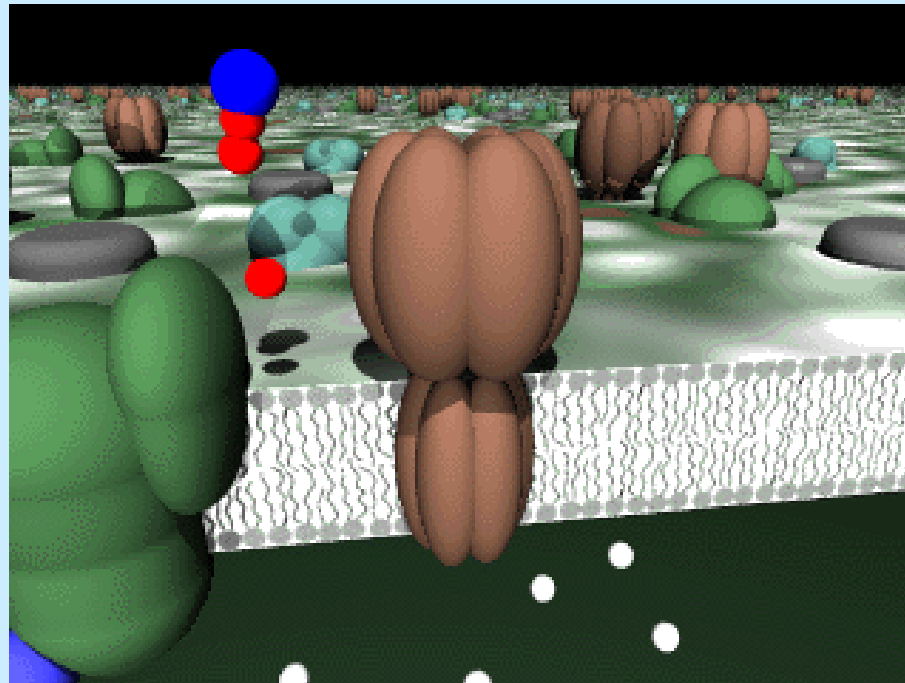


Hormonska regulacija i integracija metabolizma sa kliničkim implikacijama



Integracija metabolizma

- n Glavni metabolički procesi su aktivni u određenim tkivima u određeno vreme
- n Na osnovu nutritivnog i hormonskog stanja pacijenata možemo zaključiti koji glavni metabolički putevi su funkcionalni u organizmu i kako su međusobno povezani.

Integracija metabolizma - Unos hrane - periodi između obroka

- Ø Ljudi imaju mogućnost da unose hranu u količinama **mного većim** nego što su njihove kalorijske potrebe.
- Ø Višak kalorija se skladišti u vidu **glikogena i masti** i koristi se kada je potrebno.
- Ø Na žalost, ljudi imaju **neograničene mogućnosti za unos hrane** i skoro neograničene mogućnosti za skladištenje u obliku masti.

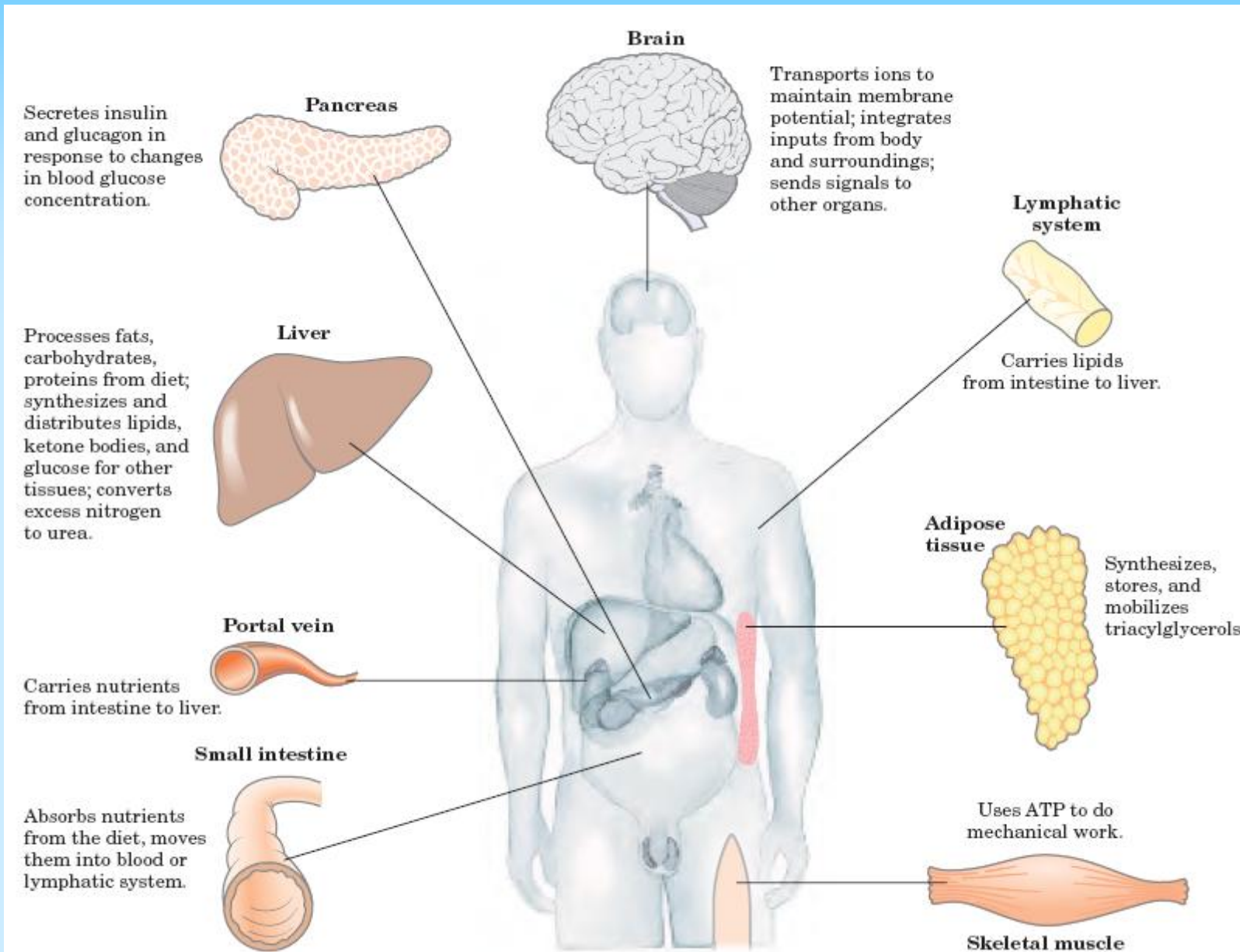
Ø **Gojaznost** je načešći poremećaj ishrane i posledica je unosa viška hrane.

- Najčešće se broj adipocita **ne povećava**, samo se povećava njihova veličina sa akumuliranjem TAG.
- Kod gojaznosti u pre puberteta moguće je i povećanje broja adipocita i njihova hiperplazija.

Ø **Regulacija unosa hrane** je kompleksna i još uvek nedovoljno poznata.

Ø Pokazano je da proizvodi ekspresije **leptin gena** u adipocitima regulišu potrošnju energije i apetit preko hipotalamusa.

Svako tkivo ima posebne metaboličke uloge



Metabolizam u pojedinim tkivima – uloga jetre

- n Tokom varenja, tri najvažnije grupe hranljivih materija podležu enzimskoj hidrolizi
- n Posle apsorpcije, najveći deo monosaharida i AK i deo TAG stižu cirkulacijom do jetre, dok deo TAG limfotokom stiže do masnog tkiva.
- n Jetra je prva stanica do koje stižu hranljive materije
- n Hepatociti transformišu hranljive materije u oblike koji su potrebni tkivima i “izvoze” ih u cirkulaciju.
- n Količina i vrste hranljivih materija koje jetra “izvozi” zavise od vrste ishrane kao i vremena između obroka.
- n Zahtevi tkiva za pojedinim materijama zavise od nivoa aktivnosti kao i od sveukupnog stanja uhranjenosti.

- n Jetra ima veliki stepen metaboličke fleksibilnosti.**
- n Enzimi jetre se sintetišu i razgrađuju 5-10 puta brže nego enzimi u drugim tkivima (npr. mišić)**
- n Iako se sva tkiva prilagođavaju metaboličkim uslovima, ni jedno se ne može porediti sa jetrom.**

Pathway

Citric acid cycle: acetyl-CoA \longrightarrow 2CO₂

Oxidative phosphorylation: ATP synthesis

Carbohydrate catabolism

Glycogenolysis: glycogen \longrightarrow glucose 1-phosphate \longrightarrow blood glucose

Hexose entry into glycolysis: fructose, mannose, galactose \longrightarrow glucose 6-phosphate

Glycolysis: glucose \longrightarrow pyruvate

Pyruvate dehydrogenase reaction: pyruvate \longrightarrow acetyl-CoA

Lactic acid fermentation: glucose \longrightarrow lactate + 2ATP

Pentose phosphate pathway: glucose 6-phosphate \longrightarrow pentose phosphates + NADPH

Carbohydrate anabolism

Gluconeogenesis: citric acid cycle intermediates \longrightarrow glucose

Glucose-alanine cycle: glucose \longrightarrow pyruvate \longrightarrow alanine \longrightarrow glucose

Glycogen synthesis: glucose 6-phosphate \longrightarrow glucose 1-phosphate \longrightarrow glycogen

Amino acid and nucleotide metabolism

Amino acid degradation: amino acids \longrightarrow acetyl-CoA, citric acid cycle intermediates

Amino acid synthesis

Urea cycle: NH₃ \longrightarrow urea

Glucose-alanine cycle: alanine \longrightarrow glucose

Nucleotide synthesis: amino acids \longrightarrow purines, pyrimidines

Hormone and neurotransmitter synthesis

Fat catabolism

β Oxidation of fatty acids: fatty acid \longrightarrow acetyl-CoA

Oxidation of ketone bodies: β-hydroxybutyrate \longrightarrow acetyl-CoA \longrightarrow CO₂ citric acid cycle

Fat anabolism

Fatty acid synthesis: acetyl-CoA \longrightarrow fatty acids

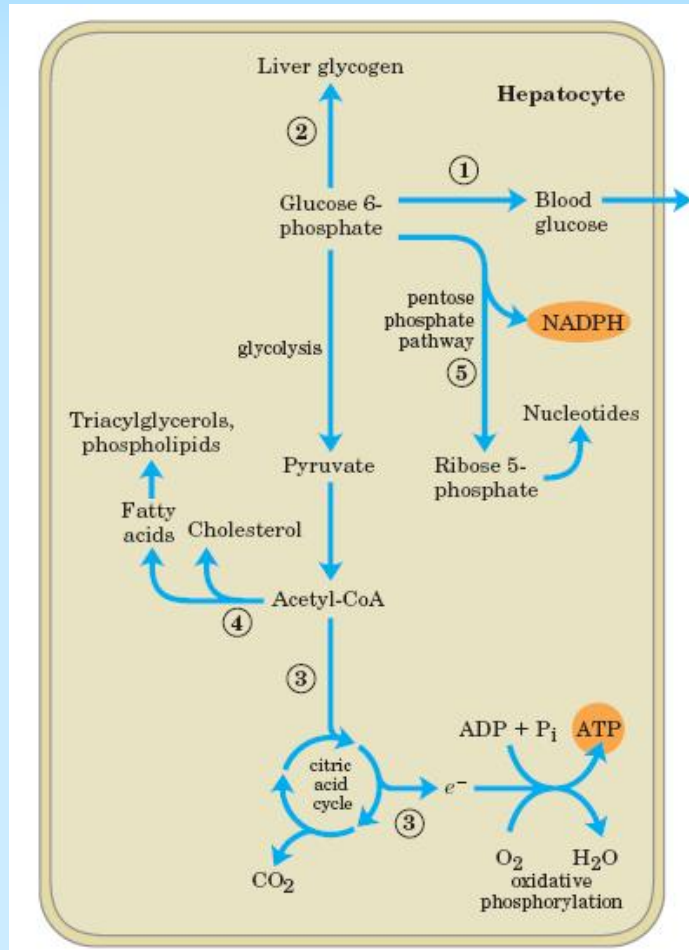
Triacylglycerol synthesis: acetyl-CoA \longrightarrow fatty acids \longrightarrow triacylglycerol

Ketone body formation: acetyl-CoA \longrightarrow acetoacetate, β-hydroxybutyrate

Cholesterol and cholesteryl ester synthesis: acetyl-CoA \longrightarrow cholesterol \longrightarrow cholesteryl esters

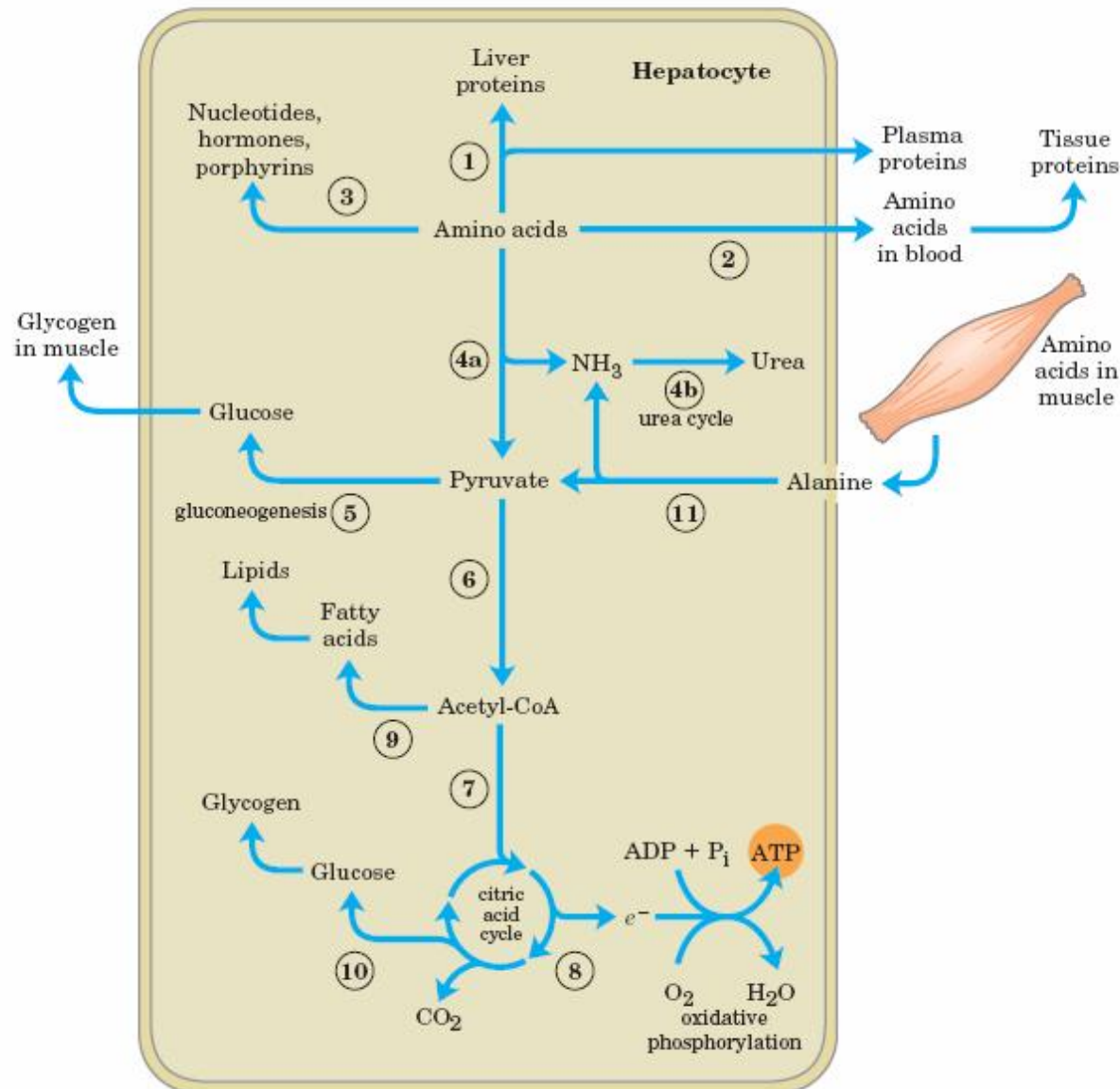
Phospholipid synthesis: fatty acids \longrightarrow phospholipids

Jetra: ugljeni hidrati



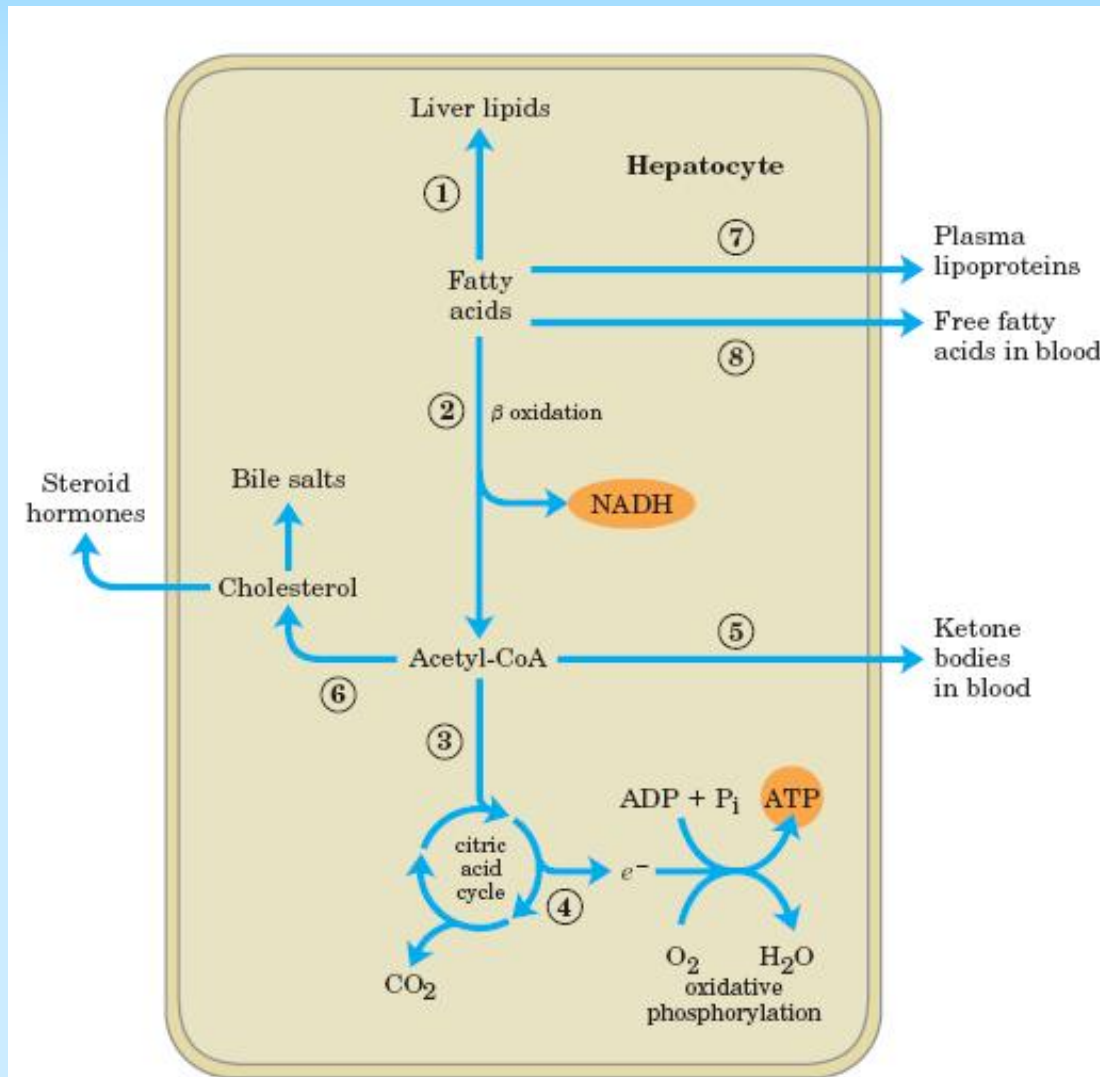
1. Defosforilacija glukoze-6-fosfata
2. Glukoze-6-fosfat koji nije neposredno potreban se prevodi u glikogen
3. Acetil-CoA može ući u Krebsov ciklus
4. Acetil-CoA može biti prekursora za sintezu masnih kiselina u holesterola
5. Glukoze-6-fosfat može ući u HMP

