



POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJENIH HIDRATA

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Interna klinika, KC Kragujevac



VRSTE UGLJENIH HIDRATA

- MONOSAHARIDI
 - HEKSOZE
 - PENTOZE
- DISAHARIDI
 - LAKTOZA (glikoza + galaktoza)
 - SAHAROZA (glikoza + fruktoza)
- POLISAHARIDI
 - GLIKOGEN
 - SKROB (amiloza + amilopektin)



DIGESTIJA I APSORPCIJA UGLJENIH HIDRATA

- USNA DUPLJA - *PTIJALIN* - SKROB
- TANKO CREVO - *AMILAZA* - SKROB
 - MALTAZA (maltoza)
 - IZOMALTAZA (alfa-limit-dekstrini)
 - SAHARAZA (saharoza)
 - LAKTAZA (laktoza)
- APSORPCIJA
 - aktivni transport (glukoza)
 - pasivni transport (pentoze i fruktoza)



METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

- SINTEZA GLIKOGENA (sinteza glikogena iz glikoze)
- GLIKOGENOLIZA (razlaganje glikogena na glikozu)
- GLIKOLIZA (proces razlaganja glikoze) i KREB-sov CIKLUS
- GLIKONEOGENEZA (sinteza glikoze iz drugih supstrata)

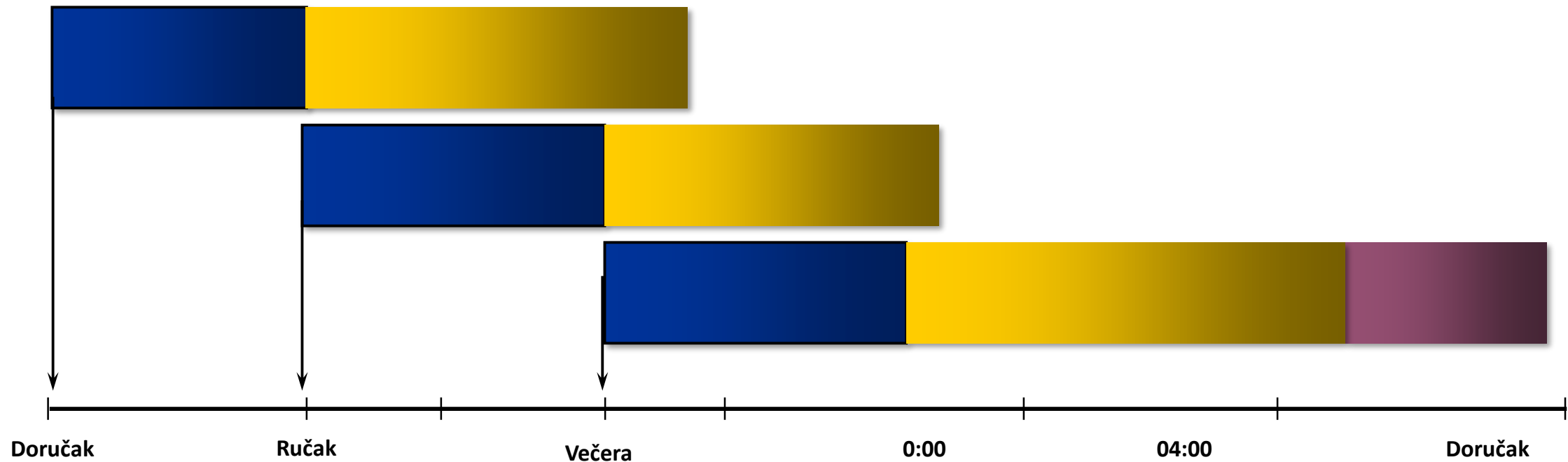


HOMEOSTAZA GLIKOZE U ORGANIZMU



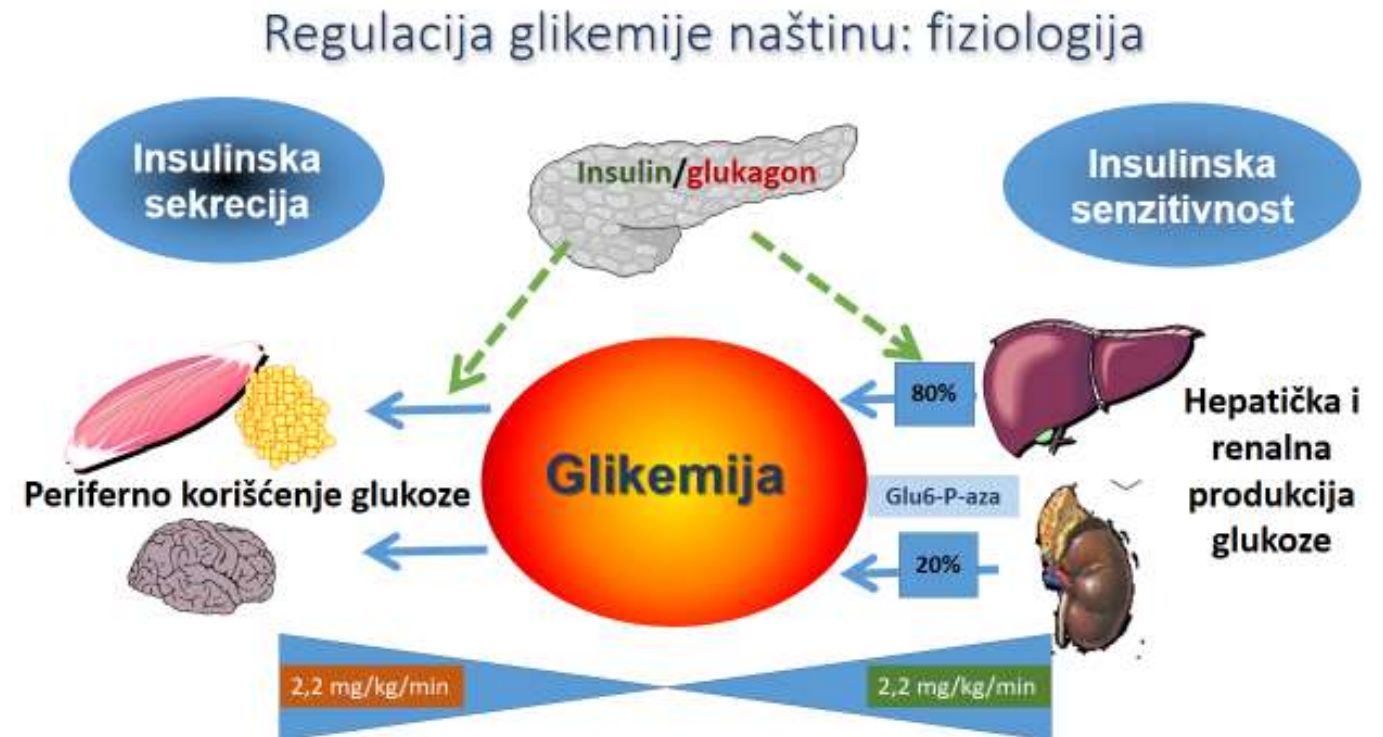
Homeostaza glikoze

- Postapsorptivno stanje:** statično stanje 12-16h nakon poslednjeg obroka
- Postprandijalno stanje:** dinamičko stanje od početka obroka do 4-6h nakon obroka
- Naštinu:** postapsorptivno statično stanje „pseudo-ekvilibrijuma“ 12-16h nakon poslednjeg obroka – obično je to prekononočno gladovanje



Regulacija glikemije naštinu: fiziologija

U postapsorptivnom stanju (naštinu) glikemija je stabilna jer su uravnoteženi procesi potrošnje i proizvodnje glukoze



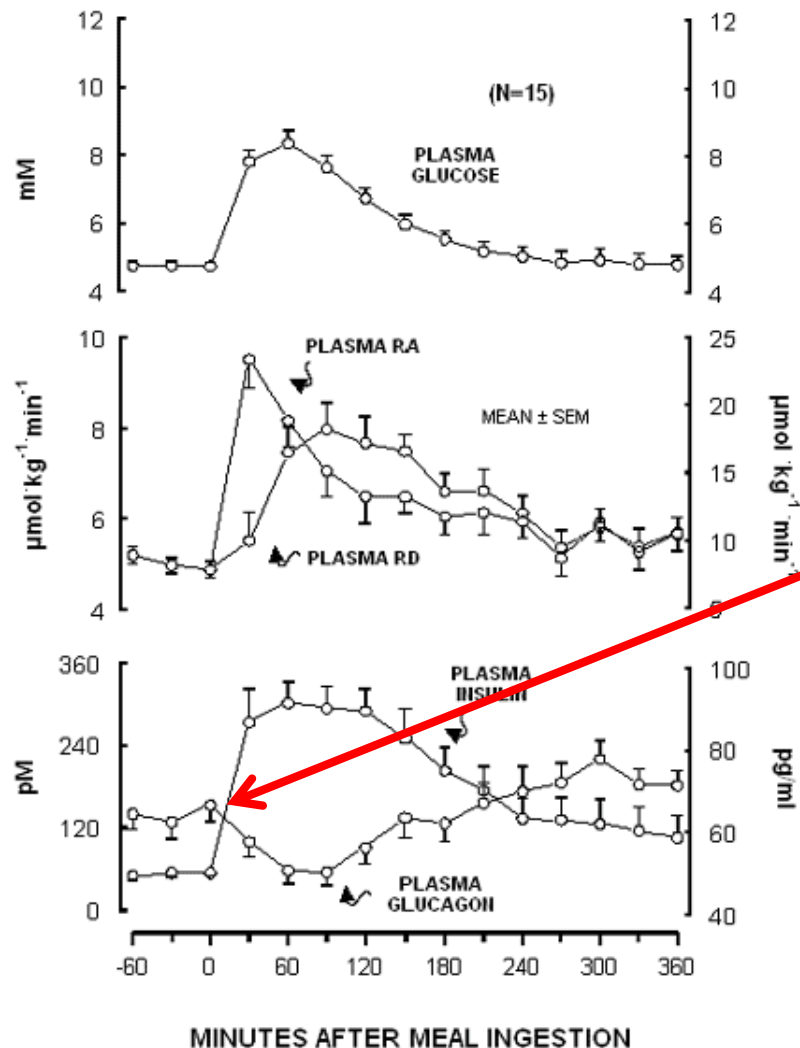


Regulacija glikemije postprandijalno: fiziologija

U postprandijalnom periodu količina glikoze u krvi zavisi od:

