ugljenikova atoma (butiril coA) tiolizom daje dva molekula acetil-coA. Acetil coA nastao u procesu β -oksidacije oksiduje se u ciklusu trikarbonskih kiselina. Preduslov za otpočinjaje β -oksidacije je aktivacija masnih kiselina. U citosolu (tj. na membranama endoplazmatskog retikuluma, spoljašnjoj membrani mitohondrija i membranama peroksizoma) aktivaciju masnih kiselina katališe enzim acil coA sintetaza. Reakcija se odvija u dva koraka: masna kiselina se aktivira u reakciji u kojoj

nastaje acil-AMP jedinjenje koje je vezano za enzim; energiju za ovaj korak obezbeđuju razgradnja ATP-a na AMP i pirofosfat a zatim hidroliza pirofosfata. Zatim coA zamjenjuje AMP, nastaje acil coA, uz otpuštanje AMP-a. Nakon aktivacije masne kiseline se prenose u mitohondrije ,u kojima su smješteni enzimi za β -oksidaciju masnih kiselina.¹

POREMEĆAJ METABOLIZMA β -OKSIDACIJE MASNIH KISELINA

Manjak acil dehidrogenaze srednjeg lanca (MCADD)

Srednji lanac acil-coA dehidrogenaze (MCAD) jedan je od enzima uključenih u β -oksidaciju masnih kiselina, koja pokreće hepatičnu ketogenezu, glavni izvor energije nakon što se skladišta glikogena smanjuju tokom produženog gladovanja i perioda viših energetske potrebe.

U tipičnom kliničkom scenariju imamo hipokleotičku hipoglikemiju, povraćanje i letargiju. Hepatomegalija i bolesti jetre često su prisutne tokom akutne epizode, koja može brzo napredovati u komu i smrt. Djeca su normalna po rođenju i ako se bolest ne identifikuje kroz skrining novorođenčadi-obično su simptomi prisutni između 3. i 24. mjeseca. Prognoza je odlična kada se dijagnoza uspostavi i česta hranjenja se pokreću kako bi se izbjegao bilo koji produženi period gladovanja.

Dijagnoza nedostatka MCAD zahtijeva integrisano tumačenje višestrukih analiza, uključujući razmatranje kliničkog statusa pogođenog pojedinca u vrijeme sakupljanja uzorka. Inicijalno testiranje treba da obuhvati analizu acilkarnitina u plazmi, analizu organske kiseline u urinu i analize acilglicina u urinu. Dalja potvrda testiranja može biti identifikacija patogenih varijanti u genu ACADM ili dodatno biohemijsko genetsko testiranje (Prilog: slika 1).

Liječenje: Najvažnije je davanje jednostavnih ugljenih hidrata oralno (npr. tablete sa glukozom, bez dijetalnih napitaka) ili IV ako je potrebno za obaranje katabolizma i održavanje anabolizma.

Sprječavanje primarnih manifestacija: Osnova je izbjegavanje gladovanja. Odojčad zahtijevaju često hranjenje, mališani mogu biti stavljeni na relativno nisko-masnu ishranu i mogu dobiti 2g/kg nekuvanog kukuruznog skroba u toku spavanja kako bi se obezbijedilo dovoljno glukoze preko noći.

Sprečavanje sekundarnih komplikacija: Mjere za kontrolu tjelesne težine uključujući pravilnu ishranu i vježbanje.

Genetičko savjetovanje: Nedostatak MCAD-a se nasljeđuje autozomnim recesivnim putem (Prilog: slika 2). Prilikom koncepcije, rođaci pogođene osobe su sa 25% rizikom da budu pogođeni, 50% je rizik od asimptomatskih nosioca. Rizik od nasljeđivanja može biti 50% ako je jedan od roditelja pogođen. Budući da asimptomatski roditelji mogu imati deficit MCAD, biohemijska procjena i/ili molekularno genetsko testiranje bi trebalo ponuditi roditeljima. Prenatalni testovi za trudnoću sa 25% ili većim rizikom su mogući biohemijskim metodama ili, ako su poznate roditeljske patogene alelne varijante, molekularnim genetskim testiranjem.²