Jetra: amino kiseline

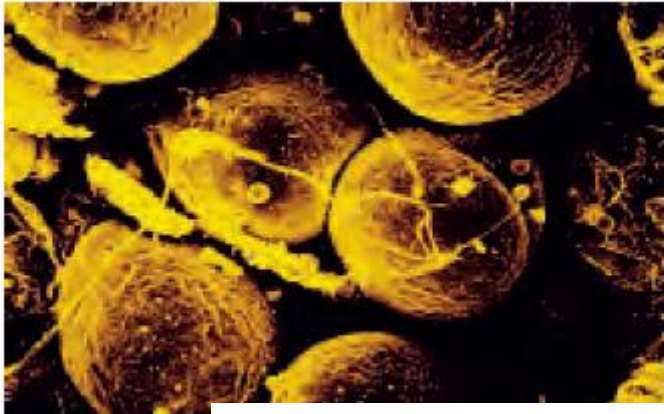


1. Prekursori za sintezu proteina
2. Cirkulacijom stižu do drugih tkiva
3. Prekursori za sintezu nukleotida, hormona, i drugih azotnih jedinjenja
4. Transaminacija/dezaminacija; NH₃ se prevodi u ureu
5. Piruvat (iz alanina) ulazi u glukoneogenezu
6. Ili u acetyl CoA
7. Koji se oksiduje u Krebsovom ciklusu i
8. Oksidativnoj fosforilaciji
9. Ili prevodi u masti
10. Međuproizvodi Krebsovog ciklusa mogu ući u glukoneogenezu

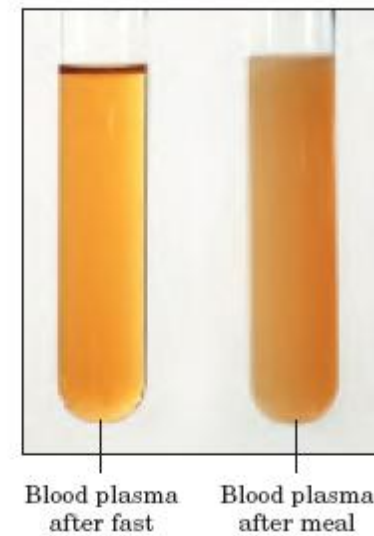
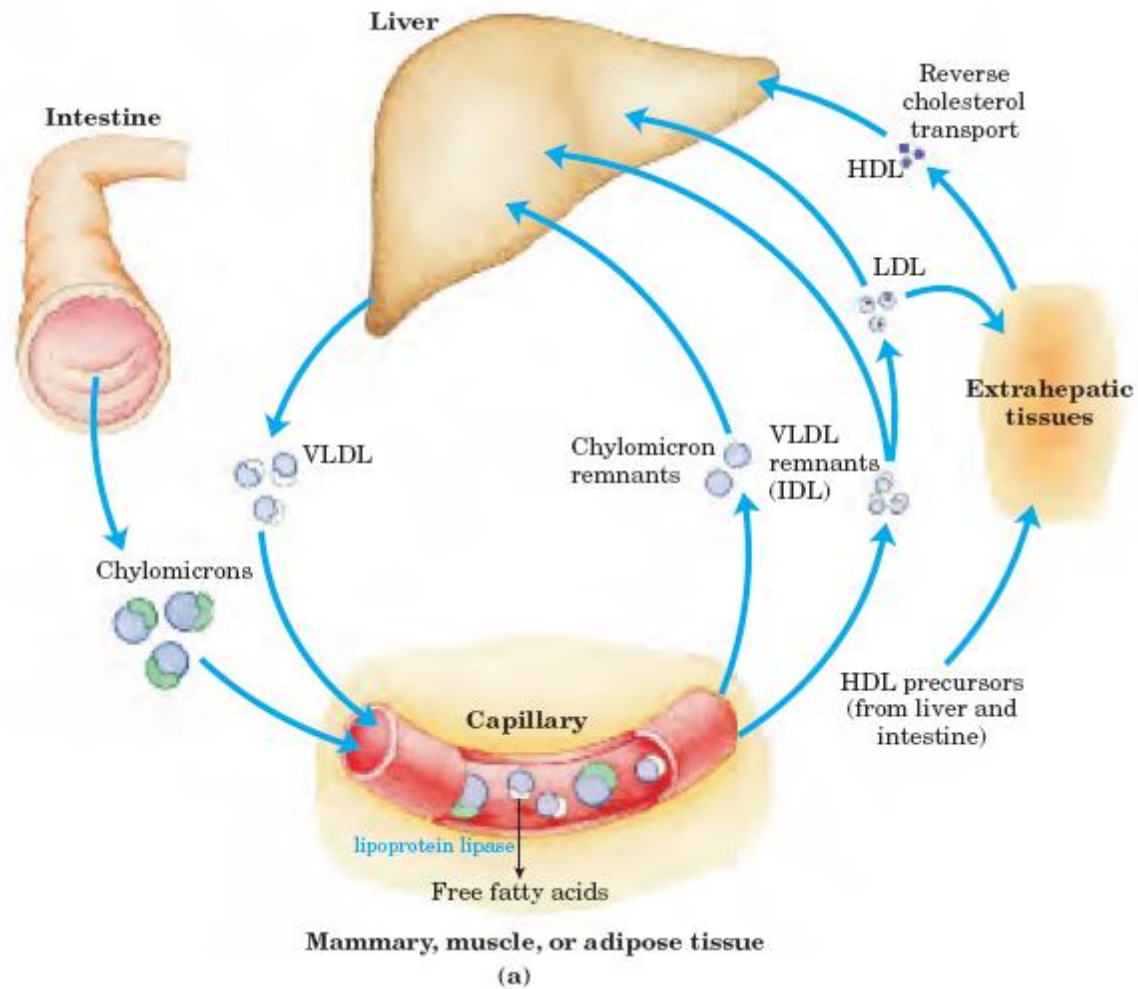
Jetra: masti



1. Prekursori za sintezu lipida
2. Mogu se oksidovati do AcetylCoA koji
3. Može da se oksiduje u Krebsovom ciklus
4. Oksidativnoj fosforilaciji
5. Ili prevodi u ketonska tela
6. Ili služi za sintezu holesterola tj žučnih soli i steroidnih hormona
7. Masne kiseline mogu da uđu u sastav lipoptoteina plazme
8. Ili se vezane za albumine transportuju iz jetre do ciljnih tkiva

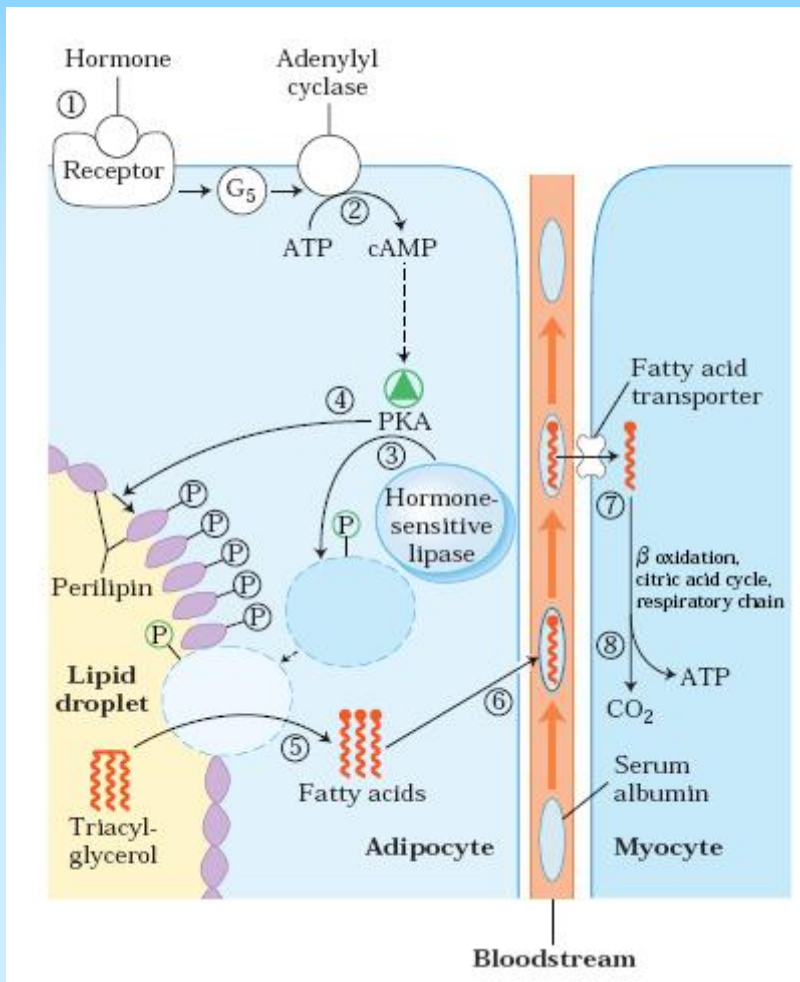


Masno tkivo

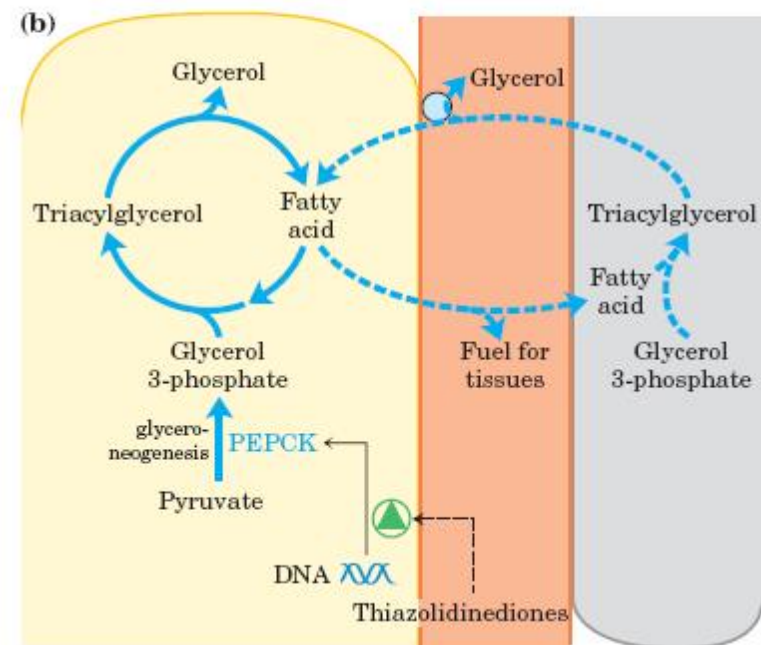
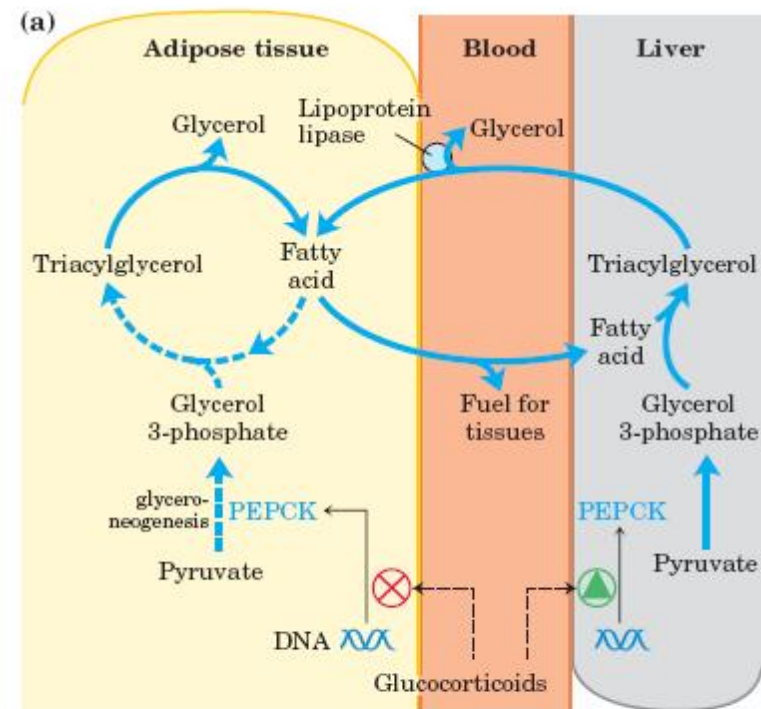


(b)

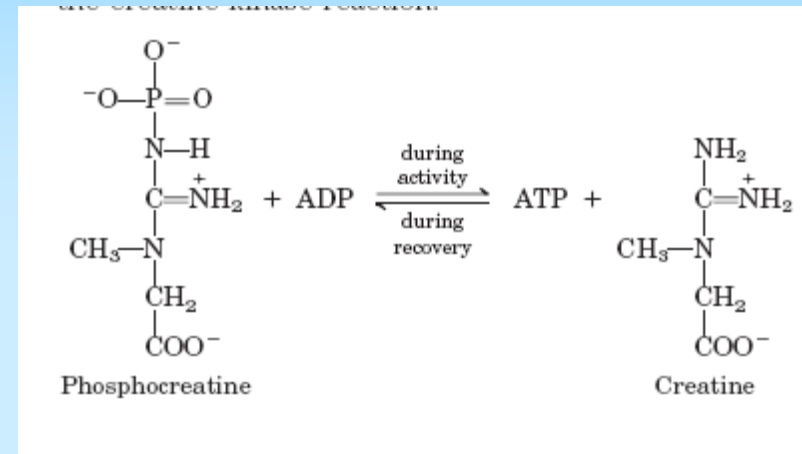
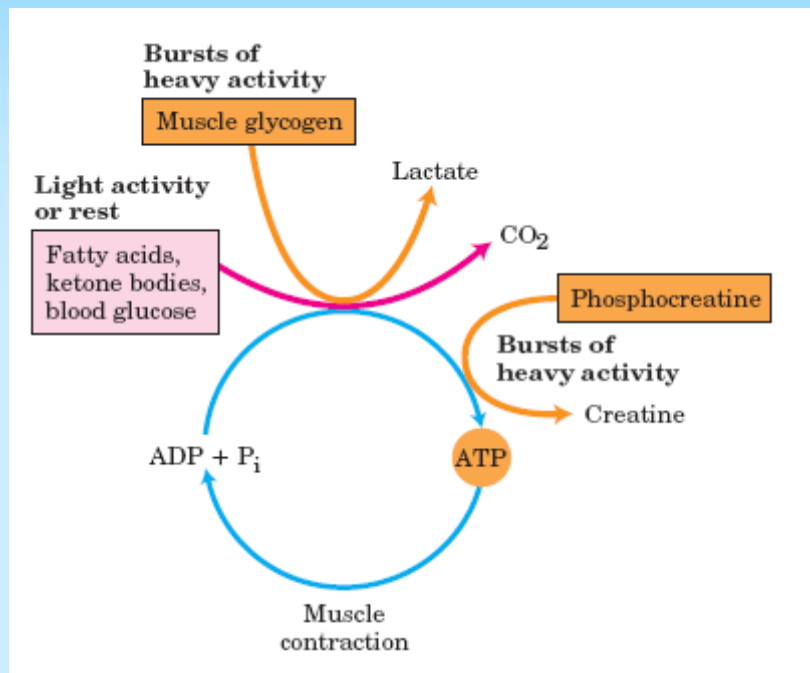
Regulacija gliceroneogeneze (a) Glukokortikoidi stimulišu gliceroneogenezu i glukoneogenezu u jetri i inhibišu gliceroneogenezu u masnom tkivu



(b) Tiazolidinioni se koriste u lečenju dijabetesa tip 2. Oni povećavaju stepen gliceroneogeneze, povećavajući resintezu triacilglicerola u masnom tkivu i snižavajući nivo SMK u cirkulaciji.



Skeletni mišići

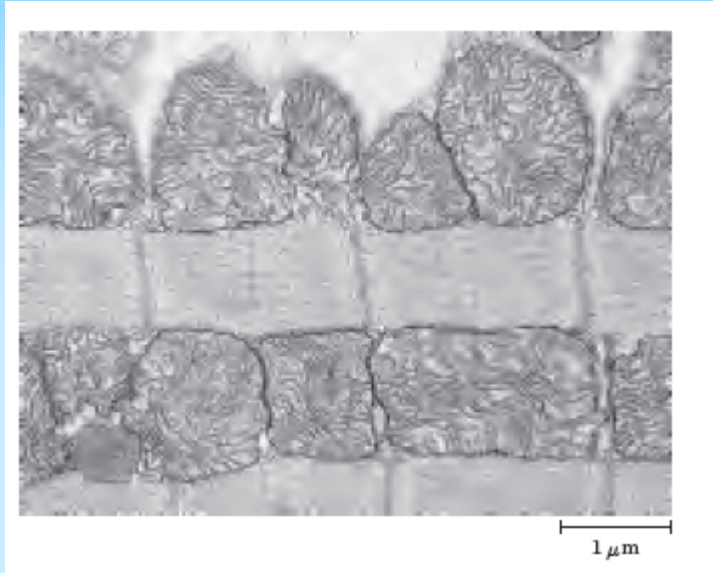


Metabolizam prilagođen sintezi ATP-a kao neposrednog izvora energije, kao i intermitentnom radu.