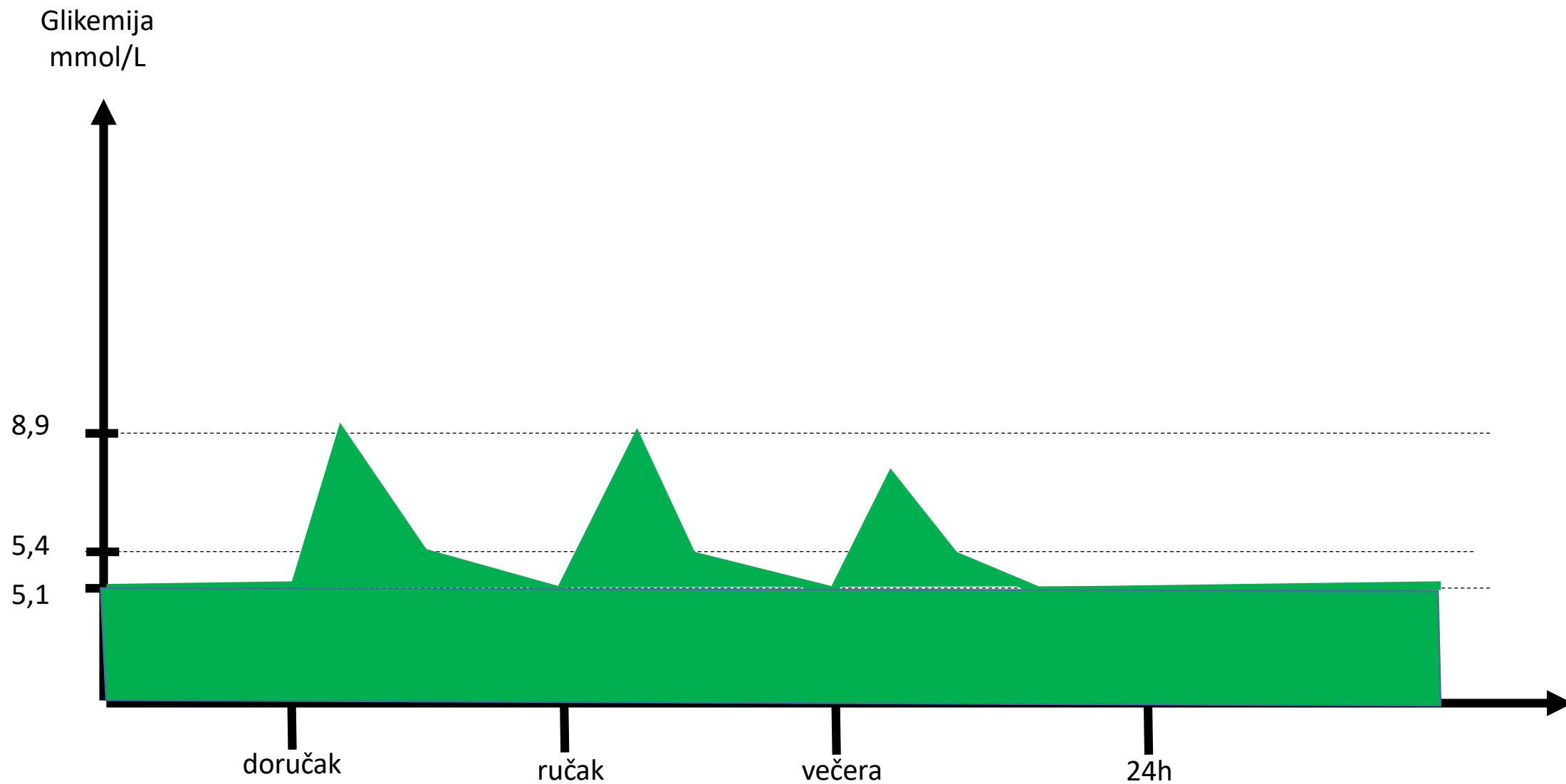
- Brzine ulaska glikoze **iz digestivnog sistema** (apsorpcija) – ona je i do 2 puta veća od brzine endogene produkcije (zavisno od sastava obroka)
- Endogenog oslobađanja glikoze **iz jetre i bubrega** (u celini se smanjuje za 70%):
 - Supresija oslobađanja glikoze iz jetre za 80% (smanjenje glikogenolize za 90%)
 - Porast oslobađanja glikoze iz bubrega (u ovom periodu veća je nego u jetri)
 - Porast utilizacije glikoze u jetri, mišićima i masnom tkivu

Regulacija glikemije postprandijalno: fiziologija



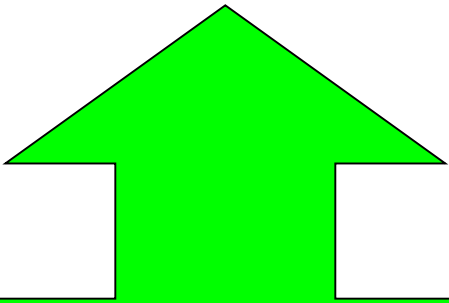
- Uzimanje hrane brzo dovodi do porasta sekrecije insulina i smanjenja sekrecije glukagona (cefalična faza).
- Porast sekrecije insulina nastupa **PRE** nego što počinje da raste glikemija u arterijskoj krvi (zahvaljujući inkretinima).
- Ovaj **rani porast insulina** omogućava:
 - Pojačanu utilizaciju egzogene glikoze
 - Smanjenu endogenu produkciju glikoze
 - Smanjenu potrošnju insulina

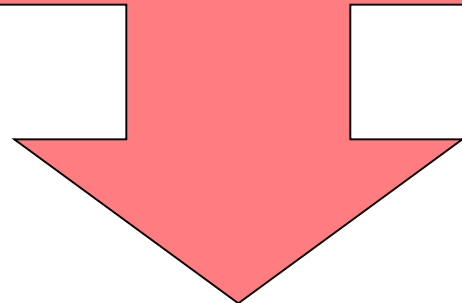
Fiziološka glikoregulacija





HOMEOSTAZA GLIKOZE U KRVU

- 
- apsorpcija glikoze iz hrane
 - glikoneogeneza u jetri
 - glikogenoliza u jetri

- 
- potrošnja glikoze u tkivima
 - potrošnja glikoze u mišićima
 - sinteza glikogena
 - konverzija glikoze u masti



ORGANI UKLJUČENI U HOMEOSTAZU GLIKOZE

- JETRA
- ENDOKRINI SISTEM
 - PANKREAS i GIT: insulin, glukagon, amilin, GLP-1
 - ADENOHIPOFIZA: STH, ACTH
 - TIROIDEA: T3 i T4
 - KORA I SRŽ NADBUBREGA: A, NA i GK
- AUTONOMNI NERVNI SISTEM
- ADIPOCITI
- MIŠIĆNO TKIVO

GLIKOREGULACIJA I HORMONI



SMANJUJU GLIKEMIJU

- Insulin
- Amilin
- GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)
- GIP (Gastric inhibitory peptide ili Glucose-dependent insulinitropic peptide)

POVEĆAVAJU GLIKEMIJU

- Glukagon
- Kortizol, ACTH
- Kateholamini
- Hormon rastenja (STH, HGH)
- T3 i T4
- HPL

INSULIN



SINTEZA

- Kratki krak 11 hromozoma:
Prepropinsulin koji se procesira do insulina
- U granulama beta-ćelija:
 - Ekvimolekulska smeša insulin i C-peptid (90-97%), proinsulin (3-10%)
 - Molekule insulina imaju tendenciju da formiraju dimere, a u prisustvu jona Zn^{++} heksamere.

SEKRECIJA

- Stimulusi: nutritivni (glukoza, AK, masne kiseline), hormoni (GLP-1), nervni (n.vagus).
- Glu preko GLUT2 ulazi u beta-ćelije, fosforiliše (glukokinaza) i ulazi u metabolizam do ATP-a, on zatvara ATP-senzitivne K^{+} kanale i omogućava aktivaciju voltažnih Ca^{++} kanala.
- Insulin se sekretuje u 2 faze:
 - I faza (traje oko 10min), oslobađa preformirani insulin
 - II faza (traje 2-3h), oslobađa novosintetisani insulin



Glavna dejstva insulina

Brza dejstva (sekunde)

- Porast transporta glikoze, amino kiseline i jona K^+ u insulin-senzitivne ćelije

Intermedijalna dejstva (minuti)

- Stimulacija sinteze proteina
- Inhibicija degradacije proteina
- Aktivacija glikolitičkih enzima i glikogen sintetaze
- Inhibicija fosforilaze i enzima glukoneogeneze

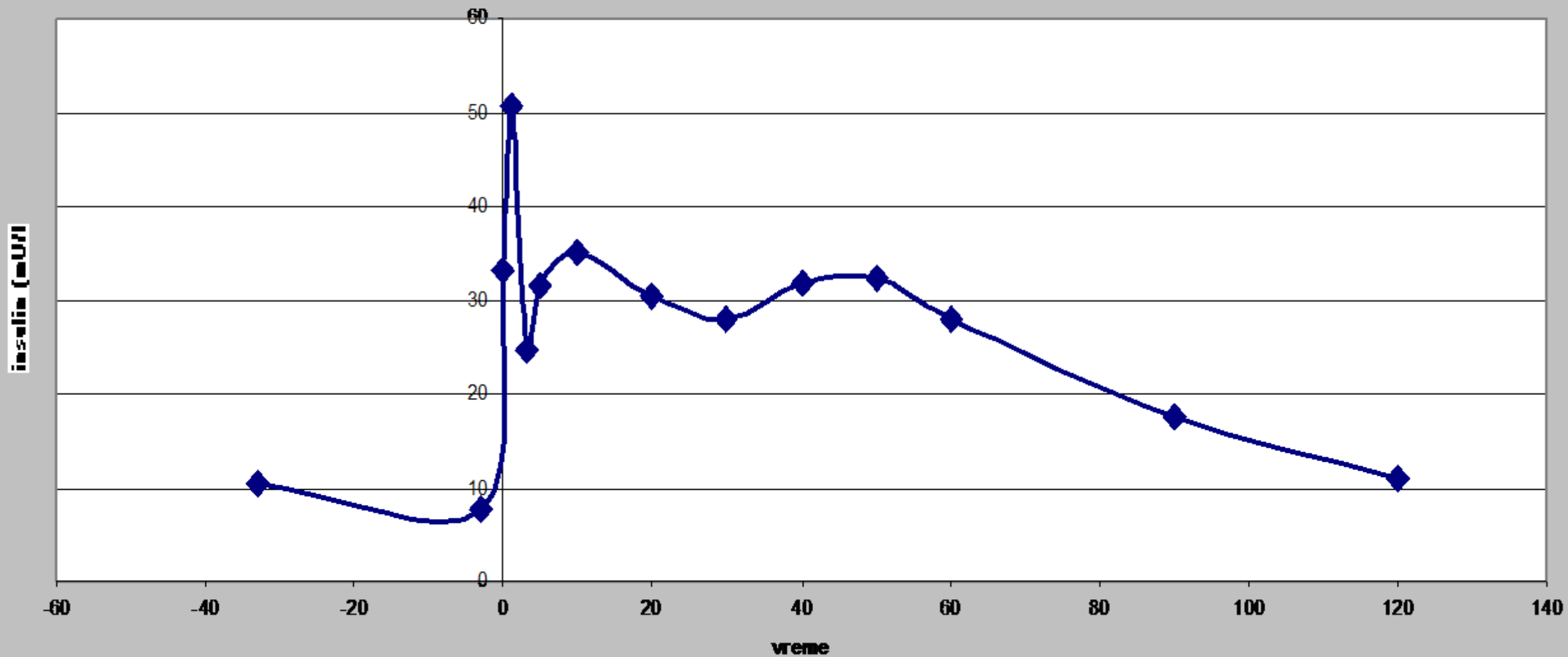
Odložena dejstva (sati)