Implementacija proširenih programa za skrining novorođenčadi smanjila je mortalitet i morbiditet kod deficita acil-CoA dehidrogenaze srednjeg lanca uzrokovanih mutacijama u ACADM genu. Međutim bolest je i dalje potencijalno fatalna. Sa groznicom koja je ključni faktor rizika za metaboličku dekompenzaciju pacijenata sa MCADD, poseban akcenat je stavljen na analizu strukturnih i funkcionalnih poremećaja vezanih za termički stres. Na osnovu konformacije proteina, termičke i kinetičke stabilnosti molekularni fenotip u MCADD-u zavisi od strukturne regije na koju utiču indukovane konformacijske promjene sa centralnim β domenom, posebno naglašenim strukturalnim poremećajem i destabilizacijom. Eksperimenti koji ukazuju na uticaj termičkog stresa otkrili su da mutacije u ACADM genu spuštaju prag temperature pri čemu se javlja MCAD gubitak funkcije. Shodno tome povećana temperatura se javlja tokom interkurentnih infekcija i

značajno povećava rizik od daljeg konformacijskog poremećaja i gubitka funkcije MCAD enzima .³

Manjak hidroksiacyl-coA dehidrogenaze dugog lanca(LCHAD)

Mitohondrijalna β -oksidacija masnih kiselina je složeni katabolički put. Jedan od enzima ovog puta je heteroaktamerijski trifunkcionalni protein (MTP) sastavljen od 4 alfa i beta podjedinice . Mutacije u MTP genomu uzrokuju MTP deficijenciju , rijetki autozomno recisivni metabolički poremećaj karakterisan smanjenom aktivnošću MTP-a. Najčešća MTP mutacija je nedostatak hidroksiacyl-coA dehidrogenaze dugog lanca (LCHADD).⁴

Nedostatak mitohondrijalnog trifunkcionalnog proteina (MTP) i dugog lanca 3-hidroksiacyl-coA dehidrogenaze (LCHAD) ometa oksidaciju masnih kiselina dugih lanaca i predstavlja opasnost po srce, jetru, oko, mišice kao i rizik od nastanka hipoglikemije. Bez terapije ova stanja mogu biti opasna po život. Ove bolesti se mogu identifikovati kod novorođenčadi, ali uticaj ranog liječenja na dugoročni klinički ishod je nepoznat.

Ovdje su navedeni klinički i biohemijski podaci kod pet pacijenata sa nedostatkom TFP/LCHAD , od kojih su tri dijagnostikovana odmah po rođenju skrining testovima. Svi pacijenti su imali znake i simptome koji se odnose na njihov metabolički poremećaj uključujući hipoglikemiju, povišenu keratin kinazu(CK) i rabdomiolizu. Tretman je započet ubrzo nakon dijagnoze kod svih pacijenata i sastojao se od unosa male količine dugih lanaca uz dodatak triglicerida srednjeg lanca (MCT), esencijalnih masnih kiselina i karnitina . Pacijenti su u ranom životu imali ograničenje rasta koji su se rješavali nakon druge godine života. Takođe su razvili pigmentnu retinopatiju. Slobodni nivoi karnitina održani su u normalnom opsegu i nisu bili u korelaciji sa hidroksiliranim acilkarnitinima sa dugim lancem. Ovi rezultati pokazuju da pacijenti sa nedostatkom LCHAD-a mogu imati normalan rast i razvoj sa odgovarajućim tretmanom. Niske doze karnitin suplemenata spriječile su nedostatak karnitina i nisu doveli do povećanja hidroksilovanih acilkarnitina u dugim lancima ili bilo koje specifične toksičnosti.⁵

LCHADD tretman se uglavnom zasniva na specijalnoj dijeti. U ovoj dijeti, energija iz triglicerida sa dugim lancem (LCT) ne može biti veća od 10%, iako bi se trebao povećati energetska unos potrošnje triglicerida srednjeg lanca (MCT). Dnevni unos energije treba da bude kompatibilan sa zahtjevima za energiju, a tretman treba da uključuje česte obroke, kao i obroke tokom noći kako bi se izbegli periodi gladovanja.⁶