“Crvena” (spora i konstanta produkcija ATP-a) i “bela” vlakna (manje mitohondrija, brzo isporučavanje ATP-a)

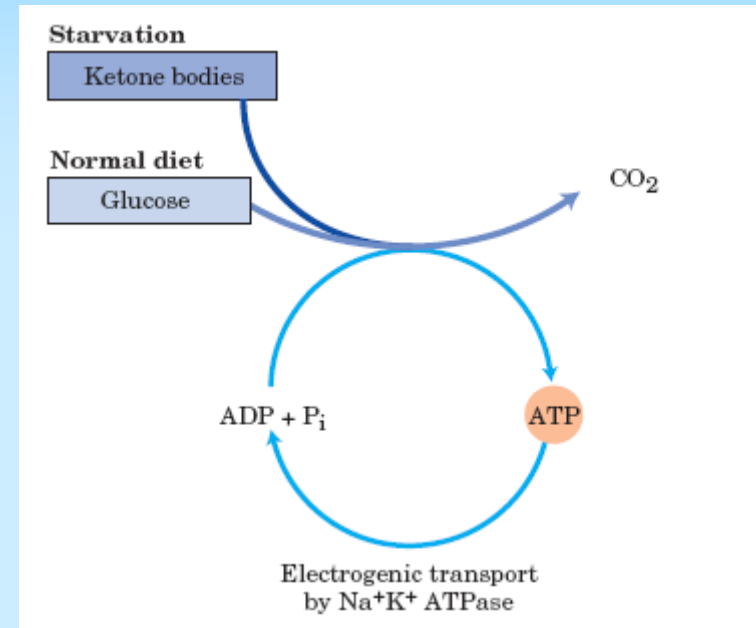
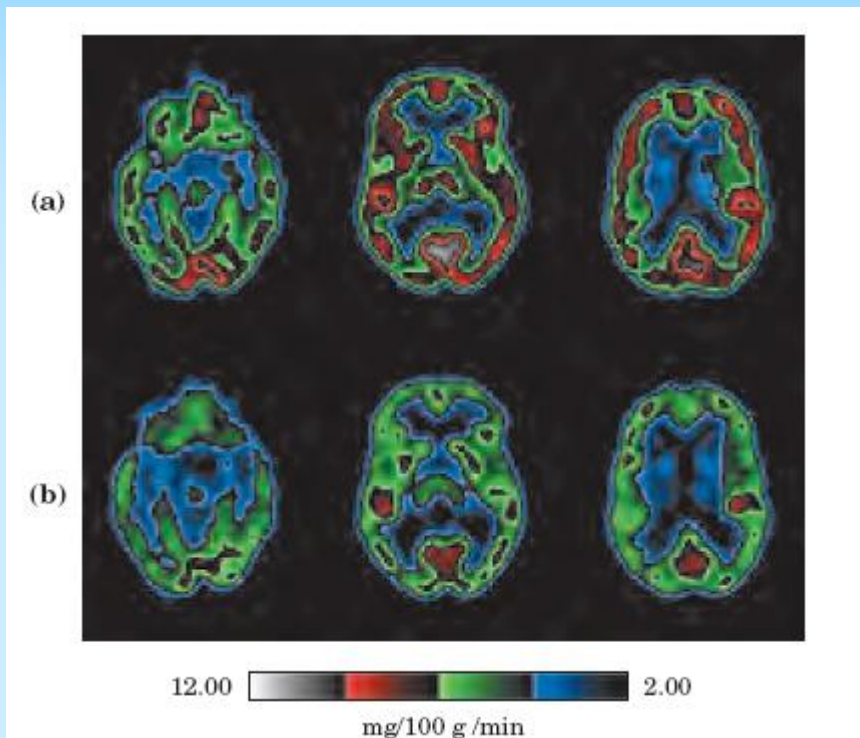
Različiti izvori energije.

Tkivo srčanog mišića

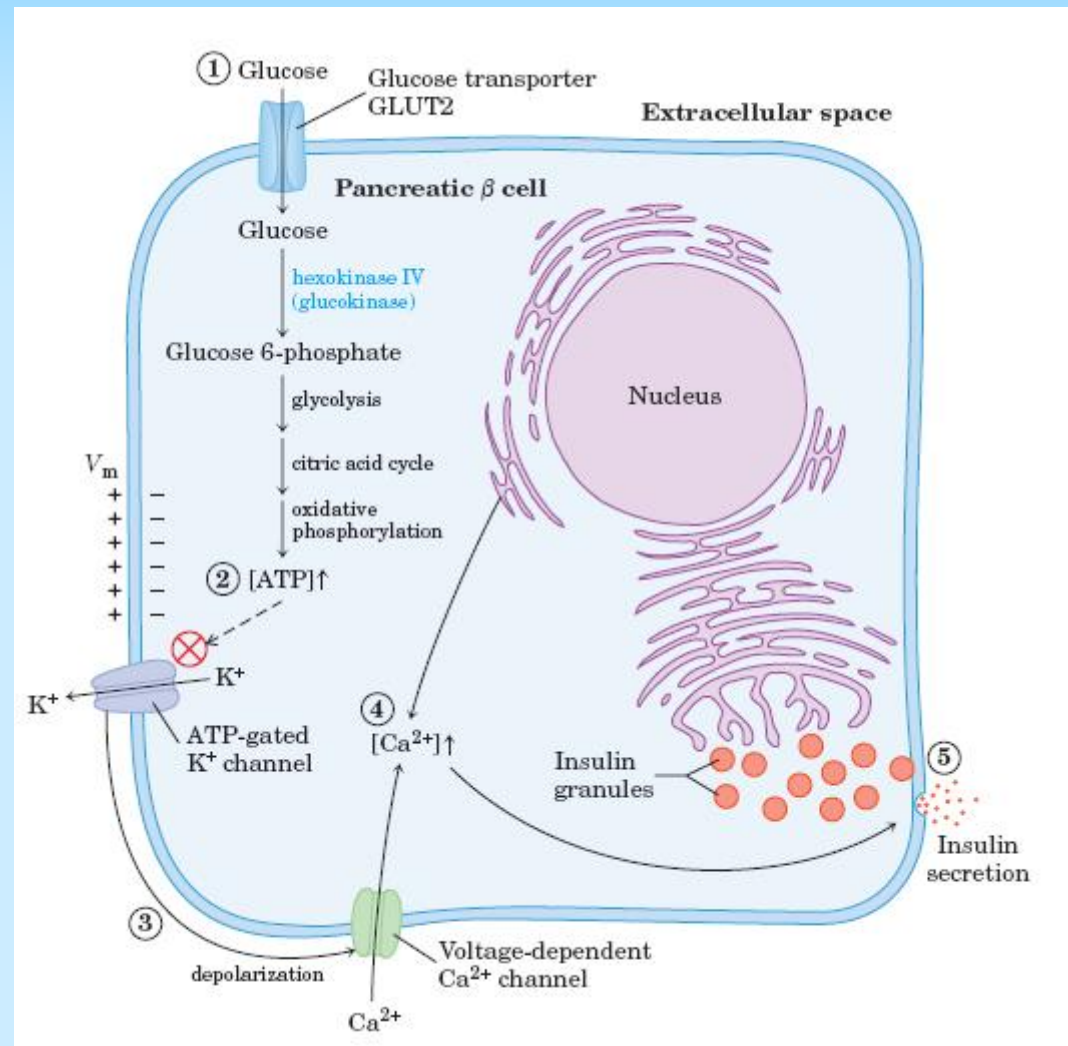
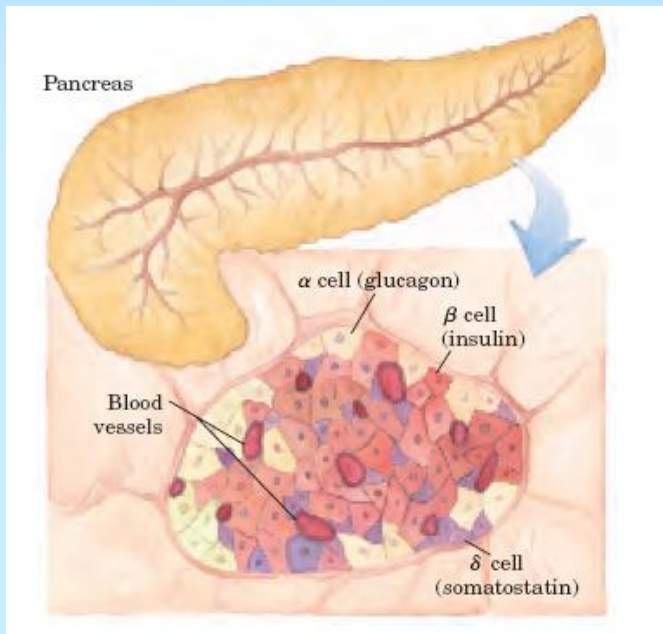


- n Kontinuirano aktivno u stalnom ritmu
- n Značajno više zastupljene mitohondrije
- n Izvor energije prevashodno MK, ali i nešto glukoze i ketonskih tela
- n Nema rezervi masti ni glikogena
- n Mala rezerva kreatin fostata (za nekoliko sekundi)
- n Isključivo zavisi od oksidativne fosforilacije, veoma osetljivo na nedostatak O₂.

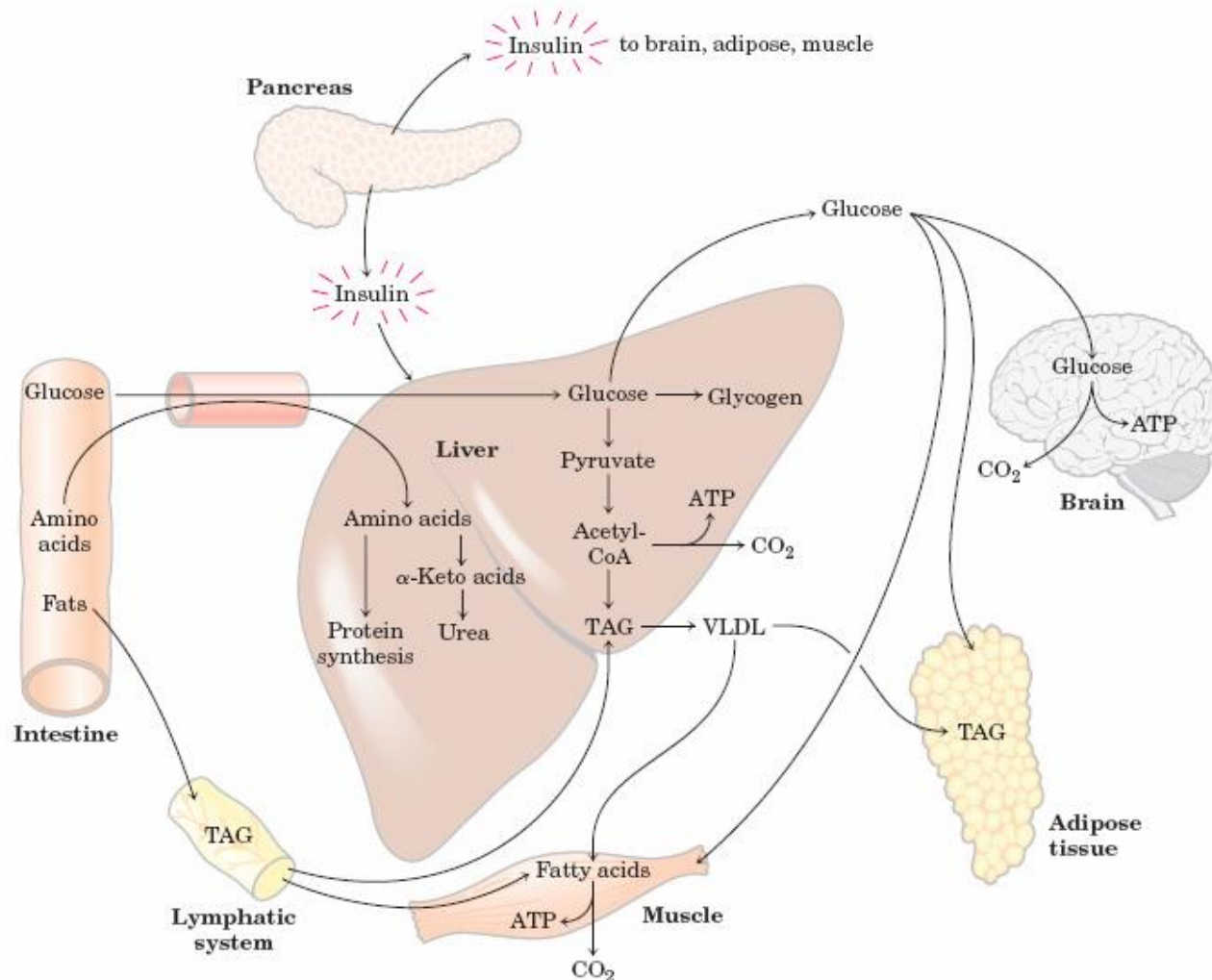
Moždano tkivo



Uloga hormona u regulaciji metabolizma

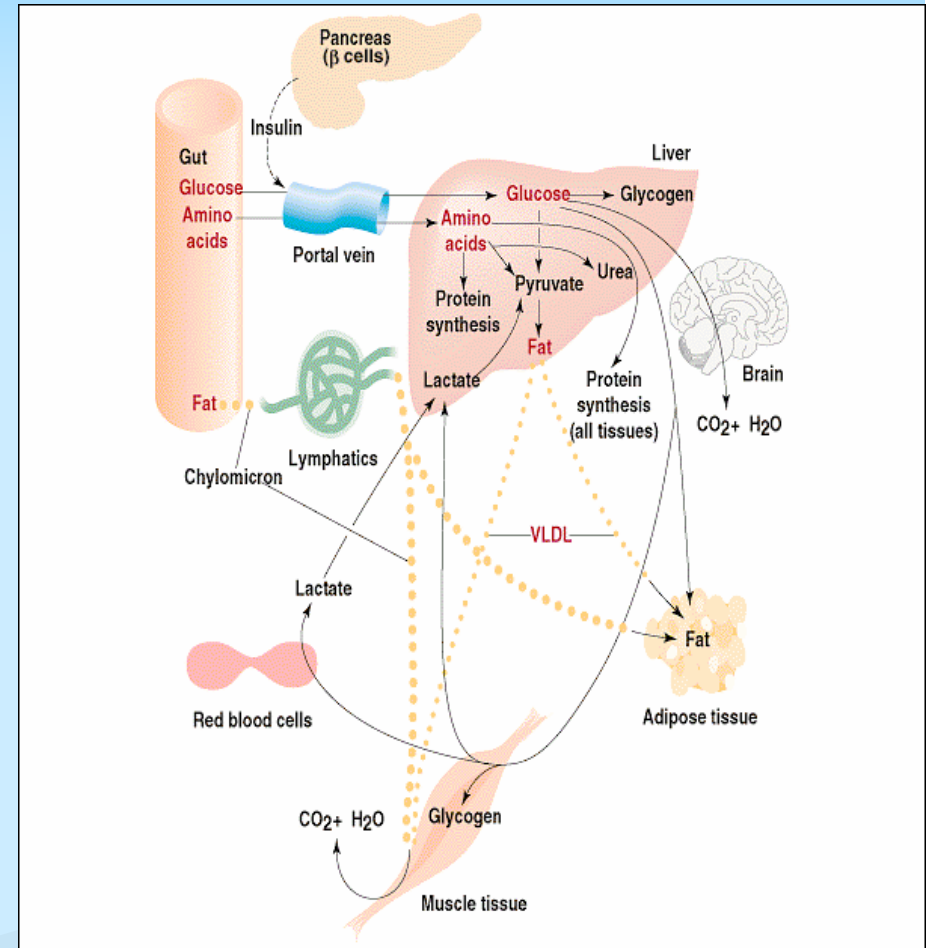


Stanje sitosti: lipogena jetra



Integracija metabolizma – Unos hrane- stanje dobre uhranjenosti

- Ø Glukoza ulazi u jetru preko portalnog krvotoka.
- Ø Amino kiseline se metabolišu u crevima pre ulaska u portnu cirkulaciju.
- Ø Masti se resintetišu, pakuju u hilomikrone i prelaze u limfni sistem.
- Ø Glukoza se u jetri koristi za
 - Ø Sintezu glikogena
 - Ø Glikolizu do piruvata i laktata
 - Ø Pentozofosfatni put
- Ø Piruvat može biti oksidovan do Acetil-CoA
 - Ø **Krebsov ciklus**
 - Ø **Sinteza masti**
- Ø Veliki deo glukoze prolazi kroz jetru i stiže do drugih organa
 - Ø **Mozak i testisi koriste samo glukozu**
 - Ø **Er i medula bubrega mogu da konvertuju glukozu do piruvata i laktata**
 - Ø **Masno tkivo je prevodi u TAG.**
 - Ø **Glukoneogeneza i Korijev ciklus nisu u funkciji.**
- Ø **Posle obroka β-ćelije pankreasa oslobađaju insulin.**

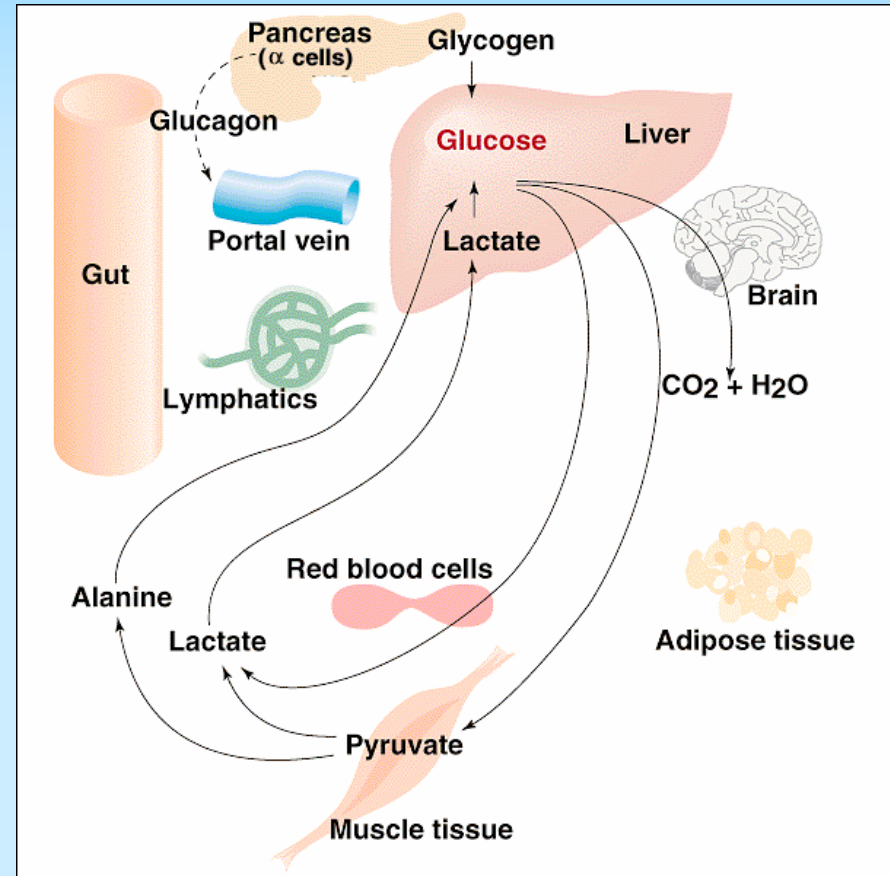


Efekti insulina na nivo glukoze u krvi: preuzimanje glukoze u ćelije i sinteza glikogena u masti