- Porast mRNA za lipolitičke i druge enzime

IVGTT KRETANJE INSULINEMIJE

ime i prezime: T.M.

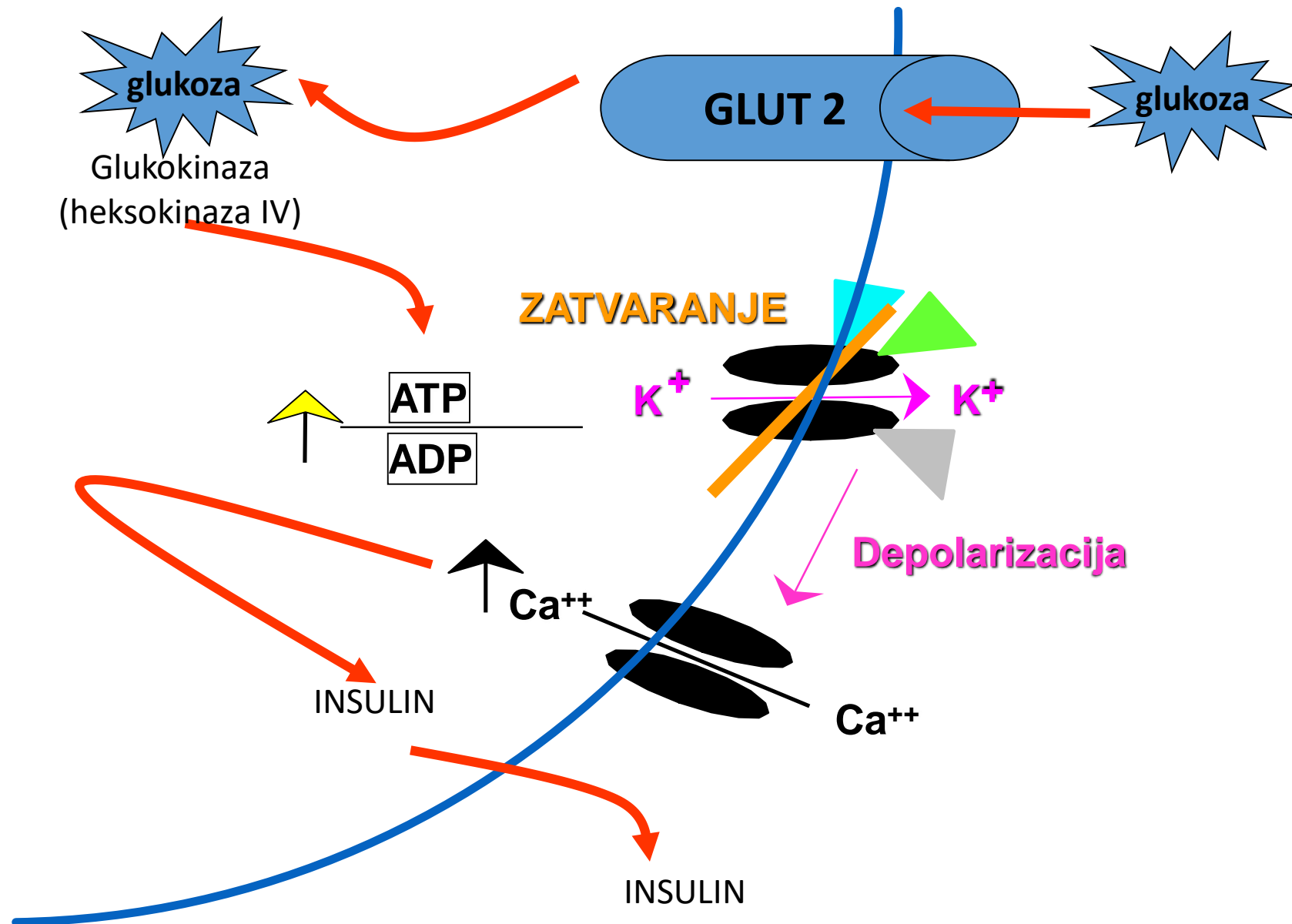
datum: 07.11.2003.





Sekrecija insulina

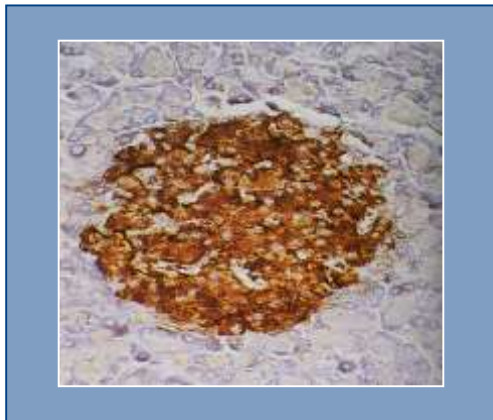
Beta
ćelija



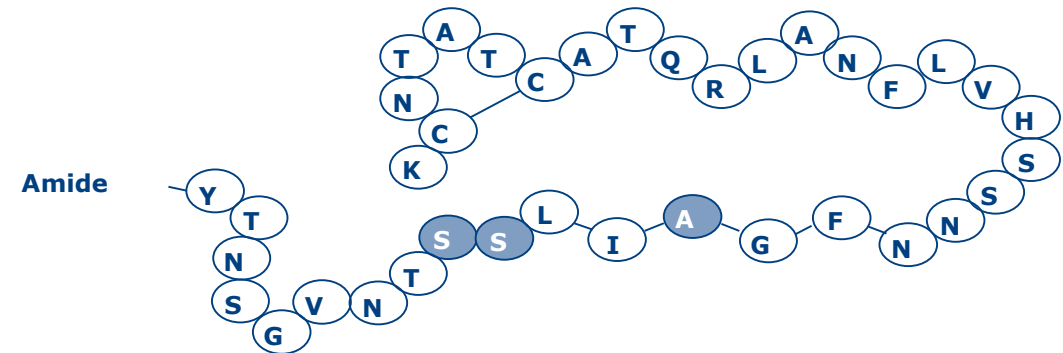
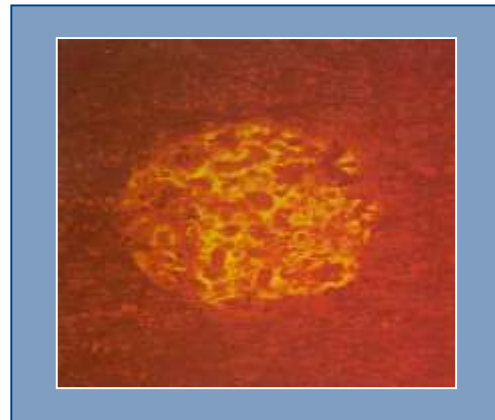
Insulin i Amilin

- Amilin
 - Otkriven 1987
 - Peptid od 37 amino-kiselina
 - Ko-lociran i ko-sekretuje sa sa insulinom iz pankreasnih β -ćelija

Amylin

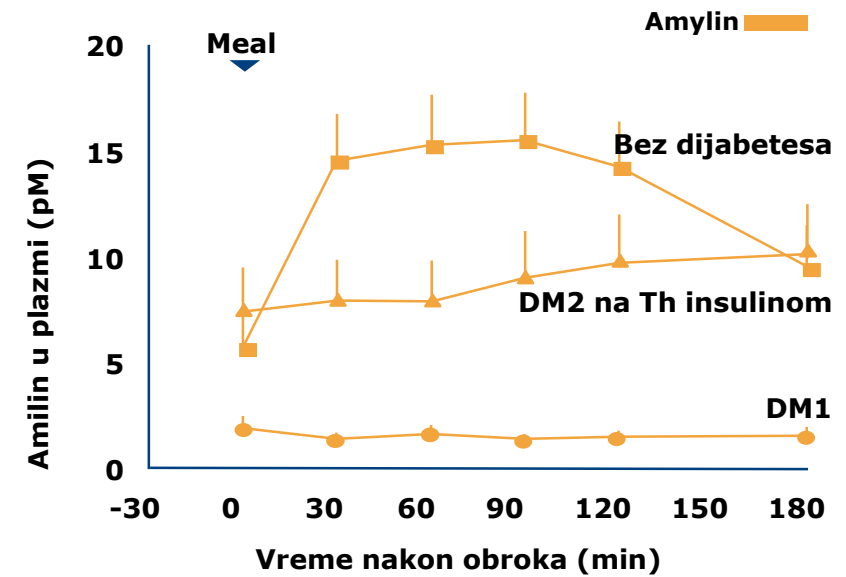
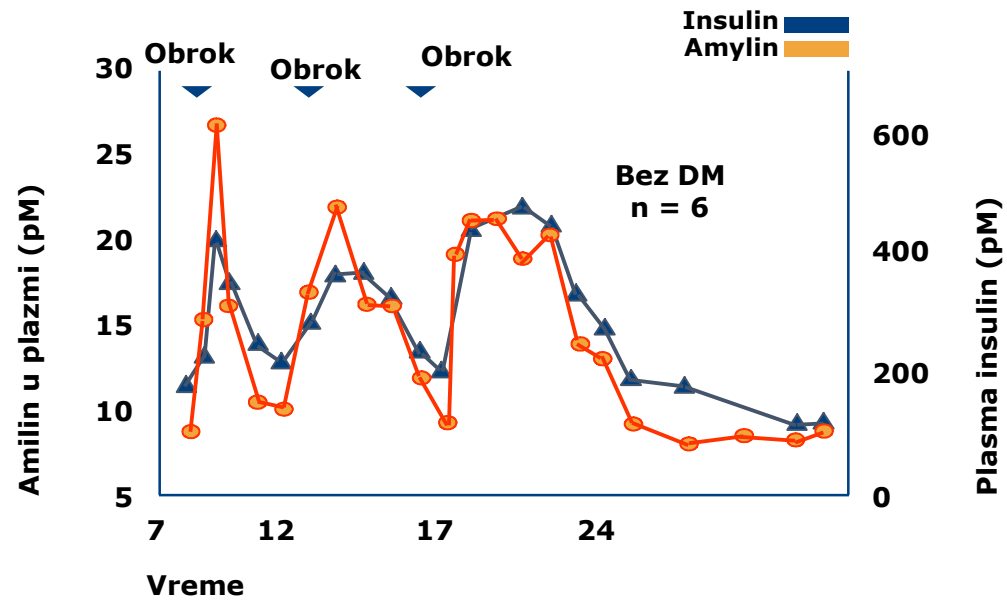