HELLP SINDROM

Majke sa fetusom koji boluje od LCHADD-a često u trudnoći imaju **HELLP** sindrom. Preeklampsiju karakteriše hipertenzija i proteinurija i glavni je porodični problem kod majke i fetusa. Povećani hemotolni enzimi jetre i sindrom niskih trombocita (HELLP) se u većini slučajeva javlja u prisustvu preeklampsije. Preeklampsija i HELLP su komplikovani sindromi sa širokim spektrom ozbiljnosti kliničkih simptoma i gestacionog uzrasta na početku. Patofiziologija zavisi ne samo od perikonceptualnih stanja već i od fetalnog i placentalnog genotipa. Genetički, preeklampsija je kompleksan poremećaj i uprkos brojnim naporima nije utvrđen jasan način nasleđivanja. Mala frakcija HELLP slučajeva je uzrokovana fetalnim homozigotnim nedostatkom LCHAD-a, ali u većini slučajeva genetska podloga još nije objašnjena (Prilog: slika 3).⁷

Manjak veoma dugog lanca acil-coA dehidrogenaze

Kliničke karakteristike: Nedostatak veoma dugog lanca acil-coA dehidrogenaze (VLCADD) , koji katalizuje početni korak mitohondrijalne β -oksidacije masnih kiselina dugih lanaca sa dužinom lanca od 14 do 20 ugljenika, povezan je sa tri fenotipa. Teški oblik srčanih oboljenja tipično se predstavlja u prvim mjesecima života sa hipertrofičnom ili dilatiranom kardiomiopatijom, perikardijskim izlivom i aritmijama, kao i hipotonijom, hepatomegalijom i povremenom hipoglikemijom. Hipoglikemični oblik se prikazuje tokom ranog djetinjstva sa hepatomegalijom i hipoglikemijom ali bez kardiomiopatije (Prilog: slika 4).

Liječenje: Upotreba intravenozne glukoze kao izvora energije i liječenje poremećaja srčanog ritma i praćenje rabdiomiolize. Srčana disfunkcija je reverzibilna sa ranom intenzivnom podsticajnom zaštitom (ponekad uključuje i oksigenaciju ekstra-tjelsne membrane) i modifikaciju ishrane. Sprečavanje priparnih manifestacija-Pojedinci sa težim oblicima se obično stavljaju na nisko-mastnu formula, uz dodatne kalorije obezbijedene srednjim lančanim trigliceridima(MCT). Sprečavanje sekundarnih komplikacija-Akutna rabdiomioliza se tretira sa dovoljno hidratacije . Vršiti se alkalizacija urina za zaštitu bubrežne funkcije i za sprečavanje akutne bubrežne insuficijencije sekundarne po mioglobinuriju . Okolnosti koje treba izbjegavati su iritacija miokarda , dehidracija i dijeta sa visokim sadržajem masti.⁸

Eksperiment na miševima je pokazao da miševi sa nedostatkom VLCAD-a razvijaju kardiomiopatiju, a izloženost hladnoći dovodi do hipotermije i smrti. Međutim doprinos različitih tkiva razvoju ovih fenotipova nije proučavan. Istraživači su generisali srčani specifični VLCADD. Do šeste godine starosti, miševi su pokazali povećane end-dijastolne i krajnje sistolne dimenzije lijeve komore i smanjeno frakciono skraćivanje. Iznenadujuće, selektivna VLCAD genska ablacija u kardiomiocitima bila je dovoljna da izazove ozbiljnu netoleranciju kod miševa koji su brzo razvili tešku hipotermiju, bradikardiju i značajno depresivnu srčanu funkciju kao odgovor na gladovanje i izlaganje hladnoći (+5 stepeni celzijusa). Zaključeno je da je nedostatak VLCAD-a specifičan za srce dovoljan da izazove netoleranciju na hladnoću, kardiomiopatiju i da je povezan sa smanjenom proizvodnjom ATP-a. Ovi rezultati pružaju snažan dokaz da je oksidacija masnih kiselina u miokardu od suštinskog značaja za održavanje normalne funkcije srca u ovim stresnim uslovima (Prilog: slika 5).⁹

Bezafibrat u poremećajima oksidacije masnih kiselina skeletnih mišića – randomizovano kliničko ispitivanje