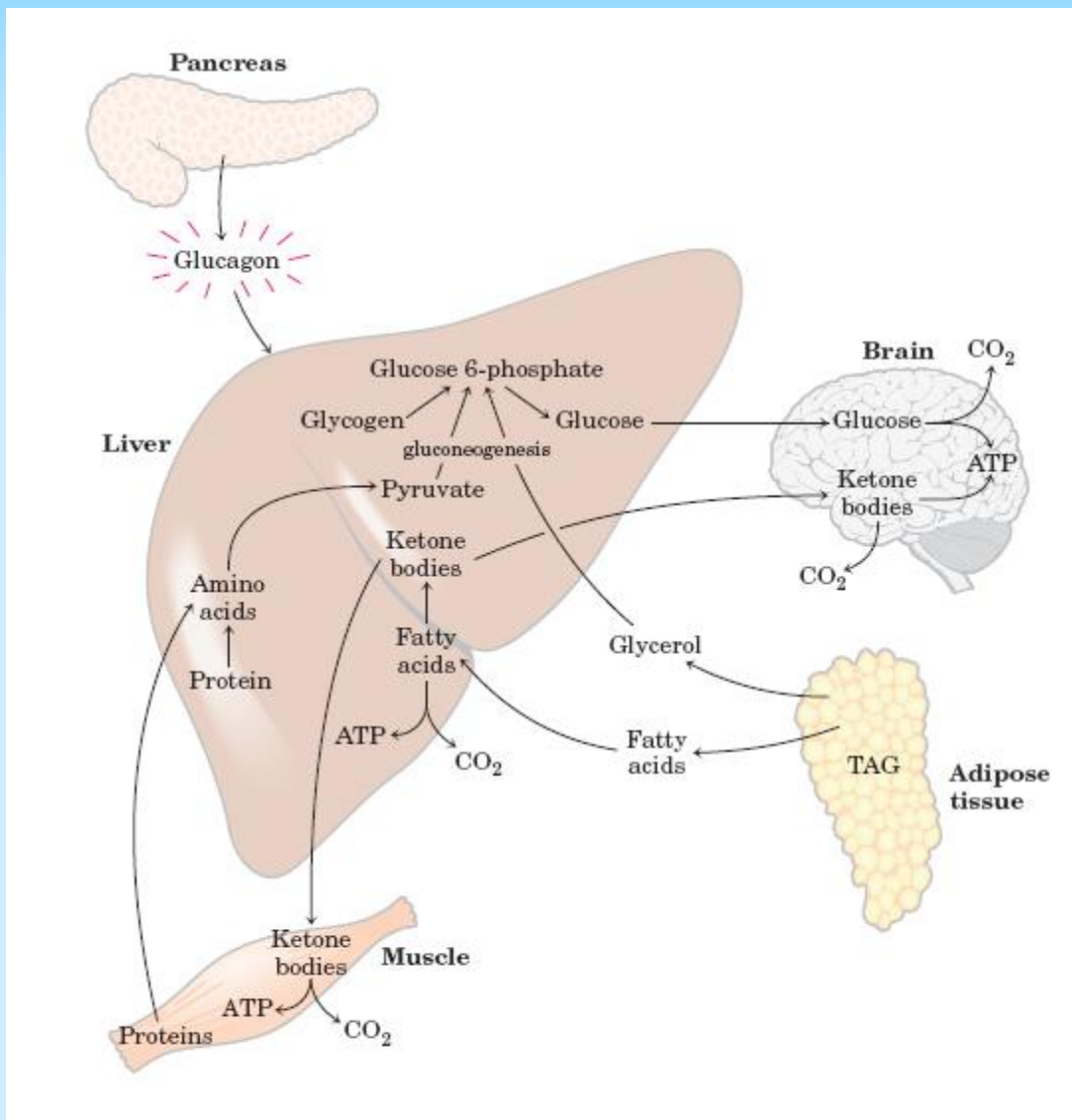
Metabolički efekat	Ciljni enzim
↑ preuzimanje glukoze (mišićno, masno tkivo)	↑ glukoznog transportera GLUT 4
↑ preuzimanje glukoze (jetra)	↑ glukokinaze
↑ sinteza glikogena (jetra, mišić)	↑ glikogen sintaze
↓ razgradnja glikogena (jetra, mišić)	↓ glikogen fosforilaze
↑ glikoliza, stvaranje acetil-CoA (jetra, mišić)	↑ FFK-1 (preko ↑ PFK-2) ↑ piruvat dehidrogenaznog kompleksa
↑ sinteza MK (jetra)	↑ acetil-CoA karboksilaze
↑ sinteza TAG (masno tkivo)	↑ lipoproteinske lipaze

Integracija metabolizma – Periodi između obroka – rana faza

- ∅ Glukoneogeneza je glavni veoma značajna za održavanje nivoa glukoze u krvi.
- ∅ Lipogeneza je prekinuta
- ∅ Laktat, piruvat i amino kiseline se koriste za glukoneogenezu.
- ∅ Korijev i alaniniski ciklus su aktivirani.
- ∅ Proteini iz skeletnih mišića postaju značajan izvor za glukoneogenezu.
- ∅ Samo alanin i glutamin se oslobađaju u velikim količinama.
- ∅ Druge AK se metabolišu do piruvata i α -keto glutarata.
- ∅ Razgranate amino kiseline transaminacijom daju α -keto kiseline i u jetri se metabolišu
 - ∅ Valin - sinteza glukoze
 - ∅ Leucin – sinteza ketonska tela
 - ∅ Izoleucin – sinteza i ketonskih tela i glukoze



Periodi između obroka – rana faza: glukogena jetra



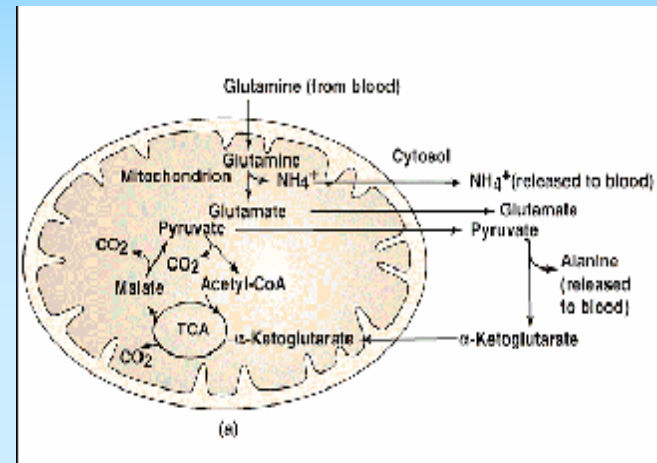
Efekti glukogana na nivo glukoze u krvi i oslobađanje glukoze iz jetre

Metabolički efekat	Efekti na metabolizam glukoze	Ciljni enzim
↑ razgradnja glikogena (jetra)	Glikogen → glukoza	↑ glikogen fosforilaze
↓ sinteza glikogena (jetra)	Manje glukoze se skladišti kao glikogen	↓ glikogen sintaze
↓ glikoliza (jetra)	Manje glukoze se koristi u jetri	↓ FFK-1
↑ glukoneogeneza (jetra)	Amino kiseline } Glicerol } → glukoza oksalacetat }	↓ piruvat kinaze ↑ PEP karboksikinaze
↑ mobilizacija MK (masno tkivo)	Manje glukoze se koristi za dobijanje energije (jetra, mišić)	↑ hormon-zavisne lipaze
↑ ketogeneza (jetra)	Obezbeđuje dodatni izvor energije za CNS	↑ acetil-CoA karboksilaze

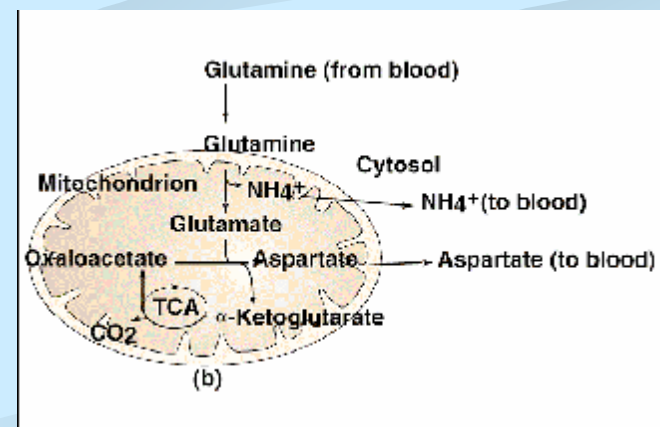
Integracija metabolizma – Periodi između obroka – **rana faza**

- ∅ **Glutamin** u crevima služi za sintezu alanina.
 - ∅ Ovaj put se naziva **glutaminoliza**.
- ∅ U ćelijama imunog sistema glutaminoliza obezbeđuje veliki deo energetske potrebe.
 - ∅ **Aspartat** je glavni proizvod glutaminolize u limfocitima.
- ∅ Enterociti i limfociti koriste glutamat kao glavni izvor energije da bi obezbedili kontinuirano snabdevanje prekursorima (glutamin i aspartat) za **sintezu purina i pirimidina**.
- ∅ Sinteza glukoze u jetri je tesno povezana sa stvaranjem **uree**.
- ∅ Drugi značajan **izvor amonijaka** i prekursora ornitina (citrulin) je **mukoza GIT-a**.

Enterociti

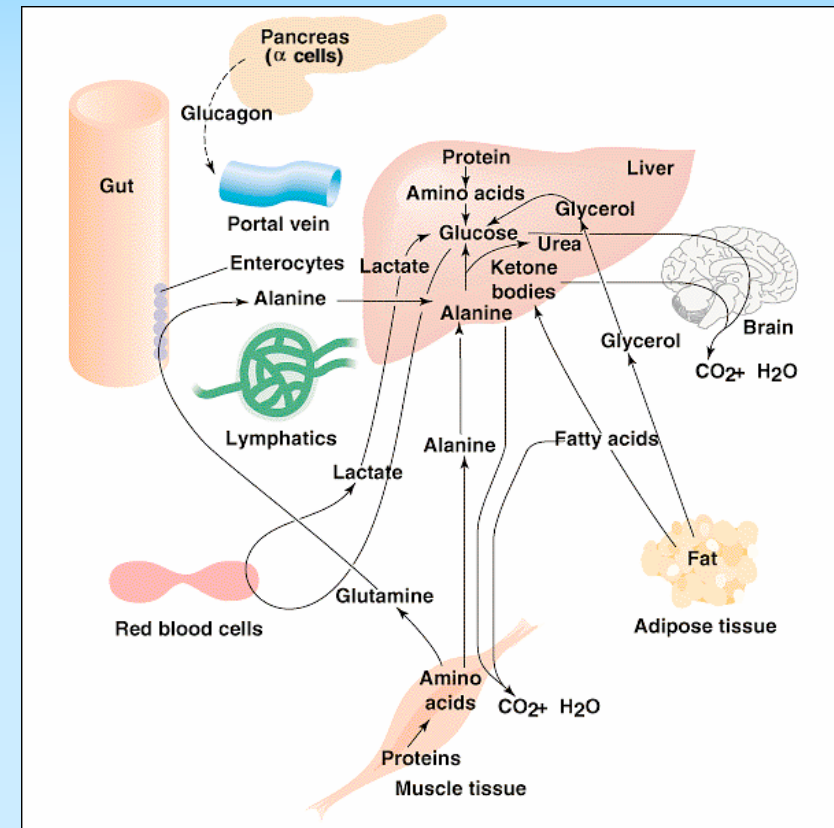


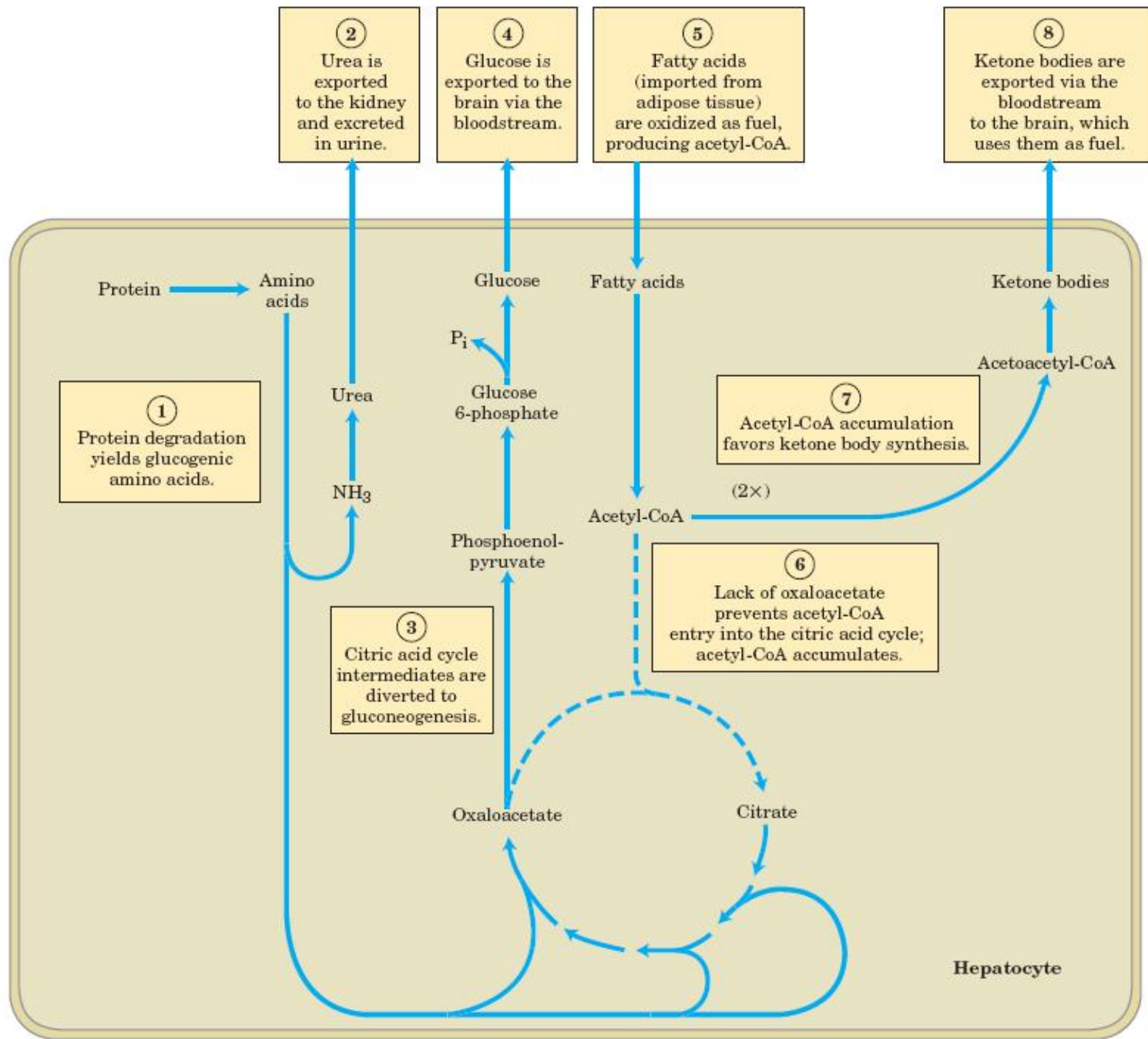
Limfociti



Integracija metabolizma – Periodi između obroka– faza gladovanja

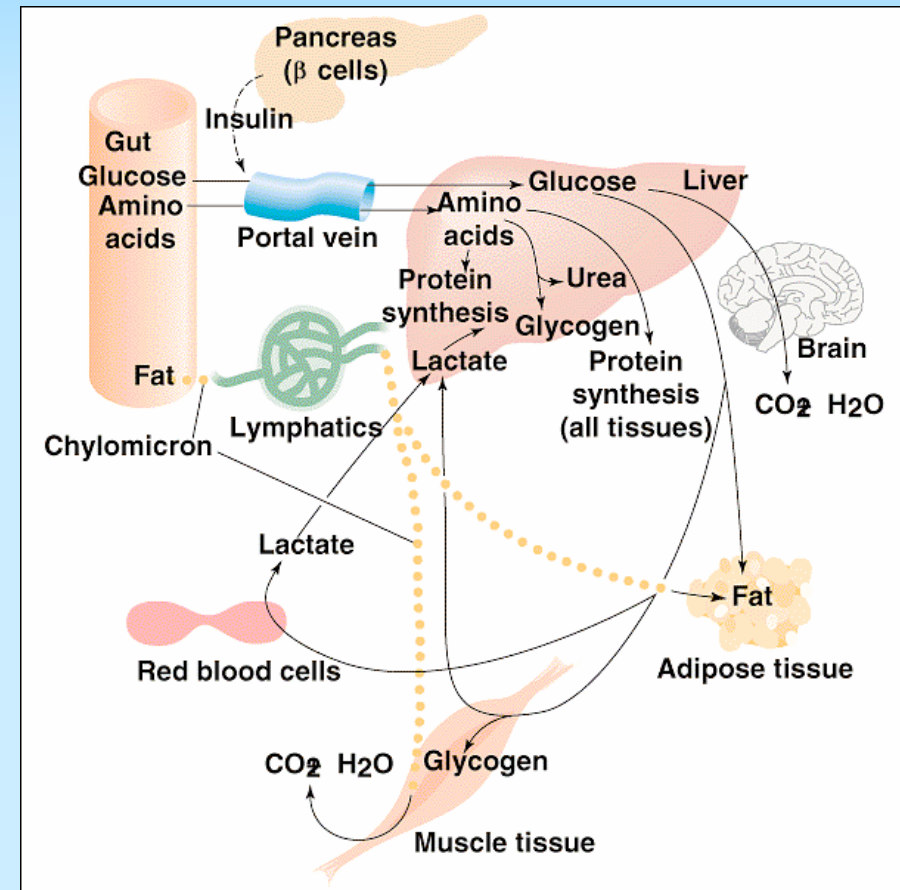
- Ø Masno tkivo je takođe značajno u gladovanju
- Ø Lipoliza je aktivirana (insulin)
- Ø U srcu i mišićima oksidacija MK inhibira glikolizu i oksidaciju piruvata.
- Ø U jetri lipoliza
 - Ø obezbeđuje ATP za glukoneogenezu.
 - Ø acetil CoA prevodi u ketonska tela (mnoga tkiva ih koriste kao izvor energije) u mitohondrijama.
- Ø Mozak ne može da preuzme masne kiseline (ne prolaze kroz KMB).
- Ø Mozak može da koristi ketonska tela kada je njihova koncentracija dovoljno visoka.
- Ø Ketonska tela ne mogu da u potpunosti nadoknade potrebu za glukozom u mozgu.
- Ø Upotreba ketonskih tela smanjuje potrebu za proteolizom.
- Ø Nivo insulina je nizak, a povećan je nivo glukagona.
- Ø Smanjuje se i nivo T_3 .





Integracija metabolizma – Ponovno uzimanje hrane nakon faze gladovanja

- ∅ **Masti** se metabolišu kao u stanju dobre ishrane.
- ∅ **Glukoza** se slabo ekstrahuje.
- ∅ **Jetra** ostaje u **glukoneogenom** modu nekoliko sati posle unosa obroka.
- ∅ Hepatična **glukoneogeneza** sintetiše glukozo 6-fosfat za sintezu glikogena.
- ∅ Glukoza ide u periferna tkiva gde se metaboliše do laktata koji se vraća se u jetru i služi za glukoneogenezu.
- ∅ Značajan supstrat za glukoneogenezu u ovom periodu su i određene amino kiseline iz creva.
- ∅ Zatim se **brzina glukoneogeneze smanjuje** i **glikoliza postaje glavni izvor glukoze za glikogen**.