Insulin

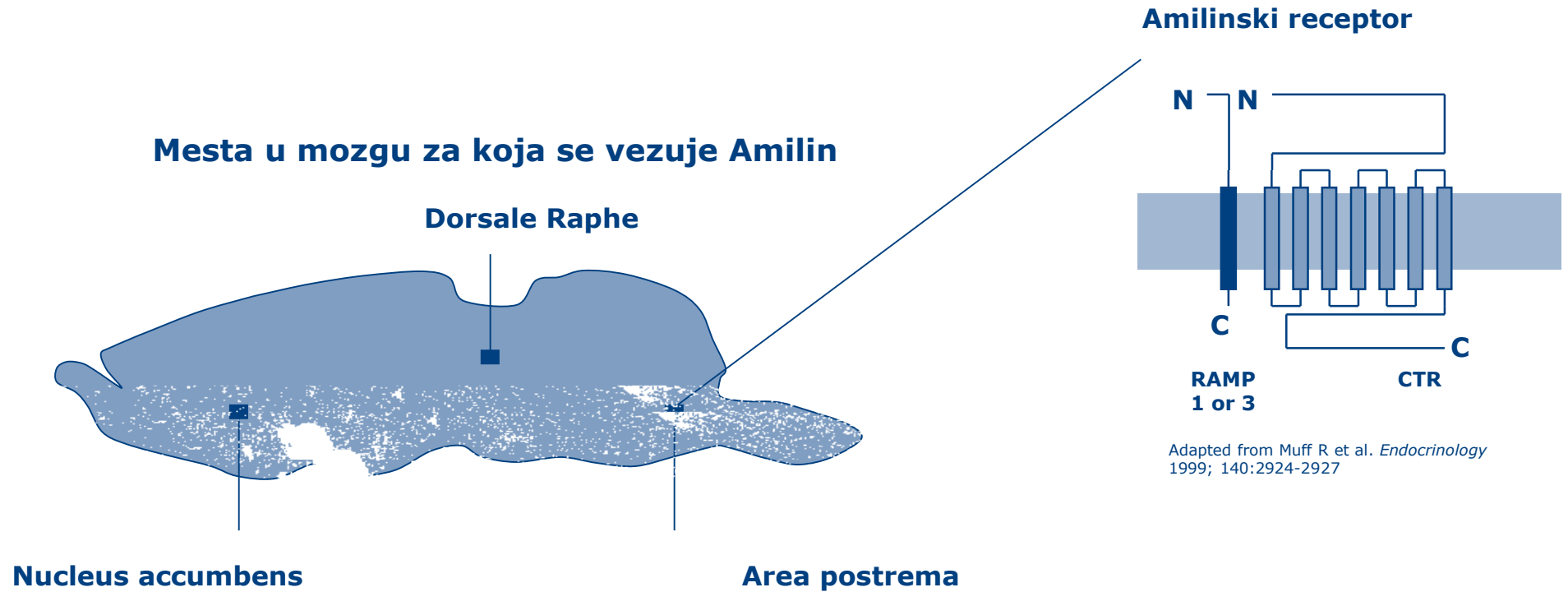


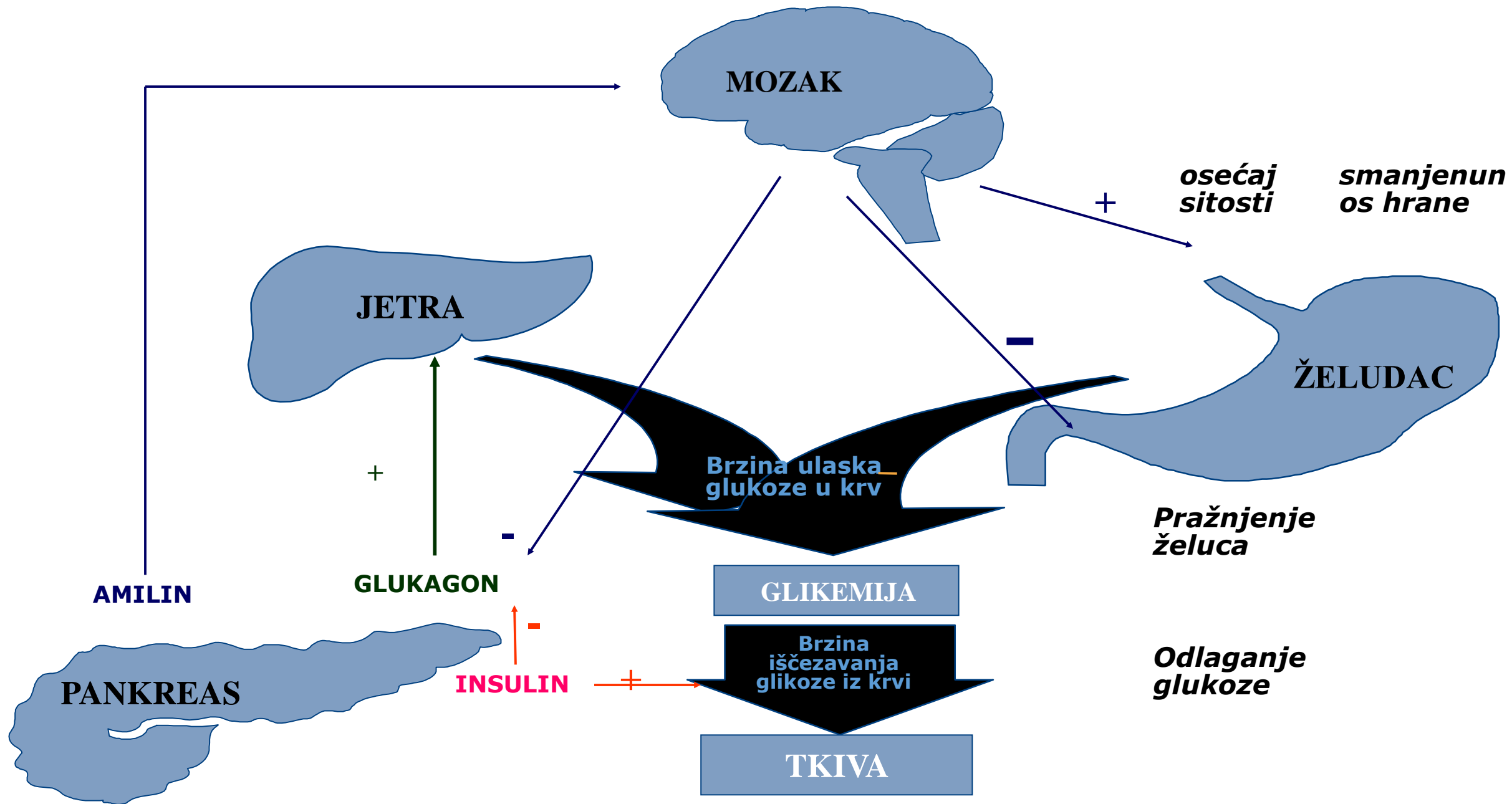


Amilin: ko-sekrecija sa insulinom

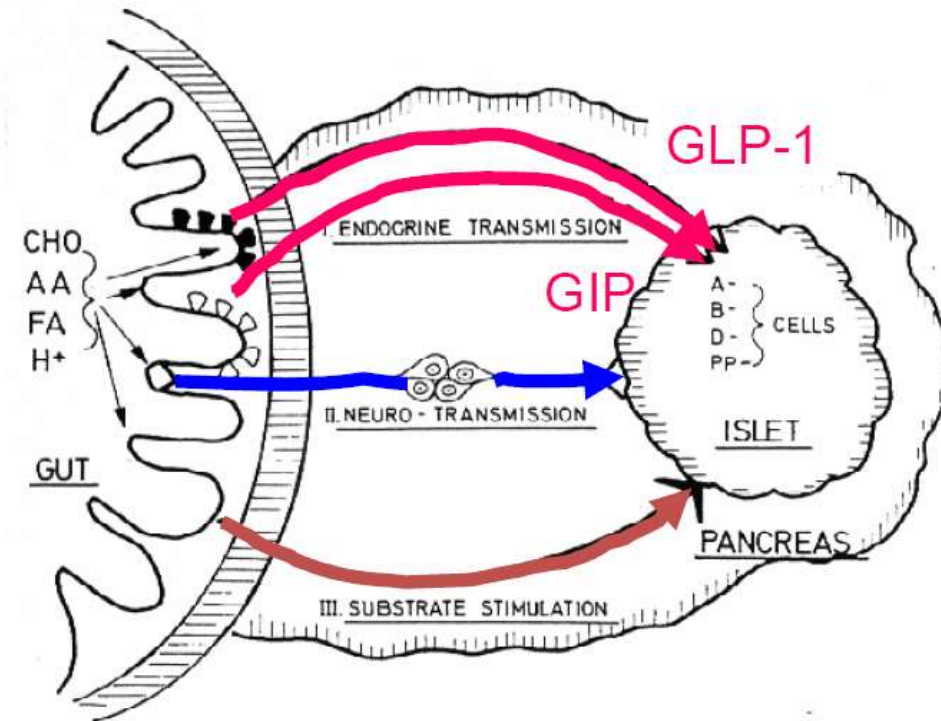


Amilin: Neuroendokrini Hormon





The Entero-insular Axis





Glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1)