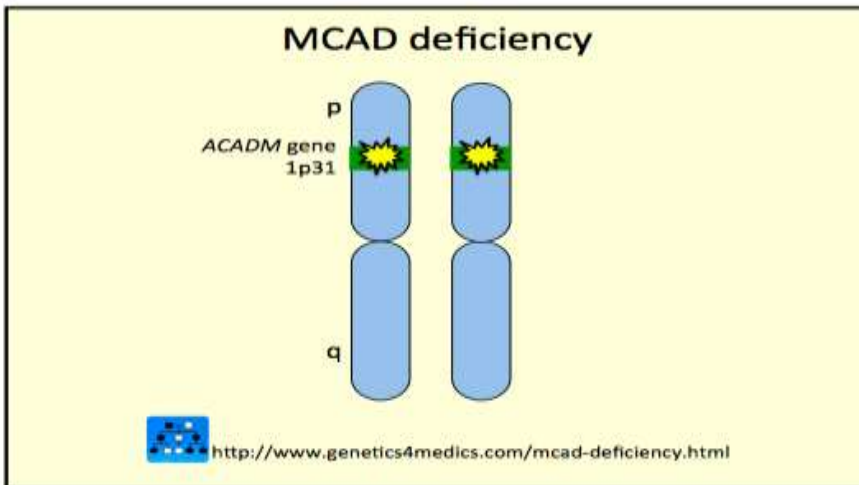
Ispitivanje je vršeno da bi se procijenilo da bezafibrat povećava oksidaciju masnih kiselina (FAO) i smanjuje srčanu frekvencu (HR) tokom vježbanja kod pacijenata sa deficitom karnitin palmitoil-transferazom (CPT) II i VLCAD. Ovo je bila 3-mjesečna randomizovana,

dvostruko slijepa unakrsna studija bezafibrata kod pacijenata sa CPT II i VLCAD nedostatkom. Mjere primarnog ishoda su bile promjene u FAO, mjerene stabilnom izotopskom metodom i indirektnom kalorimetrijom, te promjenama u HR tokom treninga. Bezafibrat spustio je koncentraciju lipoproteina niske gustine, trigliceride i koncentraciju slobodnih masnih kiselina , međutim, nije bilo promjena u oksidaciji palmitata, FAO ili HR tokom treninga.

Bezafibrat ne poboljšava kliničke simptome ili FAO tokom vježbanja kod pacijenata sa nedostacima CPT II i VLCAD. Ovi nalazi pokazuju da prethodne in vitro studije koje ukazuju na terapijski potencijal fibrata u poremećajima FAO nisu prevedene u klinički značajne efekte in vivo. Ova studija pruža dokaze da je bezafibrat 200mg 3 put dnevno neefikasan za poboljšanje promjena u FAO i HR tokom vježbe kod odraslih sa nedostacima CPT II i VLCAD (Prilog: slika 6).¹⁰

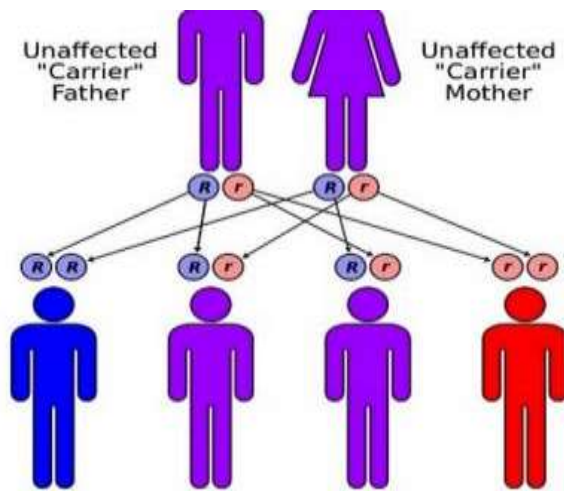
PRILOG

Slika 1.



Izvor: <https://www.google.me/search?dcr=0&biw=1366&bih=613&tbm=isch&sa=1&ei=aycIWqiFACH2kwXT1ZHQA&q=ACADM&oq=ACADM&gs>

Slika 2.