Integracija metabolizma – Energetske rezerve i kalorijska homeostaza

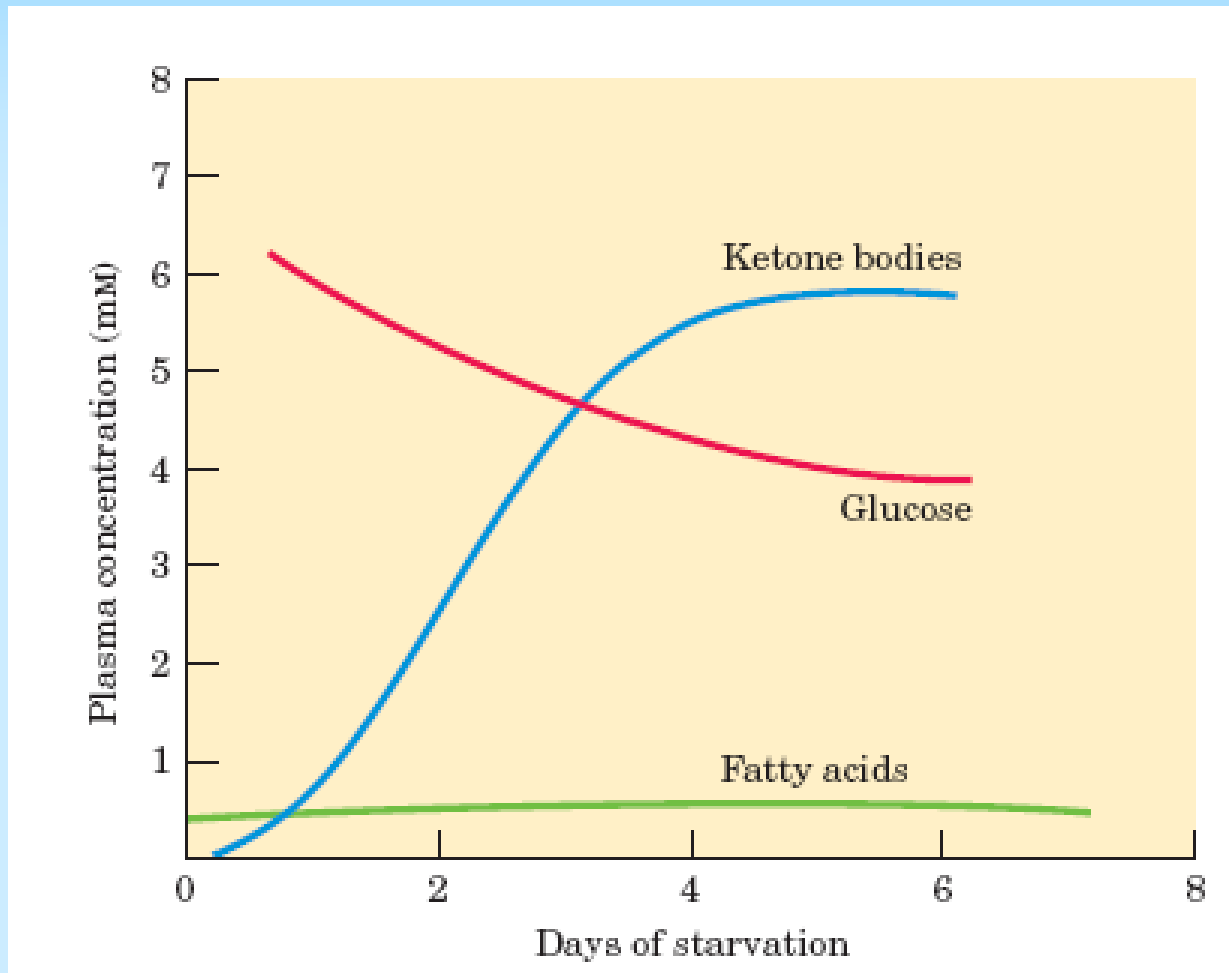
- ∅ Konstantna raspoloživost energetskih materija u krvi se naziva **kalorijska homeostaza**.
- ∅ **Nivo glukoze** se održava u uskim granicama.
- ∅ **Koncentracija ATP-a** ne pada ispod određenih granica.

Rezerve goriva	Tkivo	Energetske rezerve	
		(g)	(Kcal)
Glikogen	Jetra	70	280
Glikogen	Mišići	120	480
Glukoza	Telesne tečnosti	20	80
Masti	Adipociti	15,000	135,000
Proteini	Mišići	6,000	24000

Integracija metabolizma – Nivoi supstrata i hormona sitost/gladovanje

Hormon ili supstrat	Veoma dobra uhranjenost	Postapsorpcija 12 h	Gladovanje 3 dana	Izgladnjivanje 5 nedelja
Insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	40	15	8	6
Glukagon (pg/mL)	80	100	150	120
Insulin/glukagon mU/pg)	0.50	0.15	0.05	0.05
Glukoza (mM)	6.1	4.8	3.8	3.6
Masne kiseline (mM)	0.14	0.6	1.2	1.4
Acetoacetat (mM)	0.04	0.05	0.4	1.3
B-Hidroksibutirat (mM)	0.03	0.10	1.4	6.0
Laktat (mM)	2.5	0.7	0.7	0.6
Piruvat (mM)	0.25	0.06	0.04	0.03
Alanin (mM)	0.8	0.3	0.3	0.1
ATP ekvivalenti (mM)	313	290	380	537

Prva nedelja gladovanja



Integracija metabolizma – Pet faza homeostaze glukoze

Faza	Poreklo glukoze u krvi	Tkivo koje koristi glukoze	Glavni izvor E za mozak
I	Egzogeno	Sva	Glukoza
II	Glikogen Glukoneogeneza (jetra)	Sva osim jetre. Mišići i masno tkivo u smanjenom obimu	Glukoza
III (do 20h)	Glukoneogeneza (jetra) Glikogen	Sva osim jetre. Mišići i masno tkivo u stepenu između II i IV	Glukoza
IV (nekoliko dana)	Glukoneogeneza (jetra, bubrezi)	Mozak, Er, medula bubrega. Malu količinu mišići	Glukoza Ketonska tela
V	Glukoneogeneza (jetra, bubrezi)	Mozak u smanjenom stepenu, Er, medula bubrega	Ketonska tela Glukoza

Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri promeni-faza sitosti/faza gladovanja

- ∅ U stanju dobre uhranjenosti stimulisani su procesi sinteze glikogena i masti u jetri:
 - ∅ Glikogeneza
 - ∅ Glikoliza
 - ∅ Lipogeneza
- ∅ U stanju gladovanja u jetri su stimulisani procesi:
 - ∅ Glikogenolize
 - ∅ Glukoneogeneze
 - ∅ Ketogeneze
 - ∅ Proteolize

Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri promeni-faza sitosti/faza gladovanja

- ∅ **Mehanizmi regulacije metabolizma u jetri uključuju:**
 - ∅ **Raspoloživost supstrata**
 - ∅ **Alosteričku regulaciju aktivnosti regulatornih enzima**
 - ∅ **Kovalentne modifikacije regulatornih enzima**
 - ∅ **Promene količine ključnih enzima**

Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri promeni-faza sitosti/faza gladovanja

Raspoloživost supstrata – glavna determinanta koja utiče na brzinu skoro svakog procesa u telu

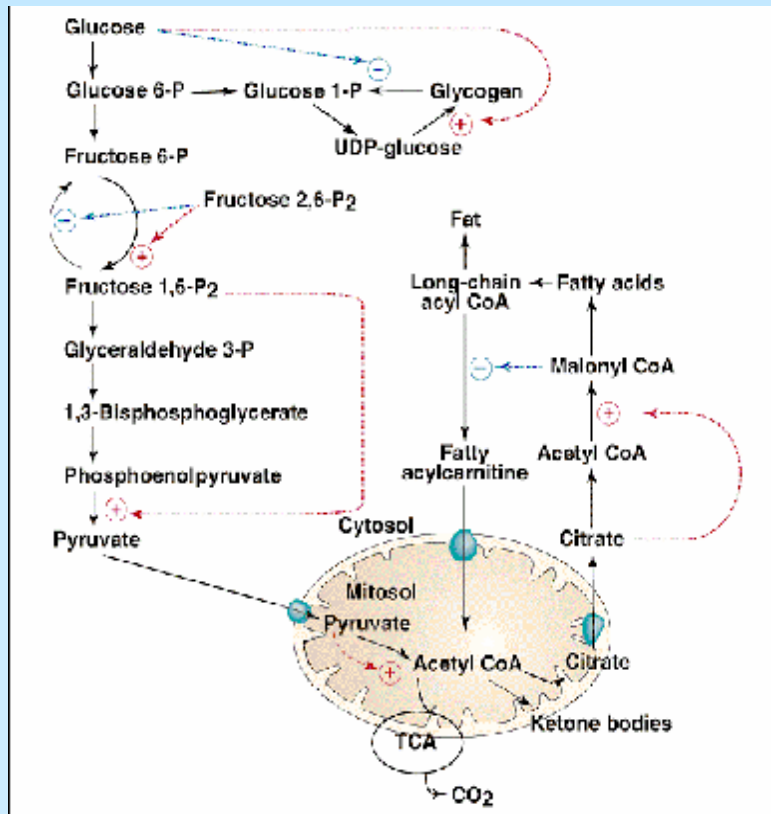
Koncentracija MK koje ulaze u krv je glavni faktor koji **reguliše nivo ketogeneze**.

- ∅ **Sinteza glukoze u jetri** zavisi od **dotoka glukogenih supstrata u jetru**.
- ∅ **Povećani priliv amino kiselina je dijabetogen**, nekontrolisana proteoliza povećava glukoneogenezu i pojačava hiperglikemiju u dijabetesu
- ∅ **Visoka koncentracija glukoze** povećava **sintezu sorbitola** koji doprinosi dijabetičnim komplikacijama
- ∅ **Metabolizam amino kiselina u crevima** povećava **sintezu uree u jetri**.

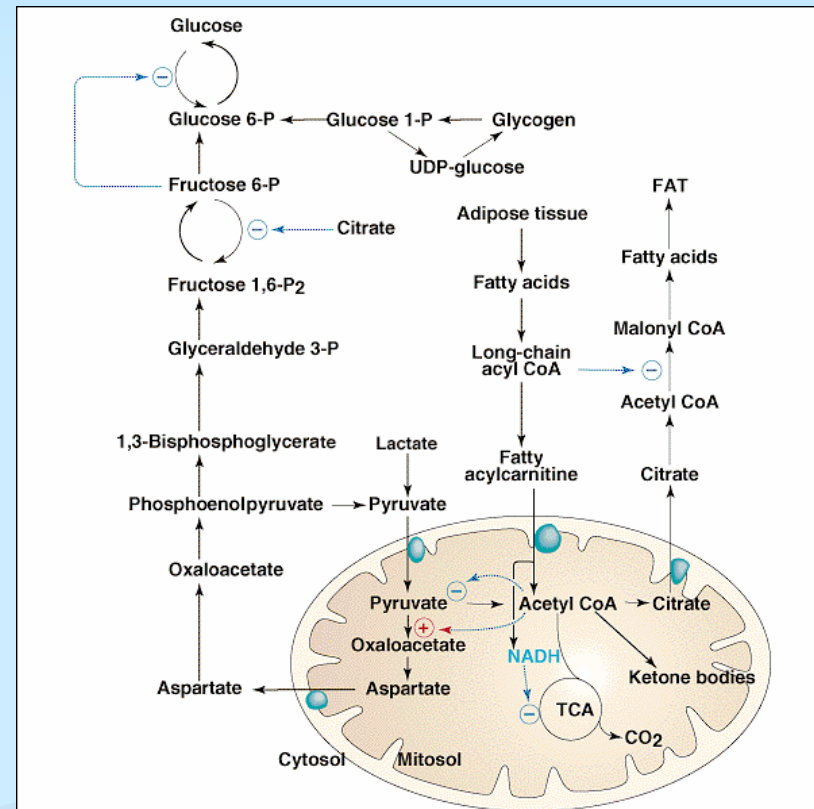
Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri promeni-faza sitosti/faza gladovanja

∅ Alosterička regulacija aktivnosti regulatornih enzima

Jetra (stanje sitosti)



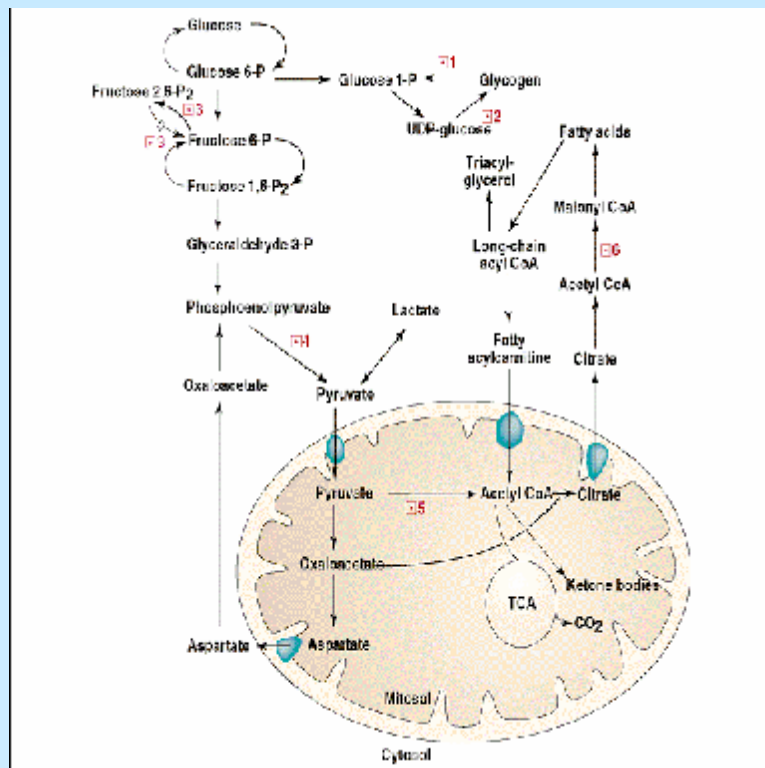
Jetra (stanje gladovanja)



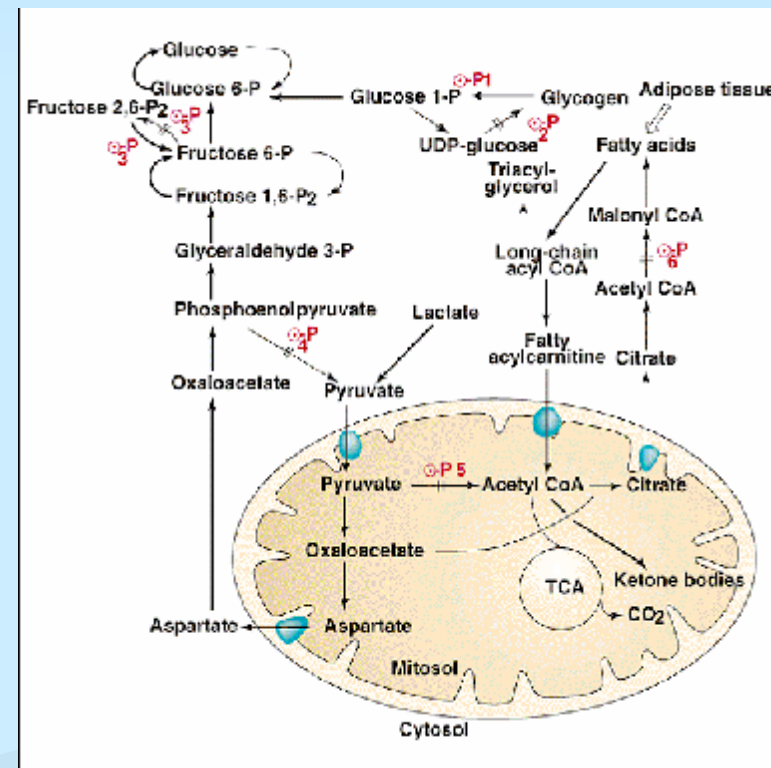
Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri promeni-faza sitosti/faza gladovanja

Ø Kovalentna regulacija aktivnosti regulatornih enzima

Jetra (stanje sitosti)



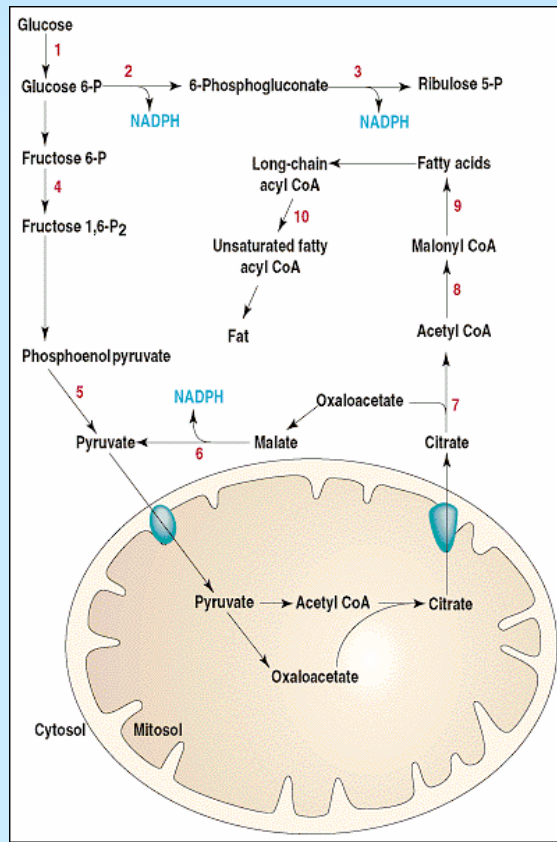
Jetra (stanje gladovanja)



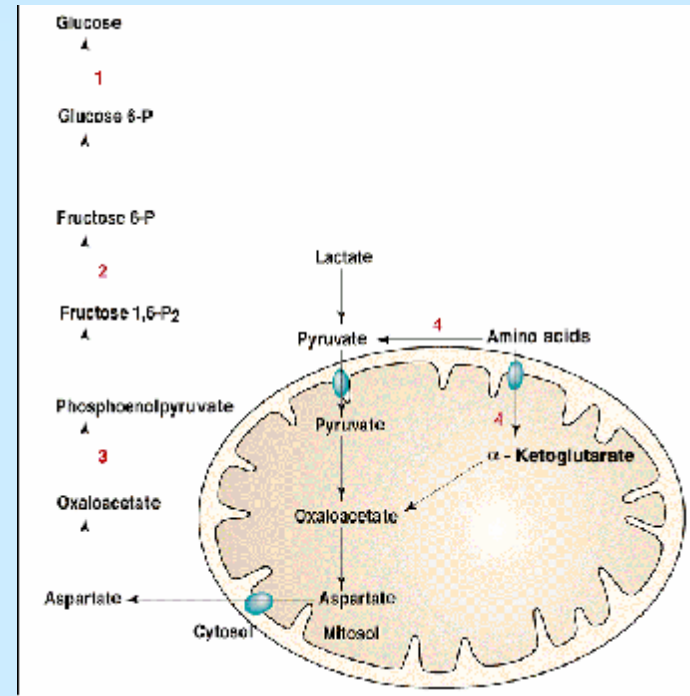
Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri promeni-faza sitosti/faza gladovanja

Ø Promene količine ključnih enzima

Jetra (stanje sitosti)



Jetra (stanje gladovanja)