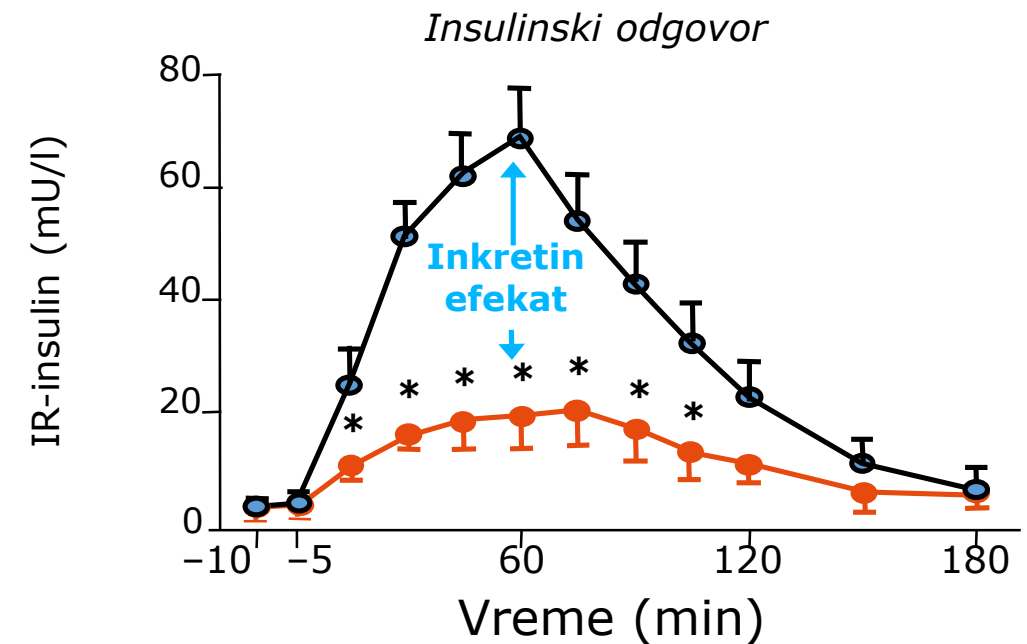
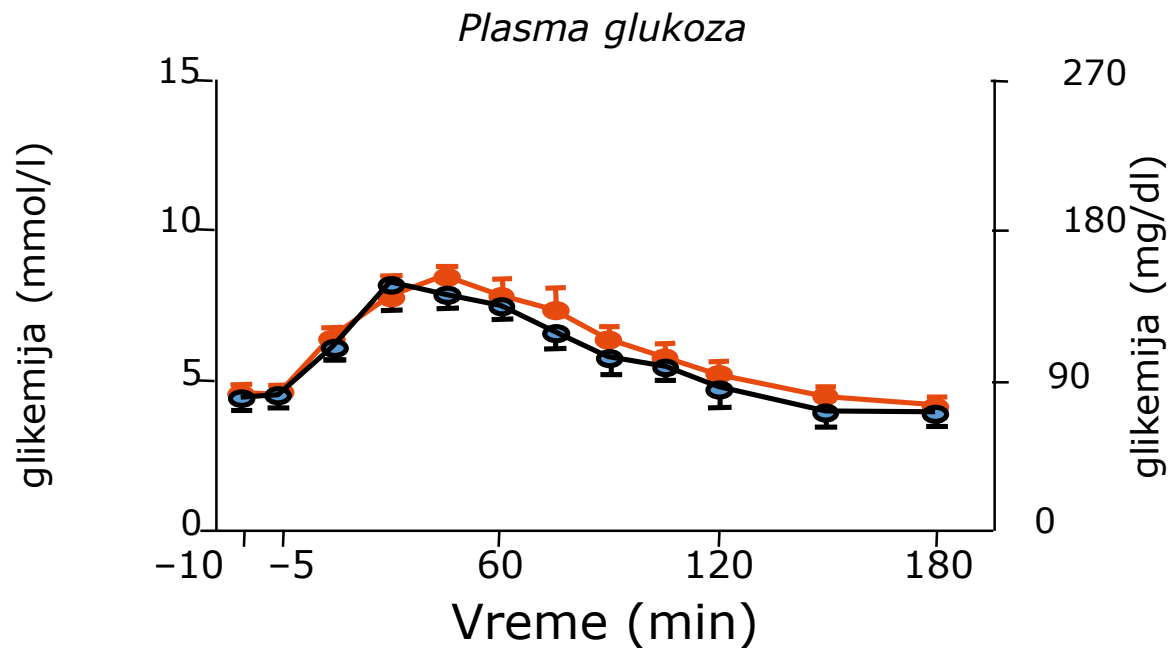
GLP-1

- otkriven in 1978
- Sekretuje se iz L-ćelija tankog creva
- “Inkretinski efekti” plus dodatni efekti na smanjenje glikemija
 - Povećava od glukoze zavisnu sekreciju insulina i amilina
 - Smanjuje neadekvatno lučenje glukagona
 - Reguliše pražnjenje želuca
 - Smanjuje unos hrane i povećava sitost
 - “Antiapoptotički efekti na beta ćelije”

Inkretinski efekat

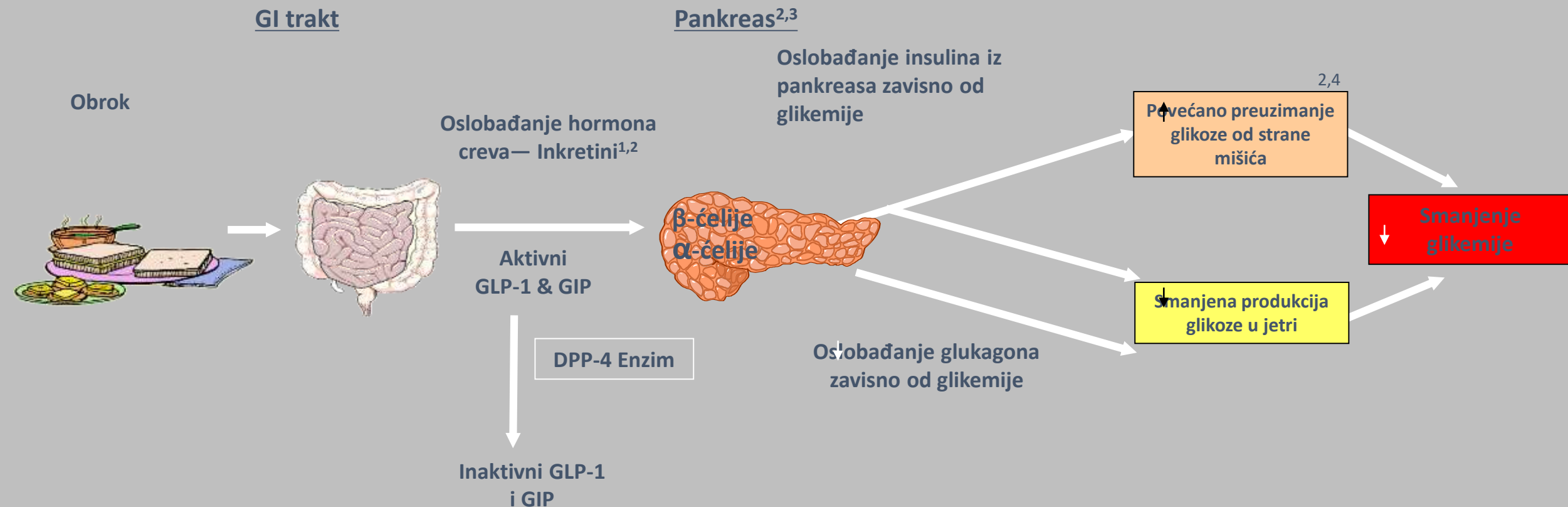
● Oralno opterećenje glikozom (50 g/400 ml)

● Izoglikemijska infuzija glikoze



- Insulinski odgovor je veći nakon oralnog opterećenja glikozom, nego nakon i.v. Primene glikoze, uprkos tome što su vrednosti glikemije u plazmi slične

Enteropankreasna osovina: Inkretinski koncept



- Aktivni inkretini fiziološki regulišu glikemiju modulirajući sekreciju insulina zavisno od glikemije
- GLP-1 takođe modulira sekreciju glukagona zavisno od glikemije