Izvor: https://www.google.me/search?q=autozomalno+recesivno+nasledjivanje&tbm=isch&tbs=rimg:CcZZgfM71qaYIjhoGTIfw9897q5o9C9IEwLvPmPMiHV9nxJiGmlqQbi4nJiCi21xOtxTYV9SvddynNBzn2tsdSbergyoSCWgZMh_1D3z3uEc42B61zOy3UKhIJrmj0L0gTAu8ReOMWVIB4ftoqEgk

Slika 3.



Izvor:

<https://www.zdravstveni.com/zene/trudnoca/preeklampsija-i-eklampsija-simptomi-i-lijecenje/>

Slika 4.



Izvor: <https://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-v-oxidacion/info/deficiencia-acil-coa-deshidrogenasa-cadena-muy-larga-vlcam>

Slika 5.



Izvor:<http://www.zivotinje.rs/vestiStrana.php?id=5316&name=za-oglede-se-u-srbiji-koristi-25.000-zivotinja&tip=vesti>

Slika 6.



Izvor:

<http://www.fahorro.com/bezafibrato-200-mg-oral-30-tabletas.html>

REFERENCE

- [1] Marković, Ivanka, Isaković, Aleksandra, *Energetski metabolizam kroz pitanja i odgovore*, Institut za biohemiju Medicinskog fakulteta, Beograd, 2006.
- [2] Matern D¹, Rinaldo P¹. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2000 Apr 20 [updated 2015 Mar 5]. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency.
- [3] Jank JM¹, Maier EM¹, Reiß DD¹, Haslbeck M², Kemter KF¹, Truger MS¹, Sommerhoff CP³, Ferdinandusse S⁴, Wanders RJ⁴, Gersting SW¹, Muntau AC¹. The domain-specific and temperature-dependent protein misfolding phenotype of variant medium-chain acyl-CoA dehydrogenase. *PLoS One*. 2014 Apr 9;9(4):e93852. doi: 10.1371/journal.pone.0093852. eCollection 2014.
- [4] Nedoszytko B¹, Siemińska A², Strapagiel D^{3,4}, Dąbrowski S⁵, Słomka M^{3,4}, Sobalska-Kwapis M^{3,4}, Marciniak B^{3,4}, Wierzba J⁶, Skokowski J^{4,7}, Fijałkowski M⁸, Nowicki R¹, Kalinowski L^{4,9}. High prevalence of carriers of variant c.1528G>C of HADHA gene causing long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD) in the population of adult Kashubians from North Poland. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187365. doi: 10.1371/journal.pone.0187365. eCollection 2017.
- [5] De Biase I^{1,2,3}, Viau KS⁴, Liu A⁵, Yuzyuk T^{6,7,5}, Botto LD⁴, Pasquali M^{6,7,5,4}, Longo N^{6,7,5,4}. Diagnosis, Treatment, and Clinical Outcome of Patients with Mitochondrial Trifunctional Protein/Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep*. 2017;31:63-71. doi: 10.1007/8904_2016_558. Epub 2016 Apr 28.
- [6] Mozrzykmas R¹, Konikowska K², Regulska-Ilow B². Energy exchangers with LCT as a precision method for diet control in LCHADD. *Adv Clin Exp Med*. 2017 May-Jun;26(3):515-525. doi: 10.17219/acem/62132.
- [7] Jebbink I¹, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1822(12):1960-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.08.004. Epub 2012 Aug 16
- [8] Leslie ND¹, Valencia CA², Strauss AW³, Connor JA⁴, Zhang K⁵. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2009 May 28 [updated 2014 Sep 11]. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency

- [9] Xiong D¹, He H, James J, Tokunaga C, Powers C, Huang Y, Osinska H, Towbin JA, Purevjav E, Balschi JA, Javadov S, McGowan FX Jr, Strauss AW, Khuchua Z. Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance.Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014 Feb;306(3):H326-38. doi: 10.1152/ajpheart.00931.2012. Epub 2013 Nov 27.
- [10] Ørngreen MC¹, Madsen KL, Preisler N, Andersen G, Vissing J, Laforêt P. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial.Neurology. 2014 Feb 18;82(7):607-13. doi: 10.1212/WNL.000000000000118. Epub 2014 Jan 22.