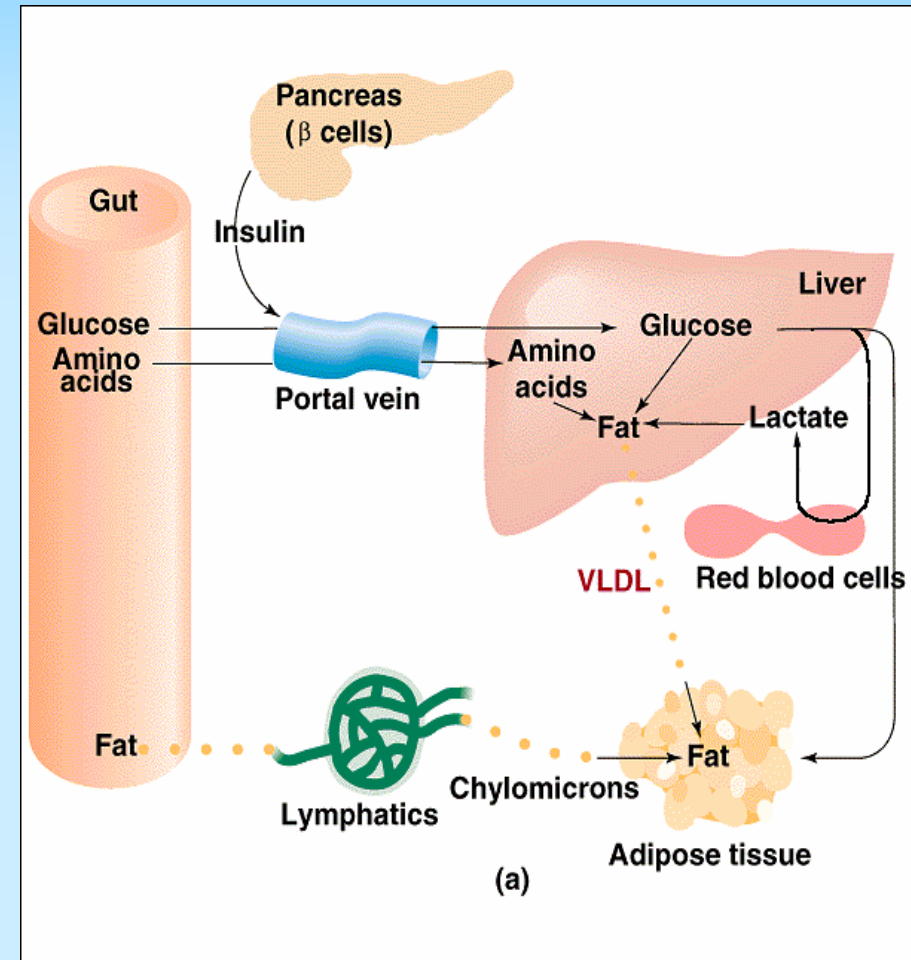


Integracija metabolizma – Unos hrane – periodi između obroka

- Ø Ljudi imaju mogućnost da unose hranu u količinama **mного većim** nego što su njihove kalorijske potrebe.
- Ø Višak kalorija se skladišti u vidu **glikogena i masti** i koristi se kada je potrebno.
- Ø Nažalost ljudi imaju **neograničene mogućnosti za unos hrane** i skoro neograničene mogućnosti za skladištenje u obliku masti.
- Ø **Gojaznost** je načešći poremećaj ishrane i posledica je unosa viška hrane.
 - Najčešće se broj adipocita **ne povećava**, samo se povećava njihova veličina sa akumuliranjem TAG.
 - Kod gojaznosti pre puberteta moguće je i povećanje broja adipocita i njihova hiperplazija.
- Ø **Regulacija unosa hrane** je kompleksna i još uvek nedovoljno poznata.
- Ø Pokazano je da proizvodi ekspresije **leptin gena** u adipocitima regulišu potrošnju energije i apetit preko hipotalamusa.

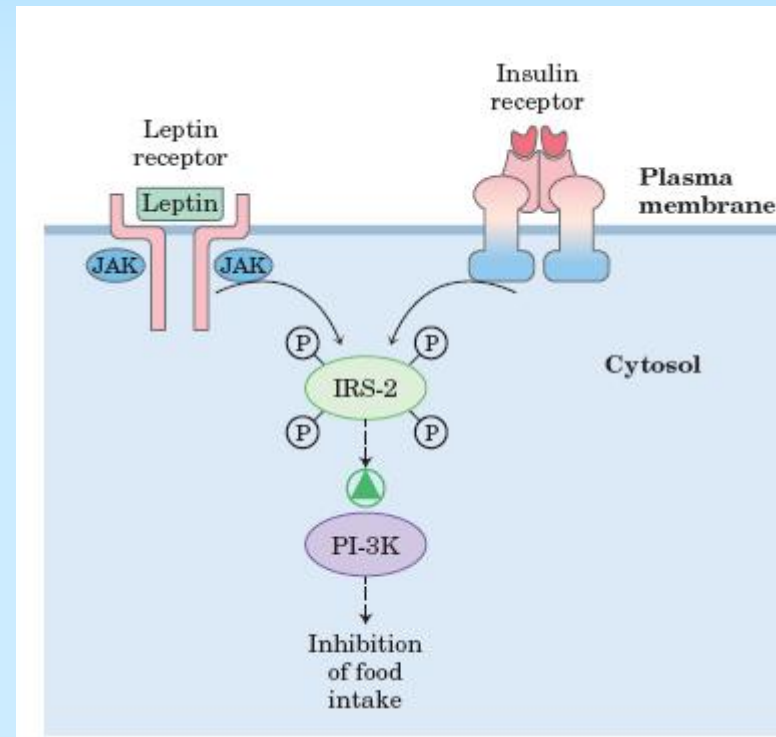
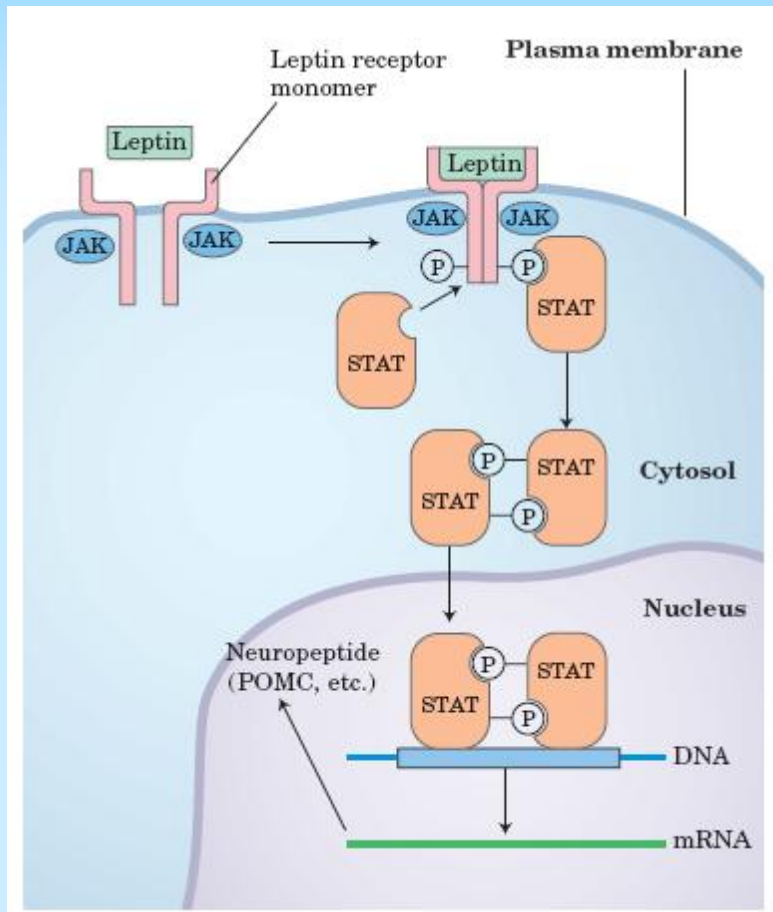
Integracija metabolizma - *Gojaznost*

- ∅ **Gojaznost uvek uzrokuje izvestan stepen rezistencije na insulin**
 - ∅ Broj i afinitet receptora za insulin je redukovan u nekih pacijenata
 - ∅ Postreceptorski odgovor je izmenjen u drugih (aktivacija transportera za glukozu)
- ∅ **Izraženija gojaznost - veća rezistencija**
- ∅ **Povećana ekspresija faktora tumorske nekroze- α (*tumor necrosis factor- α* , **TNF- α**)**
u masnim ćelijama doprinosi nastanku rezistencije na insulin.
- ∅ **Nivoi insulina su značajno povećani u gojaznih.**
- ∅ **Dok β ćelije pankreasa proizvode dovoljno insulina da prevaziđu insulinsku rezistenciju - normalna glikemija i lipoproteini u krvi.**
- ∅ **Ali prevazilaženje sposobnosti pankreasa za lučenje insulina dovodi do razvoja **Tipa II diabetes mellitus -a.****



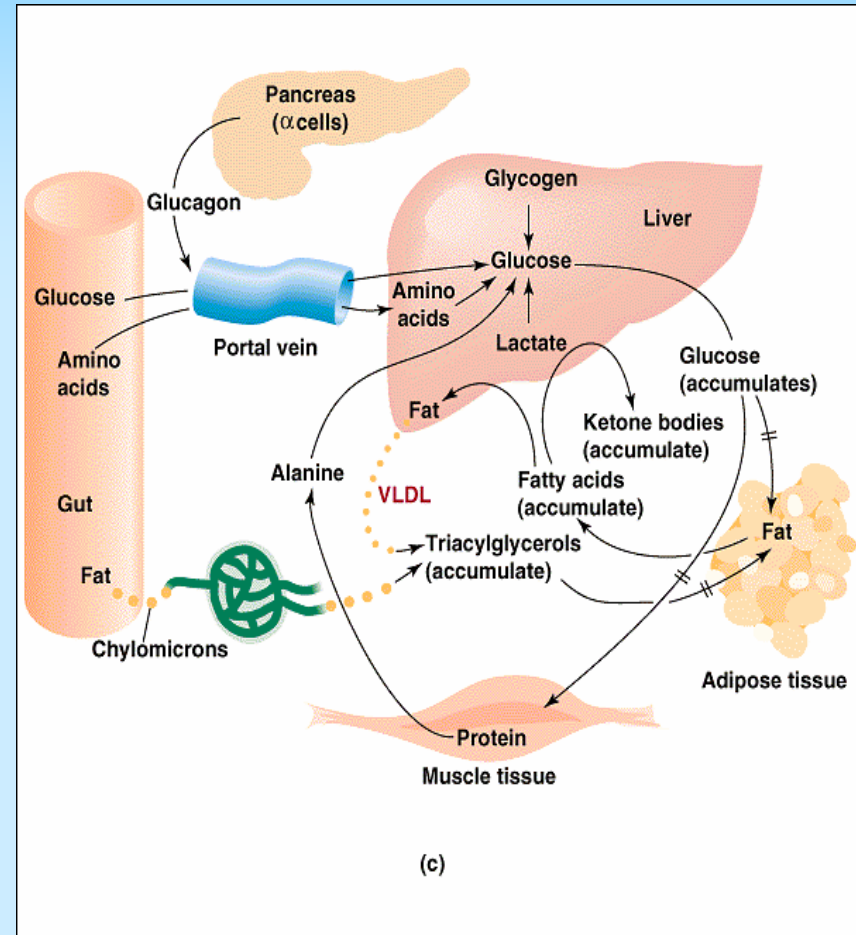
- **Gojaznost je jedan od najzastupljenijih zdravstvenih oproblema razvijenih zemalja.**
- **U masnom tkivu nastaje leptin, hormon koji utiče na ponašanje vezano za ishranu i potrošnju energije kako bi se očuvale odgovarajuće masne rezerve. Proizvodnja i oslobađanje leptina se povećavaju sa povećanjem broja i veličine adipocita.**
- **Leptin deluje na receptore u nc. arcuatusu hipotalamusa, što dovodi do oslobađanja anoreksigeničkih peptida, uključujući α -MSH, čije je delovanje u mozgu inhibicija unosa hrane. Leptin stimuliše i dejstvo simpatikusa na adipocite, dovodeći do razdruživanje oksidativne fosforilacije, što vodi termogenezi.**
- **Mehanizam prenosa signala kod leptina uključuje JAK-STAT sistem. Kao rezultat, menja se ekspresija gena za proteine koji regulišu nivo metaboličke aktivnosti i određuju ponašanje vezano za unos hrane. Insulin deluje na receptore u nc. Arcuatusu, i njegovo delovanje je slično leptinu.**
- **Hormon adiponektin stimuliše preuzimanje MK i oksidaciju i inhibira sintezu MK. Njegovo delovanje je posredovano AMPK.**
- **Grelin, hormon želuca, deluje na oreksigene neurone u nc. arcuatusu kako bi se pre obroka javio osećaj gladi. PYY3–36, peptidni hormon iz tankog creva, deluje tako što smanjuje osećaj gladi nakon obroka.**

Mehanizam delovanja leptina



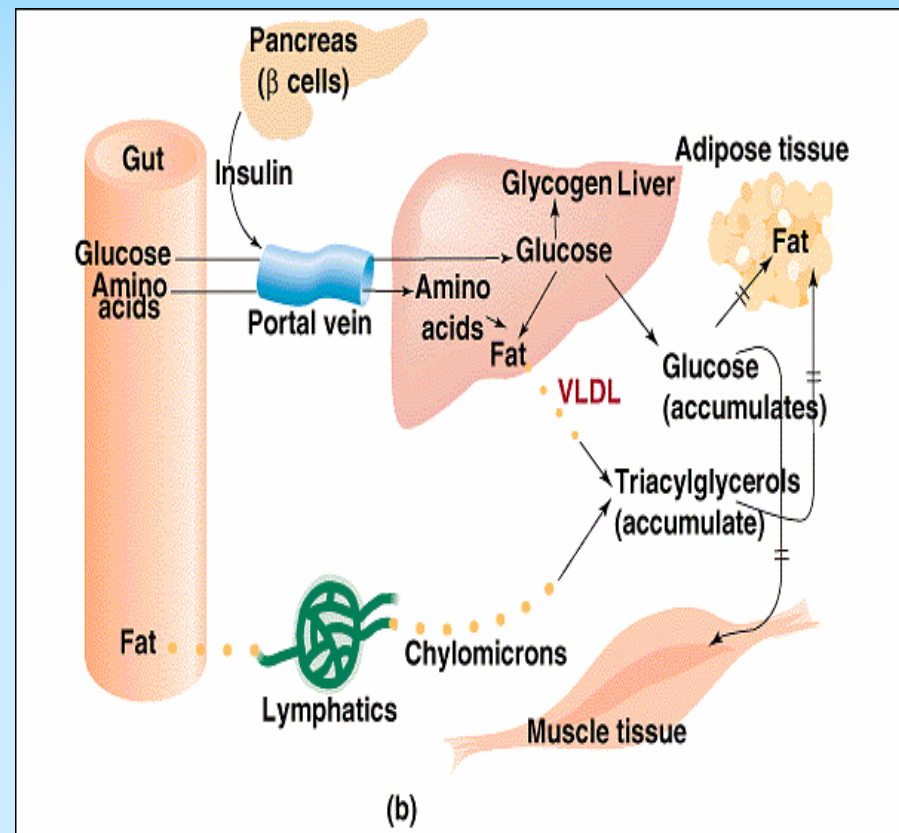
Integracija metabolizma – *Diabetes mellitus* – Tip I

- ∅ Nema stvaranja insulina
- ∅ U jetri aktivni procesi
 - ∅ Glukoneogeneze i
 - ∅ Ketogeneze
- ∅ Ne mogu se aktivirati procesi
 - ∅ Glikolize
 - ∅ Sinteze glikogena i
 - ∅ Lipogeneze
- ∅ Jetra ne može da reguliše glikemiju, već aktiviranom glukoneogenezom doprinosi povećanju koncentracije glukoze u krv.
- ∅ Mišići ne mogu da preuzmu glukozu – doprinos povećanju koncentracije glukoze
- ∅ Nekontrolisana lipoliza u masnom tkivu
- ∅ Porast koncentracije slobodnih MK
- ∅ Povećano stvaranje ketonskih tela
- ∅ Sinteza VLDL u jetri
- ∅ Hipertrigliceridemija zbog smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze (nedostatak insulina)
- ∅ Hiperhilomikronemija – takođe nedostatak LPL
- ∅ U svim tkivima se odvijaju katabolički procesi kao u gladovanju.



Integracija metabolizma – *Diabetes mellitus* – Tip II

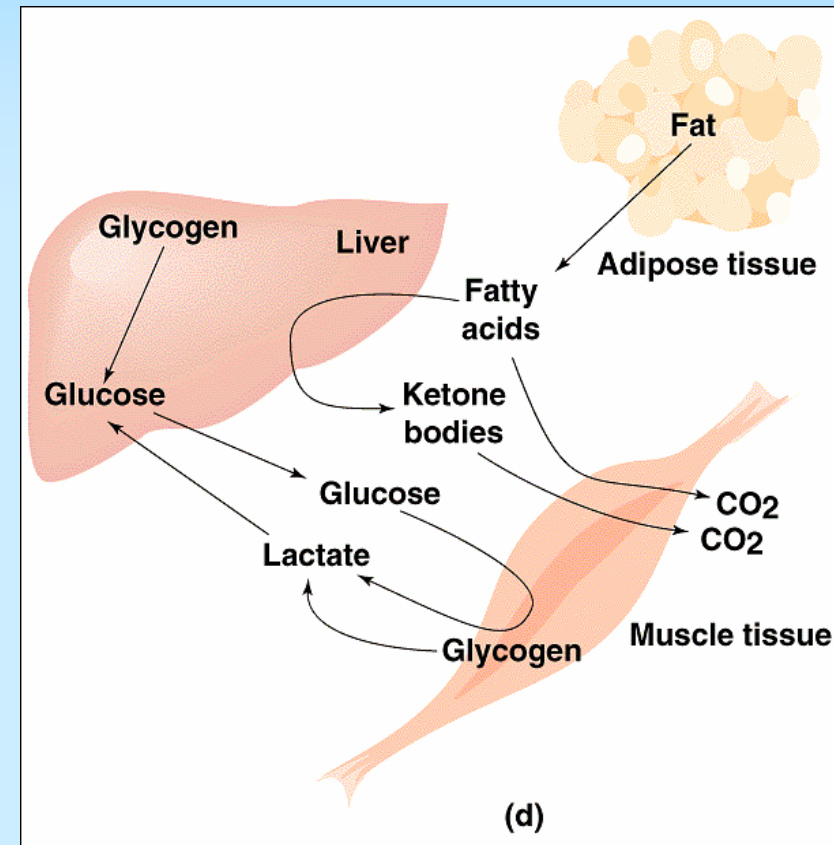
- ∅ **Insulin** prisutan u krvi
- ∅ Postoji **primarna rezistencija** na delovanje insulina
- ∅ **Hiperglikemija** nastaje uglavnom zbog smanjenog preuzimanja glukoze u periferna tkiva, posebno mišiće.
- ∅ **Adipociti** ostaju osetljivi na delovanje insulina (ketoacidoza nije prisutna).
- ∅ **Hipertrigliceridemija** je prisutna ali nema **hyperhilonemije** (povećana sinteza MK u jetri a ne povećana lipoliza u masnom tkivu).