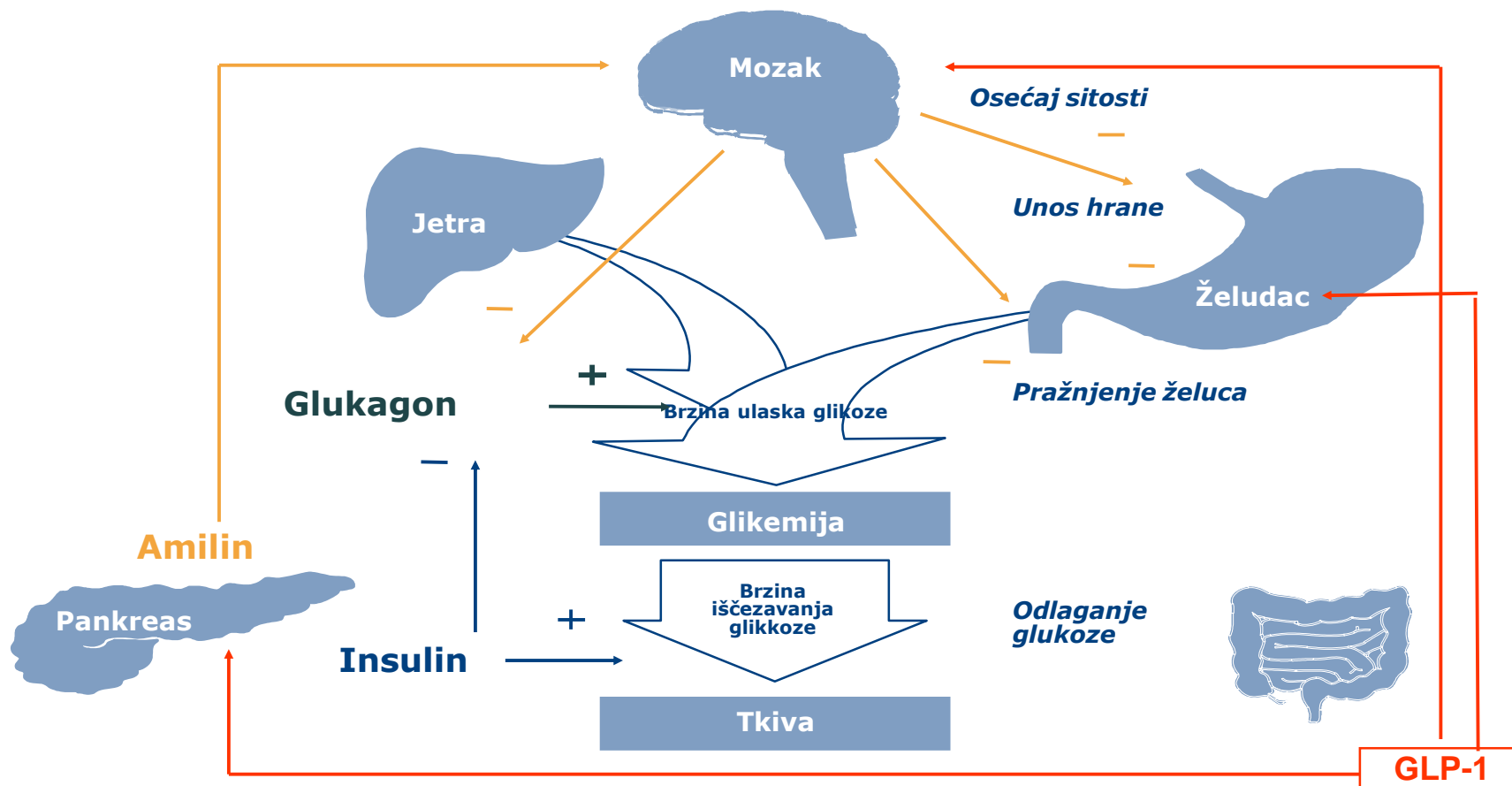
1. Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20:876–913.

2. Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;2:365–372.

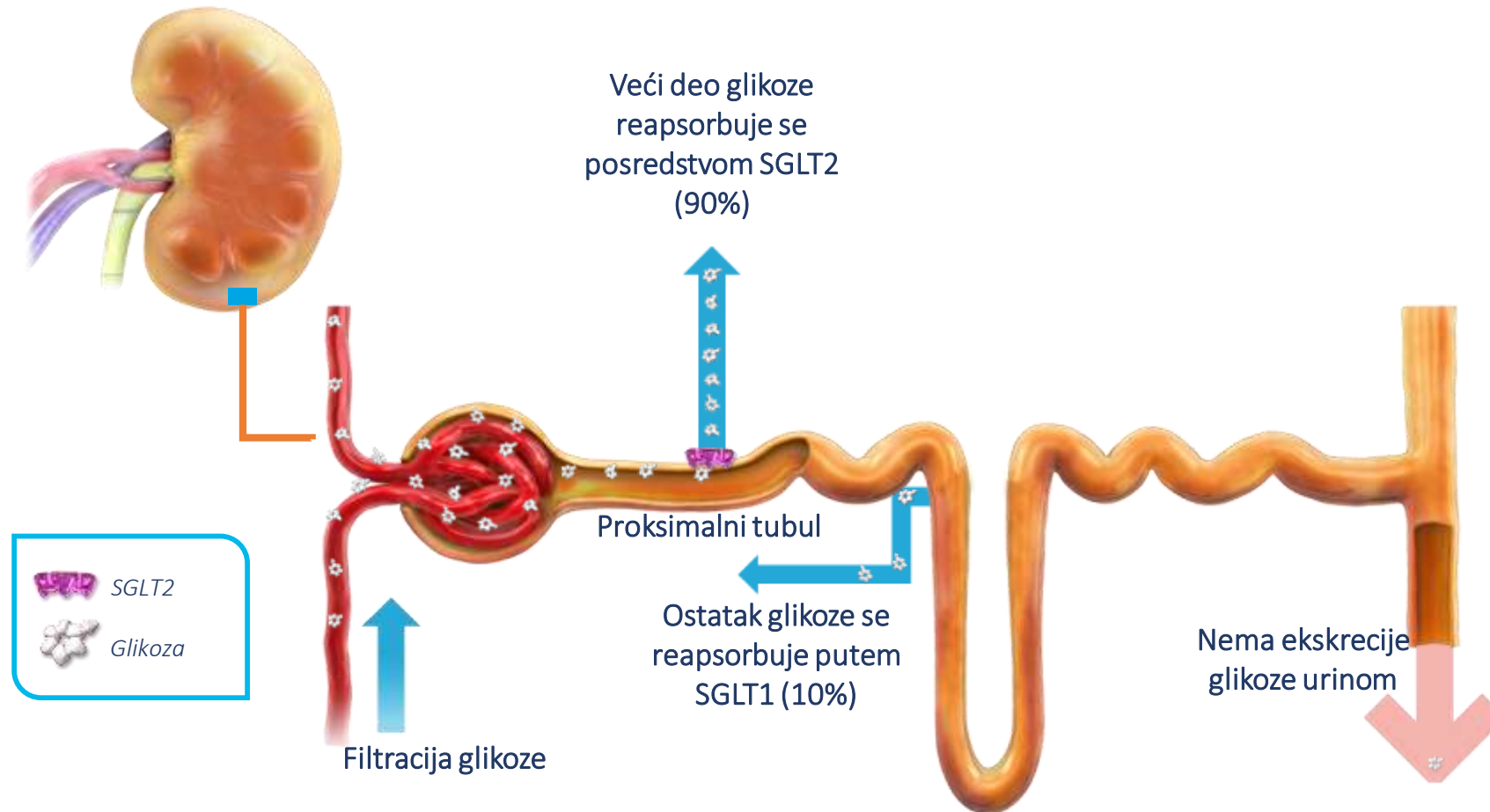
3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929–2940.

4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430–441.

Multihormonalna regulacija: homeostaze glikoze



Normalni put glikoze u bubegu¹⁻³



SGLT, natrijum-glikoza ko-transporter.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18;
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJENIH HIDRATA



- POREMEĆAJI APSORPCIJE UGLJENIH HIDRATA
- GLIKOGENOZE
- POREMEĆAJI METABOLIZMA GLIKOZE
 - hiperglikemije
 - hipoglikemije
- POREMEĆAJI METABOLIZMA DRUGIH UGLJENIH HIDRATA (nedijabetesne meliturijske)



UROĐENI

Tip	Vrsta poremećaja	Posledice
Malasporpcija glukoze i galaktoze	◆ nedostatk nosača (smanjen aktivni transport)	◆ fermentacija ugljenih hidrata u gastrointestinalnom traktu
Malapsorpcija laktoze	◆ apsorpcija samo pasivnom difuzijom	◆ fermentacijom ugljenih hidrata stvaraju se mlečna kiselina i CO ₂
Malapsorpcija saharoze	◆ nedotatak laktaze (2 tipa)	◆ pojačana peristaltika i sluz, eksplozivna dijareja
	◆ neostatak saharaze	◆ malapsorpcija glukoze može biti povezana i sa renalnom glikozurijom
Malapsorpcija saharaze i izomaltaze	◆ neostatak saharaze i izomaltaze	

STEČENI

Sekundarna malapsorpcija laktoze	◆ deficit laktaze	◆ usled nemogućnosti digestije i apsorpcije laktoze i saharoze dolazi do njihove fermentacije
Sekundarna malapsorpcija disaharida	◆ deficit disaharidaza	◆ patofiziološke posledice su slične onima u naslednim poremećajima
	◆ celijakija, Whippel-ova bolest, limfomi gastrointestinalnog trakta, mukoviscidoza, nebakterijske infekcije u dece	



Podela hiperglikemija



STATUS TOLERANCIJE GLUKOZE

- **NORMALNA TOLERANCIJA GLUKOZE** – „normoglikemija“
- **POREMEĆEN METABOLIZAM GLUKOZE** –“disglikemije“
 - **PREDIJABETES** –“Intermedijalna hiperglikemija“
 - **DIABETES MELLITUS**

ADA, Diabetes Care 2014

WHO, Definition and diagnosis of diabetes mellitus
and intermediate hyperglycemia, 2006



POREMEĆAJI METABOLIZMA GLIKOZE: „disglikemije“

- **PREDIABETES** –“Intermedijalna hiperglikemija“
 - **Povišena glikemija naštinu** (engl. Impaired Fasting Glucose – IFG) (rizik konverzije u DM je **4,7** puta veći)
 - **Intolerancija glikoze** (Impaired Glucose Tolerance – IGT) (rizik konverzije u DM je **6** puta veći)
 - **Poremećena homeostaza glikoze** (Impaired Glucose Homeostasis – IGH) stanje kada postoji IFG+IGT (rizik konverzije u DM je **12** puta veći)
- **DIABETES MELLITUS**