Integracija metabolizma – **Aerobno i anaerobno vežbanje**

∅ Anaerobno vežbanje

- ∅ U toku anaerobnog vežbanja postoji vrlo malo kooperacije između organa
- ∅ **Vazokonstrikcija u mišićima u kontrakciji – izolacija od ostalog dela organizma**
- ∅ **Mišići se oslanjaju na sopstvene zalihe glikogena i fosfokreatina**
- ∅ **Glikoliza glavni izvor ATP-a**



Integracija metabolizma – **Aerobno i anaerobno vežbanje**

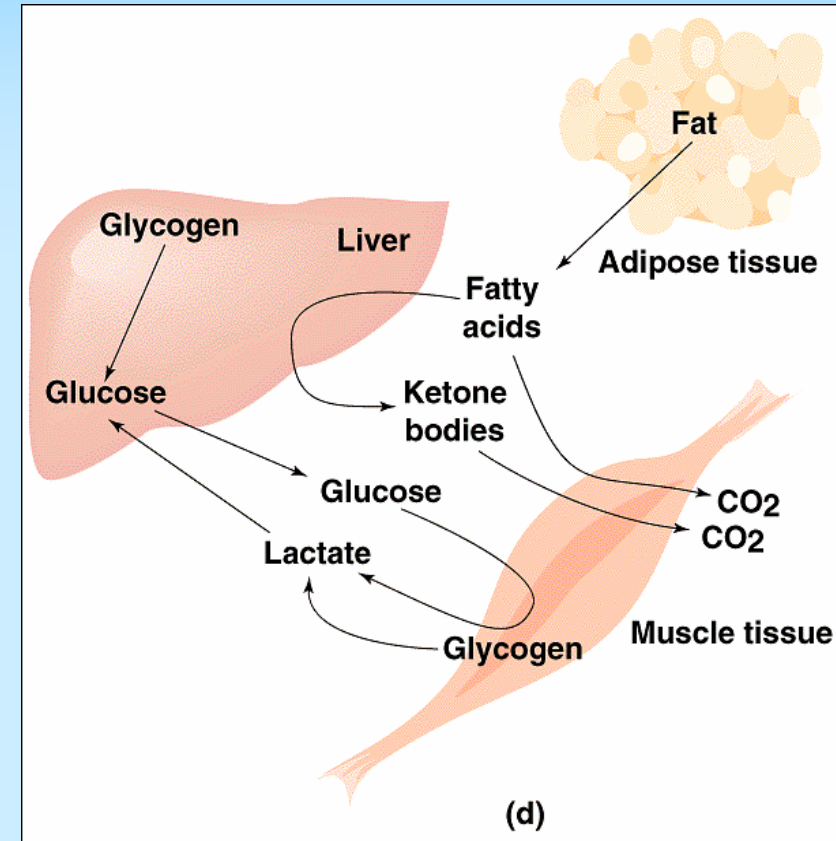
∅ **Aerobno vežbanje**

Umereno vežbanje

- ∅ **Energija se dobija glikolizom**
- ∅ **Intenzivno vežbanje praćeno odmorom utiče na povećanje zaliha glikogena u mišićima**
- ∅ **Stimuliše se i oksidacija razgranatih masnih kiselina, produkcija amonijaka i oslobađanje alanina**

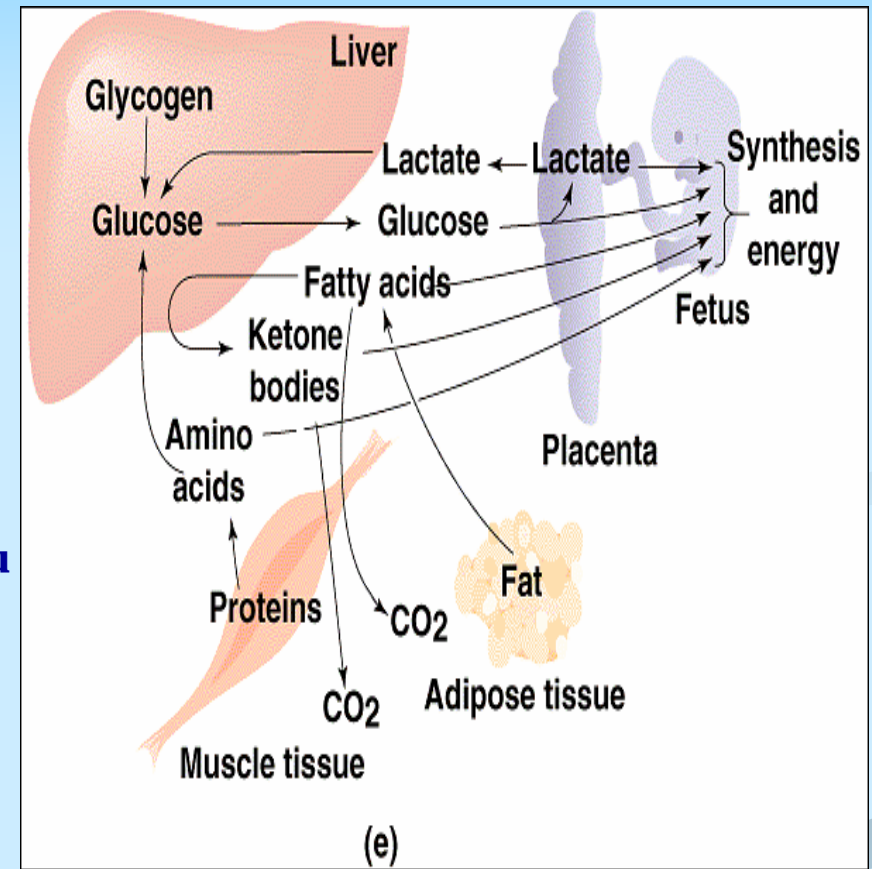
Kod dobro uhranjenih osoba

- ∅ **Nema dovoljnih zaliha glikogena**
- ∅ **Razgradnju glikogena zamenjuje oksidacija masti**
- ∅ **Nema povećanja ketonskih tela (balans između stvaranja ketonskih tela u jetri i njihove oksidacije u mišićima).**



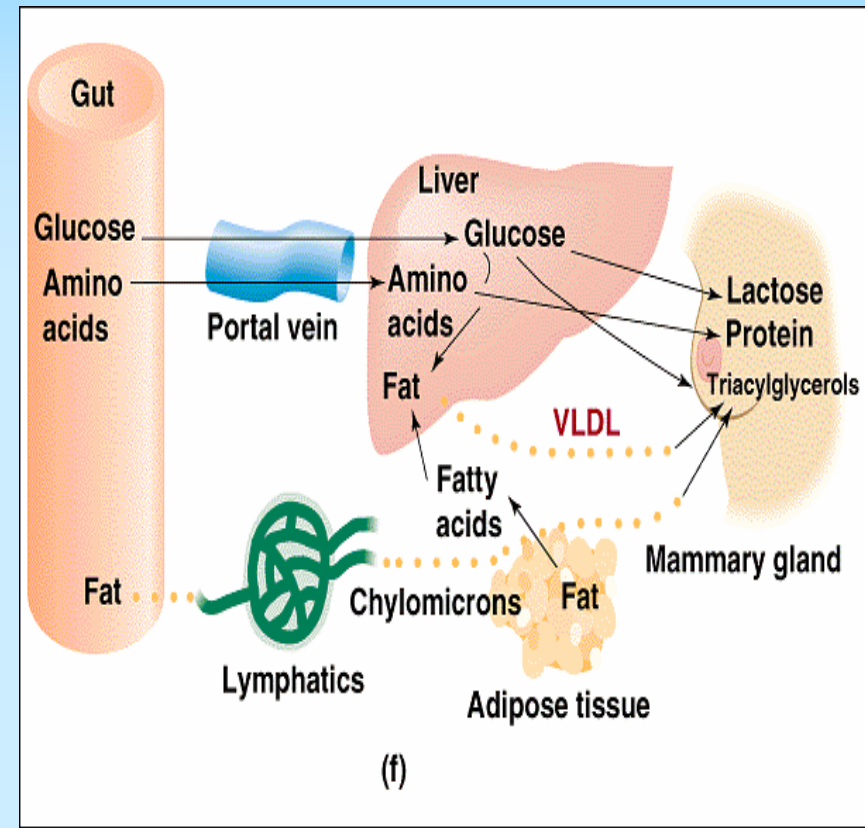
Integracija metabolizma – **Trudnoća**

- ∅ **Fetus** – drugo tkivo koje zahteva energiju
- ∅ Glavni izvor energije je **glukoza** ali koristi i **amino kiseline, laktat, MK i ketonska tela**
- ∅ **LDL holesterol** majke se koristi za sintezu **placentalnih steroida (estradiola i progesterona)**
- ∅ **Izmenjen ciklus sitost/periodi između obroka**
- ∅ **Placentalni laktogen stimuliše lipolizu.**
- ∅ **Estradiol i progesteron indukuju insulinsku rezistenciju.**
- ∅ **Posle unosa hrane trudnice brže budu gladne.**
- ∅ **Koncentracija glukoze, amino kiselina i insulina pada brzo, a glukagon i placentalni laktogen stimulišu lipolizu i ketogenezu.**
- ∅ **Potrošnja glukoze i amino kiselina od strane fetusa uzrokuje hipoglikemiju majke.**
- ∅ **Posle unosa hrane povećanje insulina i glukoze i rezistencija na egzogeni insulin.**
- ∅ **Ove promene su izraženije kod trudnica sa diabetom i kontrola glukoze kod njih je komplikovanija.**



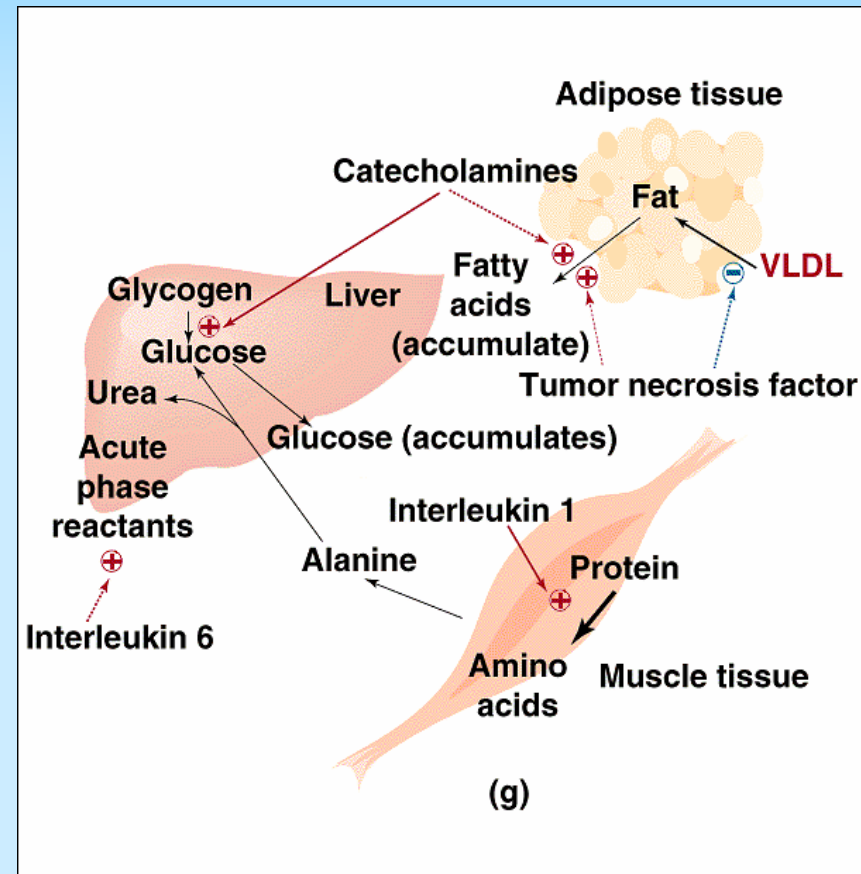
Integracija metabolizma – Laktacija

- Ø U kasnijim fazama trudnoće **hormoni placente** indukuju **lipoproteinsku lipazu** u mlečnoj žlezdi i indukuju **razvoj ćelija i duktusa** za sekreciju mleka.
- Ø Upotrebljava se **glukoza za sintezu laktoze i TAG**. Amino kiseline se preuzimaju za **sintezu proteina**
- Ø **Hilomikroni i VLDL** izvor masnih kiselina za sintezu TAG.
- Ø Ako se ova jedinjenja ne unose ishranom, obezbeđuju se proteolizom, glukoneogenezom i lipolizom, što rezultuje **malnutricijom majke i lošim kvalitetom mleka**.
- Ø **Mlešna žlezda u laktaciji sekretuje i hormon sličan paratireoidnom hormonu** koji verovatno ima ulogu u apsorpciji kalcijuma i fosfora iz gastrointestinalnog trakta i kostiju.



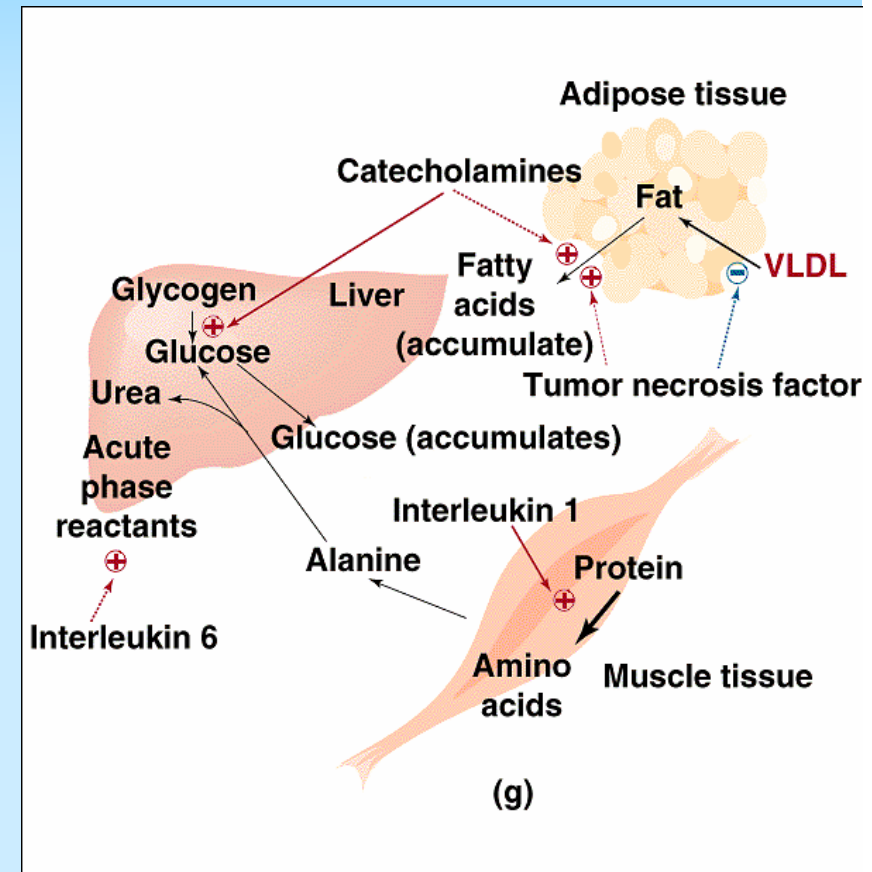
Integracija metabolizma – Stres

- ∅ **Povrede, operacije, bubrežna insuficijencija, opekotine, infekcija.**
- ∅ **Rastu nivoi hormona**
 - ∅ **Kortizola**
 - ∅ **Glukagona**
 - ∅ **Kateholamina**
 - ∅ **Hormona rasta**
- ∅ **Postoji rezistencija na insulin**
- ∅ **Bazalni metabolički obrt glukoze i slobodnih MK je povećan.**
- ∅ **Ketogeneza nije izražena u gladovanju**
- ∅ **Intraćelijski pul glutamina je smanjen što dovodi do povećane razgradnje proteina.**
- ∅ **Infuzije (glukoza, amino kiseline).**
- ∅ **Ne mogu se zbog nestabilnosti davati glutamin, tirozin i cistein u infuziji (moguće u formi dipeptida).**



Integracija metabolizma – Stres

- ∅ Smatra se da negativni bilans azota nastaje zbog oslobađanja proteina iz limfocita i monocita.
 - ∅ Interleukin-1
 - ∅ Interleukin-6
 - ∅ TNF- α
- ∅ Ovi citokini su odgovorni za groznicu i druge metaboličke promene.
- ∅ Interleukin-6 stimuliše sintezu proteina u jetri koji se nazivaju reaktanti akutne faze (fibrinogen, proteini komplementa, neki faktori koagulacije, α_2 – makroglobilin) koji imaju ulogu u zaštiti od infekcije.
- ∅ TNF- α inhibira sintezu masti u adipocitima, sprečava preuzimanje masti iz cirkulacije inhibicijom LPL, stimuliše lipolizu, inhibira oslobađanje insulina, ubrzava insulinsku rezistenciju.
- ∅ Ovi citokini se smatraju odgovornim za gubitak telesne težine kod osoba sa hroničnim infekcijama.