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

Soderberg S et al. Journal of Internal Medicine 2004

WHO, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006



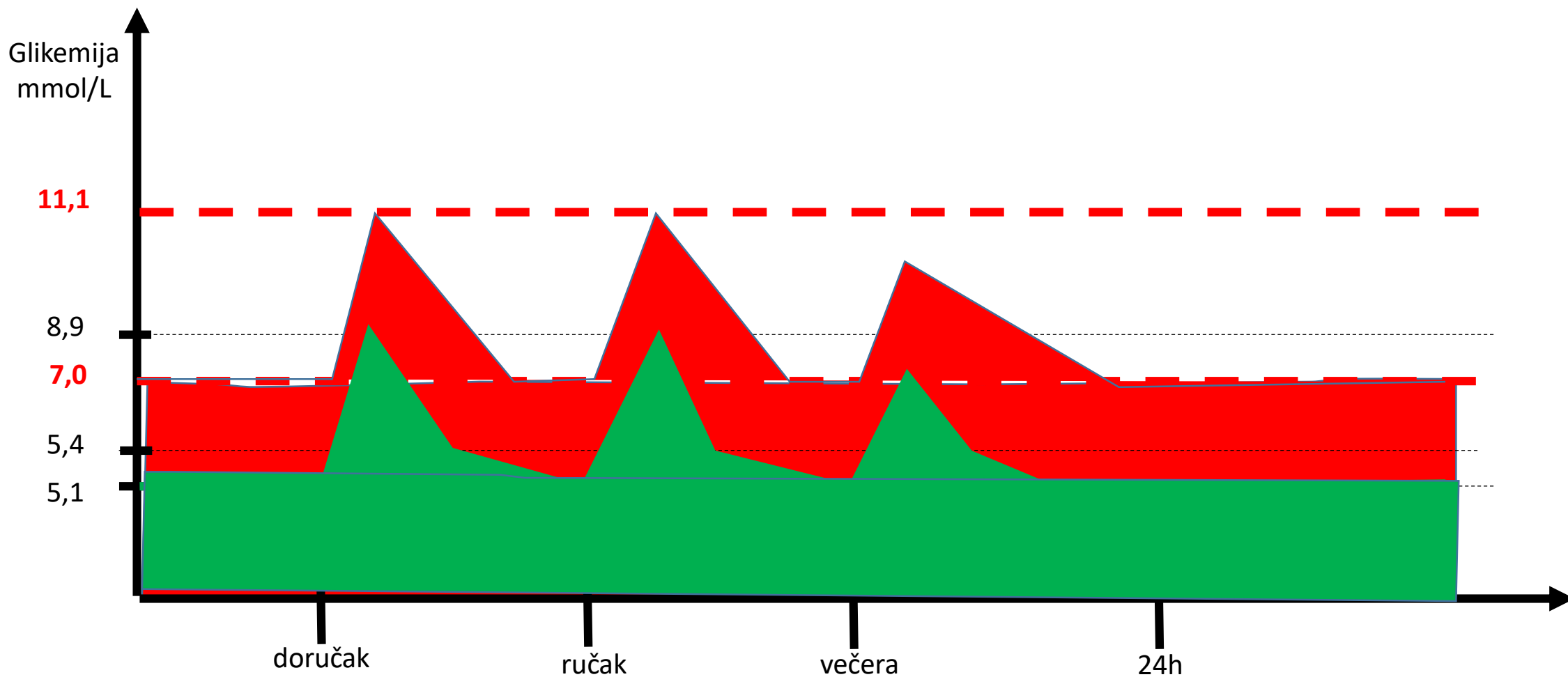
DEFINICIJA DIABETES MELLITUS-a

Diabetes mellitus je stanje hronične hiperglikemije (ali i poremećja metabolizma drugih ugljenih hidrata, masti i proteina), koje nastaje kao posledica apsolutnog i/ili relativnog nedostatka insulina ili nedostatka dejstva insulina.

U kasnijem toku bolesti mogu se pojaviti komplikacije na malim krvnim sudovima (mikroangiopatije) i velikim krvnim sudovima (makroangiopatije).

WHO, Definition an diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006

Glikoregulacija u trenutku kada su zadovoljeni kriterijumi za diabetes
(FBG \geq 7mM; PPG \geq 11,1mM; HbA1c \geq 6,5%)





Hiperglikemija

- Hiperglikemija naštinu (posle perioda neuzimanja hrane od 12-16h – minimalno 8h)
 - Smanjena periferna potrošnja glikoze insulin zavisnim mehanizmima
 - Povećana proizvodnja i otpuštanje glikoze u krvotok (iz jetre i bubrega)
- Hiperglikemija postprandijalno (nakon obroka)
 - Izrazitiji porast i produženo trajanje postprandijalne glikemije u odnosu na zdrave
 - Smanjeno rano oslobađanje insulina i porast sekrecije glukagona
 - Povećana produkcija glikoze
 - Egzogeni (smanjeno preuzimanje apsorbirane glikoze u jetri)
 - Endogeni (povećana glukoneogeneza u jetri i bubrezima i glikogenoliza u jetri)
- Ista količina glikoze se odlaže u perifernim tkivima i kod zdravih i obolelih od DM (mass efekat hiperglikemije), ali abnormalni su putevi utilizacije (smanjena oksidacija, povećana neoksidativna glikoliza i hepatični ciklus glikogena, smanjeno preuzimanje mišića i povećani ulazak u ostala tkiva – bubreg).

Woerle HJ et al., Diabetes, 2004

Wolfe R et al., Circ Shock, 1982

Mitrakou A et al., Diabetes, 1990

Mezger C et al., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004



- Neravnoteža insulin-glukagon dovodi do bazalne hiperglikemije.
- Apsolutni deficit koncentracije ili aktivnosti insulina dovodi do postprandijalnih hiperglikemija.



DEFINICIJA DIJABETESA

BIOLOŠKA
DEFINICIJA
DIJABETESA

=

BIOHEMIJSKA
DEFINICIJA
DIJABETESA
(hronična
hiperglikemija)



Definicija „normoglikemije“

- ADA 2003: glikemija našte $\leq 5,5\text{mM}$, glikemija u 120min OGTT-a manja od $7,8\text{mM}$.
- WHO 1999: glikemija našte $\leq 6,1\text{mM}$, glikemija u 120min OGTT-a manja od $7,8\text{mM}$.



Kriterijumi za dijagnozu predijabetesa

GLUKOZA U PLAZMI NAŠTINU: $5,6\text{mM} \leq \text{FPG} \leq 6,9\text{mM}$

ili

GLUKOZA U PLAZMI U 120min OGTT-a: $7,8\text{mM} \leq 2\text{hPG} \leq 11,0\text{mM}$

ili

HbA1c: $5.7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$

Rizik od razvoja dijabetesa je kontinualan: proteže se i ispod donje granice i disproportionalno raste kako se vrednost približava kraju gornje granice za predijabetes



Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa

- GLUKOZA U PLAZMI NAŠTINU (FPG) $\geq 7,0\text{Mm}$
ili
- GLUKOZA U PLAZMI U 120min OGTT-a (2hPG) $\geq 11,1\text{Mm}$
ili
- NASUMIČNA GLUKOZA U PLAZMI U BILO KOJE DOBA DANA $\geq 11,1\text{Mm}$
ili
- HbA1c $\geq 6,5\%$



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa glikemija naštinu

- Glukoza u plazmi naštinu (FPG) $\geq 7,0\text{mM}$
- „naštinu“ se definiše period od minimalno 8h bez kalorijskog unosa.
- treba je ponoviti u dva neuzastopna dana.
- Slaganje u dijagnozi između FPG i glikemije u 2h OGTT-a, kao i FPG i HbA1c je $<100\%$ (HbA1c otkriva za 1/3 manje pacijenata).

ADA, Diabetes Care 2019

Cowie CC et al. Diabetes Care 2010

Picon MI et al. Diabetes Care 2012



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa glikemija u 120 min OGTT-a

- Glukoza u plazmi u 120min OGTT-a (2hPG) $\geq 11,1\text{mM}$.
- OGTT se izvodi sa 75g anhidrida glukoze rastvorenog u 200ml vode, glikemija se određuje u $120 \pm 5\text{min}$.
- OGTT uspeva da detektuje 30% slučajeva DM koje nije moguće otkriti merenjem glikemije našte.
- OGTT je jedini način da se dijagnostikuju pacijenti sa IGT.
- OGTT je često neophodan da bi se potvrdila ili isključila abnormalnost tolerancije glukoze (posebno kod pacijenata sa IFG).



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa nasumična glikemija u toku dana

- Glukoza u plazmi u bilo koje doba dana $\geq 11,1 \text{ mM}$
- Kod pacijenata sa klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize
- Ako klinička dijagnoza nije jasna, potrebno je ponoviti dijagnostički test



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa

HbA1c

- $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$
- Test se mora obaviti u laboratoriji koristeći metode koje su sertifikovane od strane NGSP i standardizovane prema DCCT eseju
- Prednosti HbA1c: ne mora se raditi naštinu, veća preanalitička stabilnost, male varijacije od dana do dana, kao i tokom perioda stresa i bolesti
- Nedostaci HbA1c: veći troškovi, manja dostupnost, nedovoljna korelacija sa srednjom vrednošću glikemije kod nekih osoba (anemije, hemoglobinopatije, teške bolesti jetre i bubrega itd.).

International Expert Committee. Diabetes Care 2009

Ziener DC et al. Ann Intern Med 2010

ADA, Diabetes Care 2014

Kumar PR et al. J Clin Endocrinol Metab 2010

KLASIFIKACIJA DM (WHO, 1985)



I - Diabetes mellitus

1. Tip 1 = *Insulin zavisni* = *Juvenilni diabetes mellitus* (IZDM, IDDM)
2. Tip 2 = *Insulin nezavisni* = *Adultni diabetes mellitus* (INZDM, INDDM)
 - *NIDDM gojaznih osoba*
 - *NIDDM mršavih osoba* (engl. latent autoimmune diabetes in adults, LADA)
3. *Diabetes mellitus povezan sa malnutricijom* (MRDM)
 - *Diabetes mellitus fibrokalkuloznog pankreasa*
 - *Diabetes mellitus u proteinskoj deficijenciji*
4. *Drugi sekundarni ili asocirani fenomeni:*
 - bolesti pankreasa
 - indukovani infekcijama
 - endokrinopatije
 - indukovani lekovima ili hemijskim supstancama
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - poremećaji insulinskog receptora
 - genetski sindromi

II - Druge kategorije:

- *Smanjena tolerancija glikoze* = *Intolerantio glycosae* (engl. impaired glucose tolerance, IGT)
- *Gestacijski Diabetes mellitus* (GDM) - *Diabetes mellitus* u trudnoći

Podela dijabetesa



1. **Tip 1 dijabetesa** (uzrokovano autoimunskom destrukcijom β -ćelija, obično dovodi do apsolutnog nedostatka insulina)
2. **Tip 2 dijabetesa** (uzrokovano progresivnim gubitkom sekrecije insulina iz β -ćelija, često uz postojanje rezistencije na insulin)
3. **Gestacijski diabetes mellitus (GDM)** (dijabetes dijagnostikovano u II ili III trimestru trudnoće, pri čemu dijabetes nije postojao pre trudnoće)
4. **Specifični tipovi dijabetesa** uzrokovani drugim faktorima:
 - Monogenetski diabetesni sindromi (neonatalni ili MODY),
 - Bolesti egzokrinog pankreasa (cistična fibroza ili pancreatitis) i
 - Lekovima ili hemijskim supstancama indukovano dijabetes (GK, lečenje HIV/AIDS-a, nakon transplantacije organa itd.)