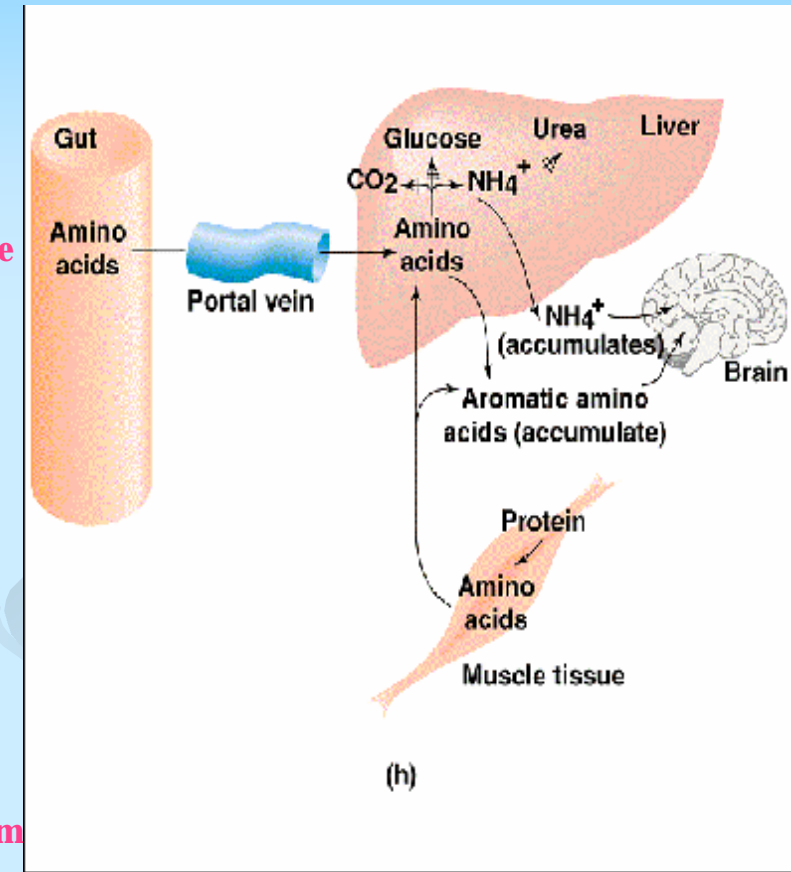


Integracija metabolizma – Mehanizmi regulacije metabolizma pri stresu

Neposredni efekat	Sveukupni efekat
<p><u>Fiziološki</u></p> <ul style="list-style-type: none">↑ brzine rada srca↑ krvno pritiska↑ dilatacije respiratirnih puteva	} porast dopremanja O ₂ tkivima (mišić)
<p><u>Metabolički</u></p> <ul style="list-style-type: none">↑ razgradnje glikogena (mišić, jetra)↓ sinteza glikogena (mišić, jetra)↑ glukoneogeneze (jetra)↑ glikolize (mišić)↑ mobilizacije MK (masno tkivo)↑ sekrecije glukagona↓ sekrecije insulina	

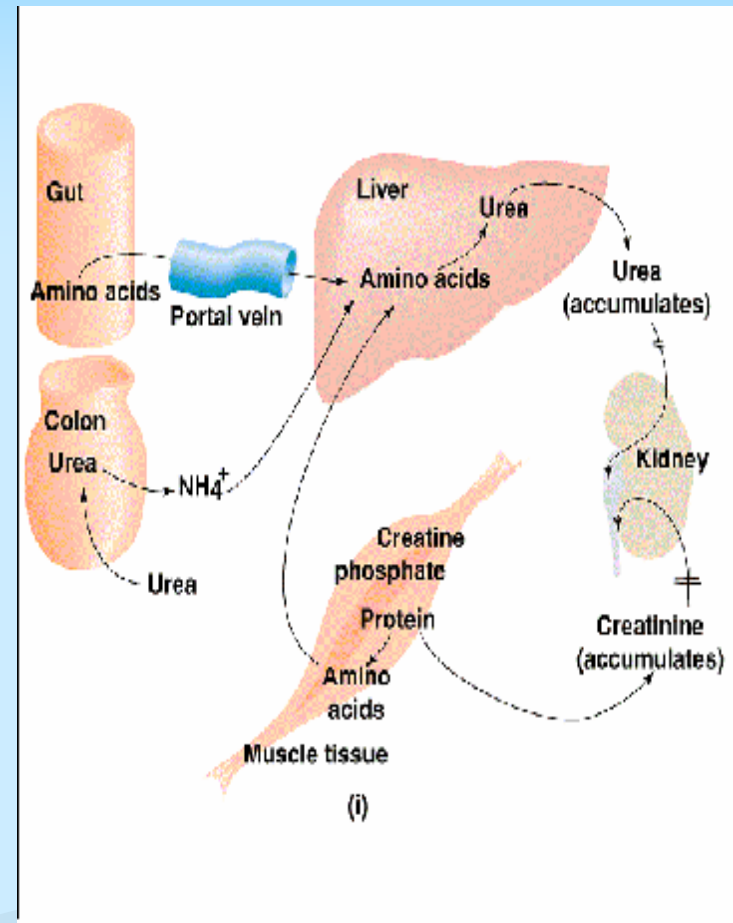
Integracija metabolizma – Bolesti jetre

- Ø Jetra je jedini organ sposoban za sintezu uree.
- Ø U cirozi jetre amonijak se ne može prevesti u ureu.
- Ø Amonijak nastaje u toku reakcija glutaminaze, glutamat dehidrogenaze i adenzin deaminaze i u toku metabolizma bakterija u crevima.
- Ø U odmaklim stadijumima bolesti jetre akumuliraju se aromatične amino kiseline (poremećen metabolizam u jetri)
- Ø Višak aromatičnih amino kiselina u krvi u odnosu na amino kiseline razgranatog lanca značajan zbog istog transportera koji omogućava ulazak u CNS.
- Ø Povećan je unos aromatičnih amino kiselina u CNS.
- Ø Smatra se da je povećana sinteza neurotransmitera (serotonin) zbog povećanja raspoloživosti supstrata odgovorna za neke neurološke simptome.
- Ø Jetra je glavni izvor insulinu-sličnom faktoru rasta (IGF-I).
- Ø U cirozi gubitak mišićne mase uzrokovan je smanjenom sintezom IGF-I u odgovoru na hormon rasta.
- Ø Pacijenti sa insuficijencijom jetre nekada umiru od hipoglikemije jer nemaju mogućnost da održe nivo glukoze u krvi glukoneogenezom.



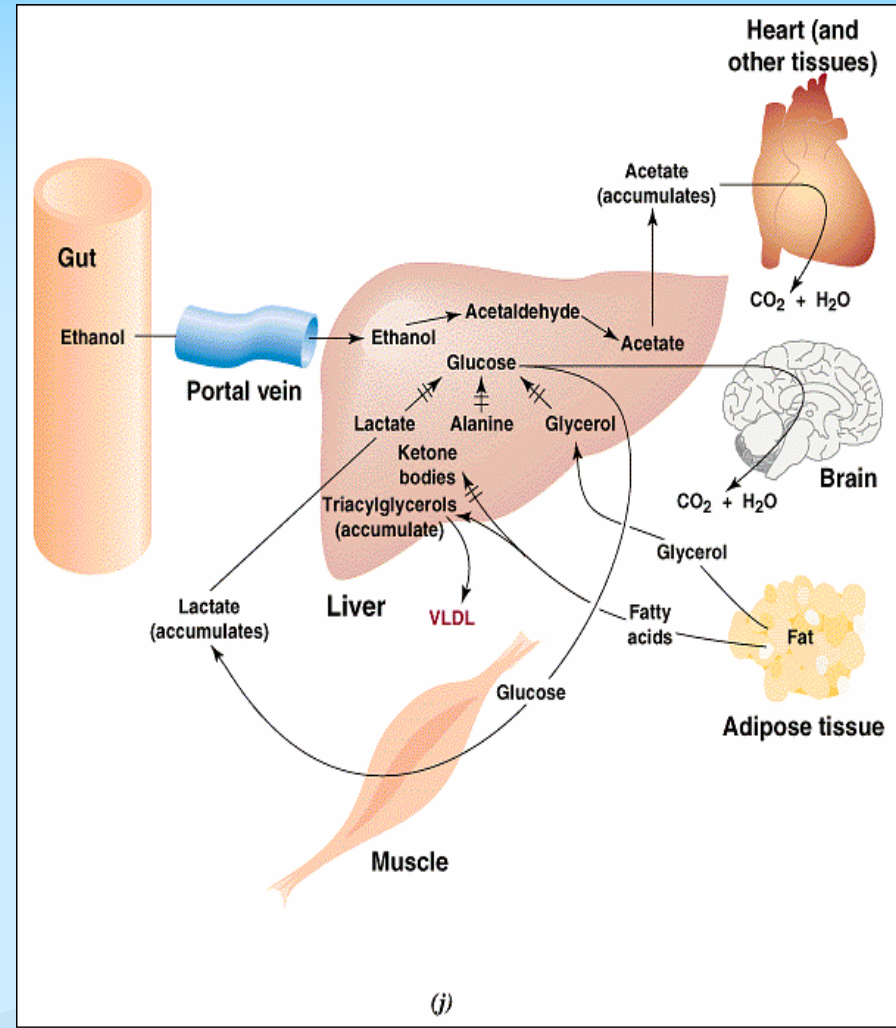
Integracija metabolizma – Bolesti bubrega

- ∅ U hroničnim oboljenjima bubrega prisutni su brojni poremećaji metabolizma azota.
- ∅ Nivo amino kiselina koje se normalno metabolišu u bubrezima se povećava (glutamin, glicin, prolin, citrulin).
- ∅ Krajnji proizvodi metabolizma azotnih jedinjenja (urea, mokraćna kiselina i kreatinin) se akumuliraju.
- ∅ Ova akumulacija se pogoršava ako se hranom unose proteini.



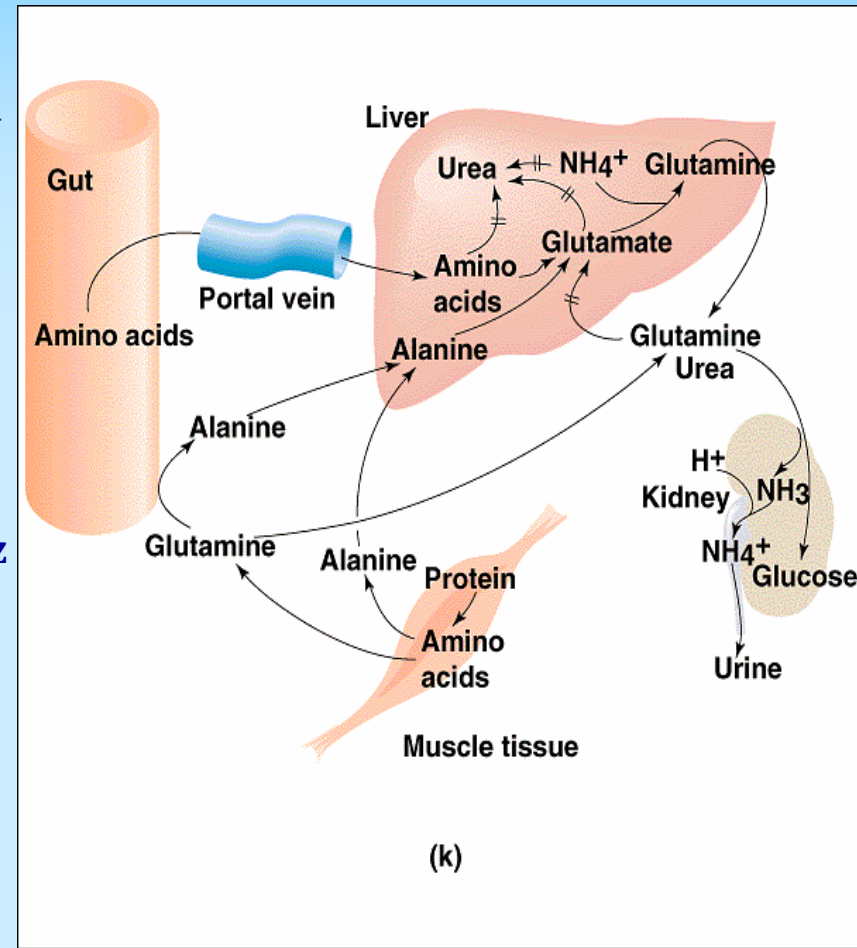
Integracija metabolizma – Unos etanola

- ∅ Jetra je primarno mesto dvostepene oksidacije etanola.
- ∅ Nastaje NADH koji se prenosi na respiratomi lanac.
- ∅ NADH inhibira mnoge enzime uključujući enzime glukoneogeneze i β -oksidacije.
 - ∅ Hipoglikemija u periodima između obroka
 - ∅ Akumulacija TAG u jetri
 - ∅ Nagomilavanje laktata – laktična acidoza)
- ∅ U mitohondrijama jetre smanjena je mogućnost za oksidaciju acetil CoA u Krebsovom ciklusu (visok odnos NADH/NAD)
- ∅ Intermedijer metabolizma etanola, acetaldehid gradi kovalentne veze sa funkcionalnim grupama biološki važnih jedinjenja (markeri za nedavno konzumiranje alkohola).



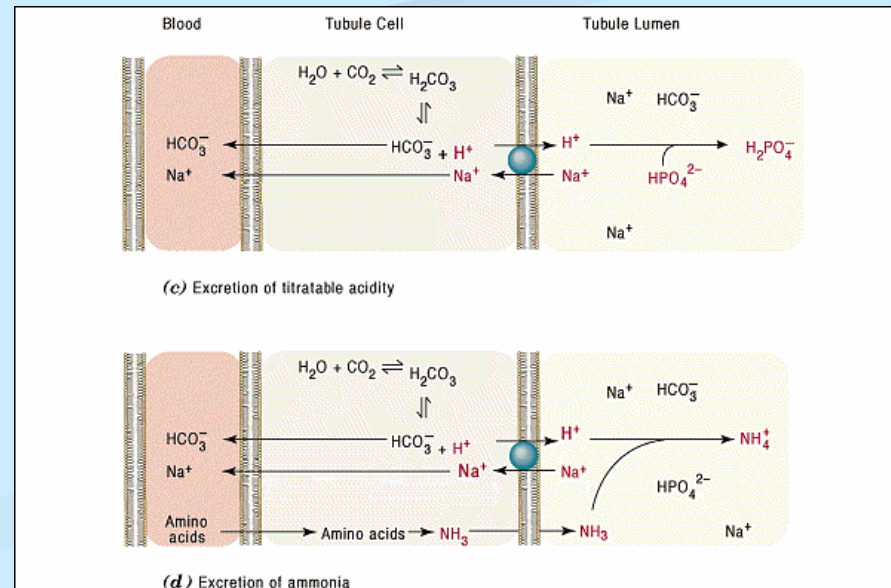
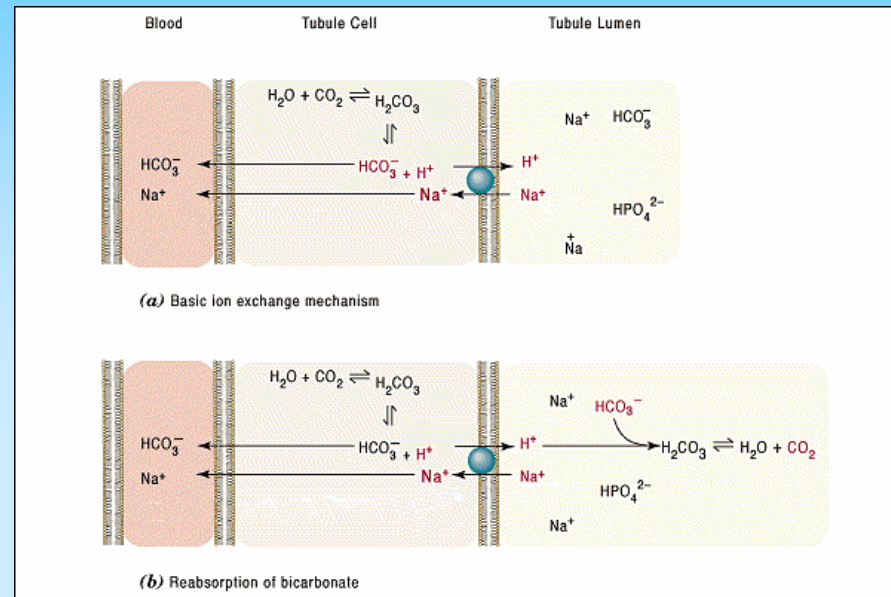
Integracija metabolizma – Acido-bazna ravnoteža

- ∅ Regulacija acidobazne ravnoteže – značajni jetra i bubrezi.
- ∅ Glutamin je prekursor amonijaka u ćelijama tubula bubrega.
- ∅ U metaboličkoj acidozi povećava se aktivnost glutaminaze, glutamat dehidrogenaze i fosfoenolpiruvat karboksikinaze kao i mitohondrijalnog transportera za glutamin što je u korelaciji sa povećanom ekskrecijom amonijum jona i povećanom glukoneogenezom u bubrežima iz amino kiselina.
- ∅ Jetra učestvuje tako što sintetise manje uree, što čini da glutamin bude u većoj količini na raspolaganju u bubrežima.
- ∅ U alkalozii sinteza uree u jetri se povećava, a glukoneogeneza i ekskrecija amonijum jona u bubregu se smanjuje.



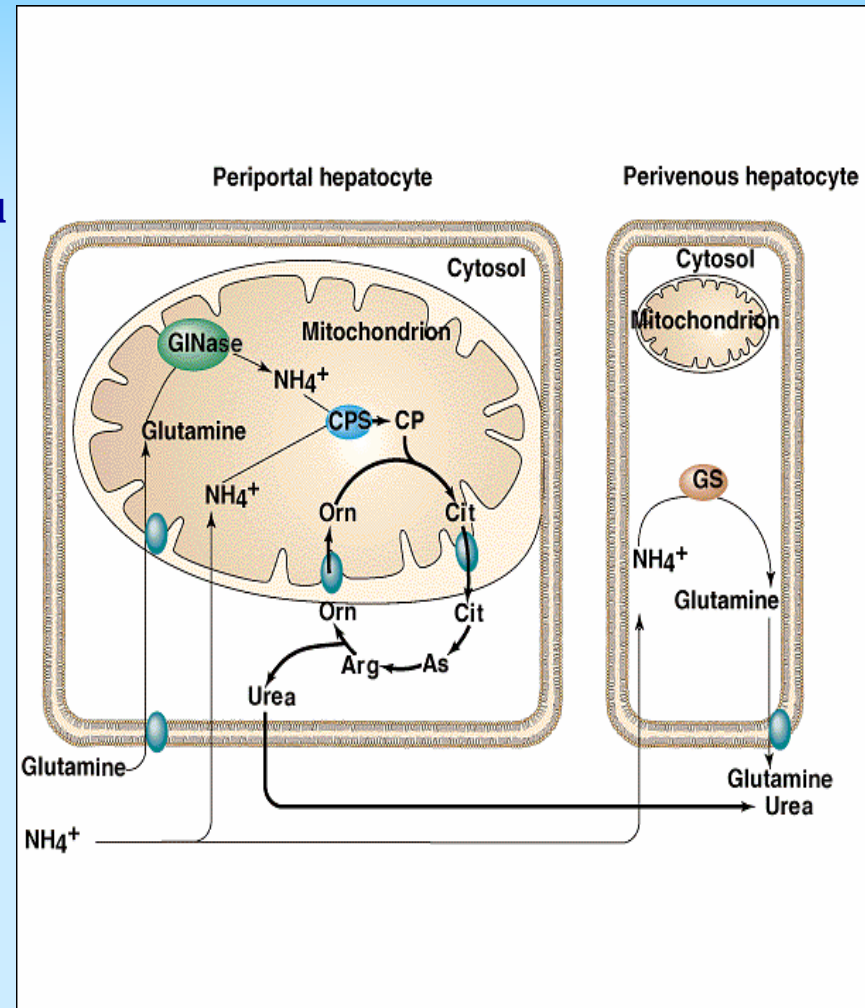
Integracija metabolizma – Acido-bazna ravnoteža

- ∅ Bubrezi učestvuju u regulaciji acidobazne ravnoteže ekskrecijom jona vodonika koji su neophodni za
 - ∅ Reapsorpciju bikarbonata
 - ∅ Titraciju fosfata i
 - ∅ Titraciju amonijaka



Integracija metabolizma – Acido-bazna ravnoteža - jetra

- ∅ Intercelularni **glutaminski ciklus** u jetri se odigrava između periportalnih i perivenskih hepatocita.
- ∅ **Glutaminaza i enzimi ciklusa uree** se nalaze u **periportalnim hepatocitima**
- ∅ **Glutamin sintetaza u perivenskim hepatocitima.**
- ∅ **U alkalozii** glutamin ulazi u periportalne hepatocite, hidrolizuje se i doprinosi sintezi uree.
- ∅ **Amonijum jon** koji izbegne ulazak u ciklus uree u perivenskom hepatocitu se koristi za sintezu glutamina.
- ∅ **Glutamin** putem krvi dospeva ponovo do periportalnog hepatocita.
- ∅ **U acidozi** je **karbamoil fosfat sintaza** manje aktivna, što omogućava da se više amonijum jona konvertuje u glutamat i pređe u bubrege.



Integracija metabolizma – Kolon

- ∅ Za razliku od tankog creva koje upotrebljava glutamin kao izvor energije, kolon koristi MK kratkog lanca: **butirat, propionat, izobutirat i acetat**.
- ∅ Ove kiseline nastaju u lumenu creva pod delovanjem crevnih bakterija na neapsorbovane sastojke hrane.
- ∅ Tako se ove kiseline, koje bi inače bile izgubljene stolicom, iskorišćavaju.
- ∅ Ako se proizvedu u višku prolaze u portni krvotok i koriste se u jetri.
- ∅ U toku hirurških intervencija u kojima se zaobilazi kolon neki pacijenti razvijaju posebnu formu kolitisa koji se nekada može izlečiti davanjem klizmi sa masnim kiselinama kratkog lanca.