PODELA DIABETES MELLITUS-a NA OSNOVU FENOTIPSKE PREZENTACIJE

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - *Tip A - posredovan imunskim mehanizmima*
 - *Tip B - idiopatski*
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - *Gojaznih pacijenata*
 - *Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*

ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI DIABETES MELLITUS-a



- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA



MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - *Tip A - posredovan imunskim mehanizmima*
 - *Tip B - idiopatski*
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - *Gojaznih pacijenata*
 - *Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*

PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA



MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA



MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA

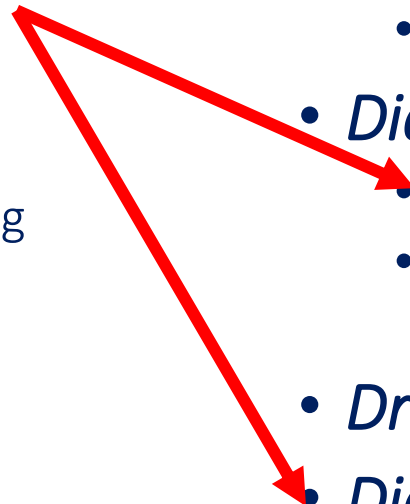


MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA

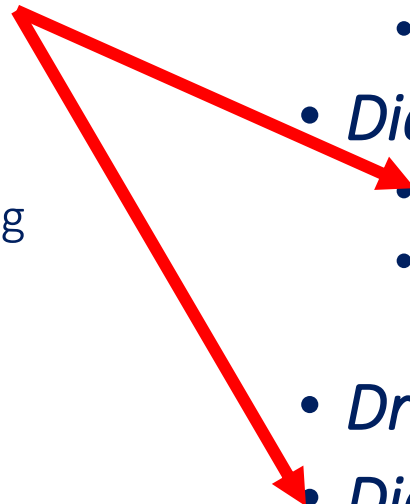


MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA

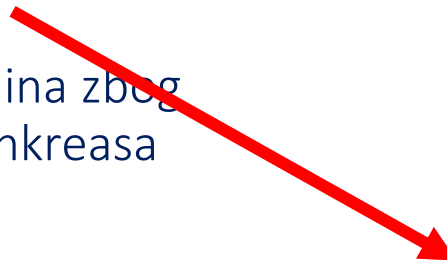


MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA



MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



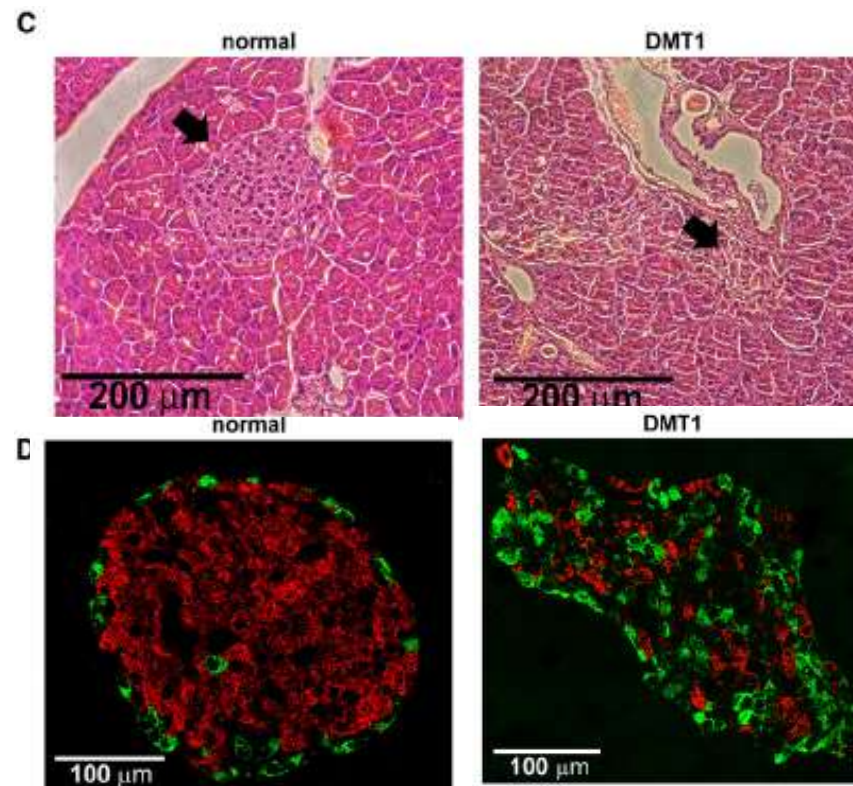


AUTOIMUNSKI INSULITIS: klinička prezentacija

- **Diabetes mellitus tip 1**
 - Mlađi od 35-40 god
 - Negativna porodična anamneza
 - Burno ispoljavanje (Dijabetesna ketoacidoza - DKA)
 - Doživotna zavisnost od insulina
 - Laboratorijski markeri:
 - Markeri autoimunskog procesa: AntiGAD Ab, AntiIA2 Ab
 - Deficit endogene sekrecije insulina: Glukagonski test
- **Diabetes mellitus tip 2 (negojaznih osoba, podtip LADA - Latent Autoimmune Diabetes in Adults):**
 - Stariji od 35-40 godina
 - Obično nisu gojazni
 - Negativna porodična anamneza
 - Rani neuspeh terapije OA i brz razvoj insulinske zavisnosti
 - 5-10% svih obolelih od DM2

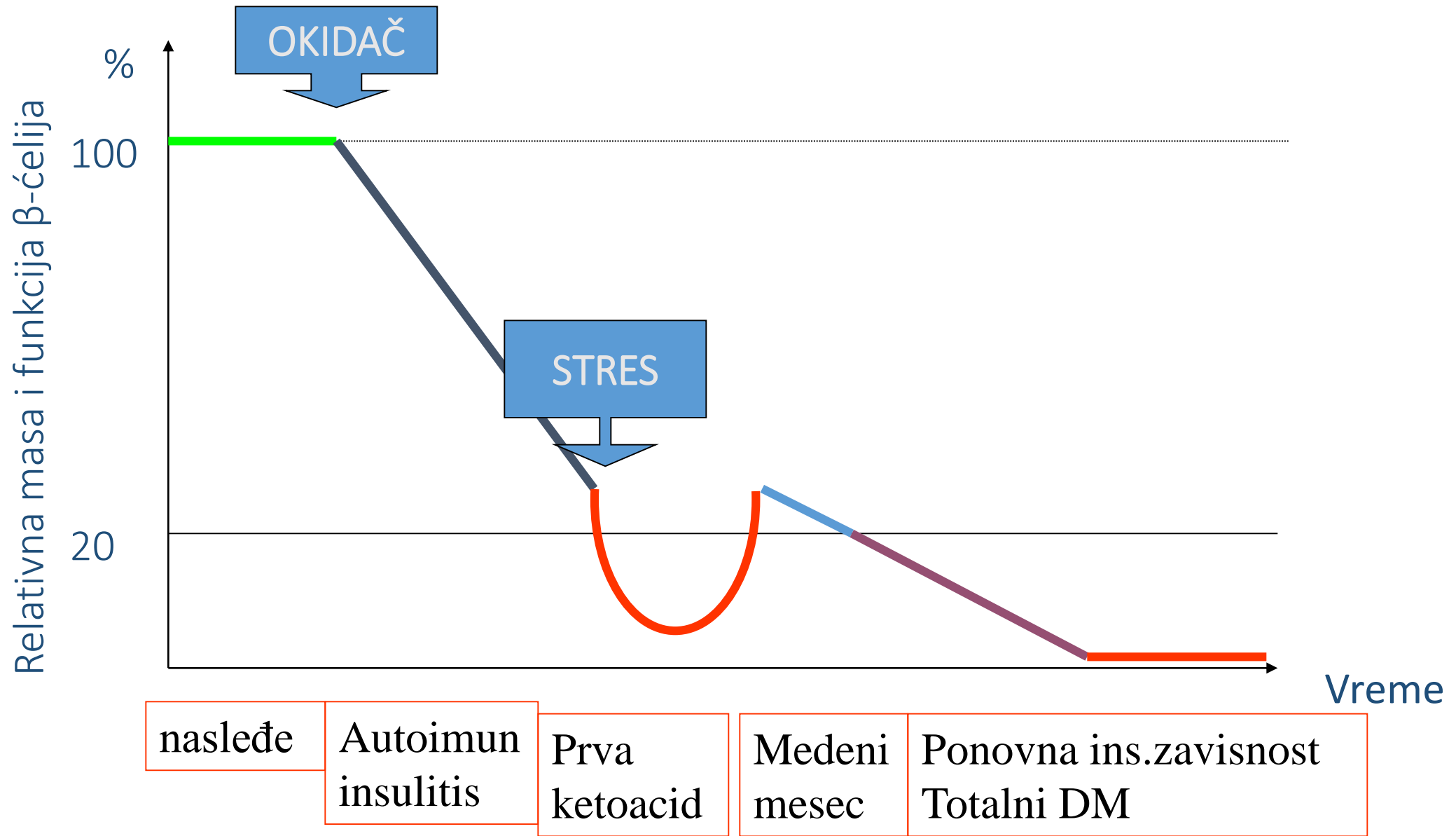
OSNOVNE KARAKTERISTIKE DM tip 1

- Patofiziološka osnova DM tip 1: autoimunskim mehanizmima posredovana destrukcija beta ćelija ostrvaca pankreasa (autoimunski insulitis)





AUTOIMUNSKI INSULITIS: tok





SINDROM REZISTENCIJE NA INSULIN

- Diabetes mellitus tip 2 – “gojaznih” (Metabolički sindrom X)
 - 85-90% svih obolelih od dijabetesa
 - Ispoljava se obično posle 35 godine života
 - Počinje neprimetno (dug asimptomatski period)
 - Ne zahteva primenu insulina (bar ne na početku bolesti)
 - Obično pozitivna porodična anamneza
 - Centralni tip gojaznosti

Diabetesity

(Diabetes + Obesity)

Diabetes + Gojaznost

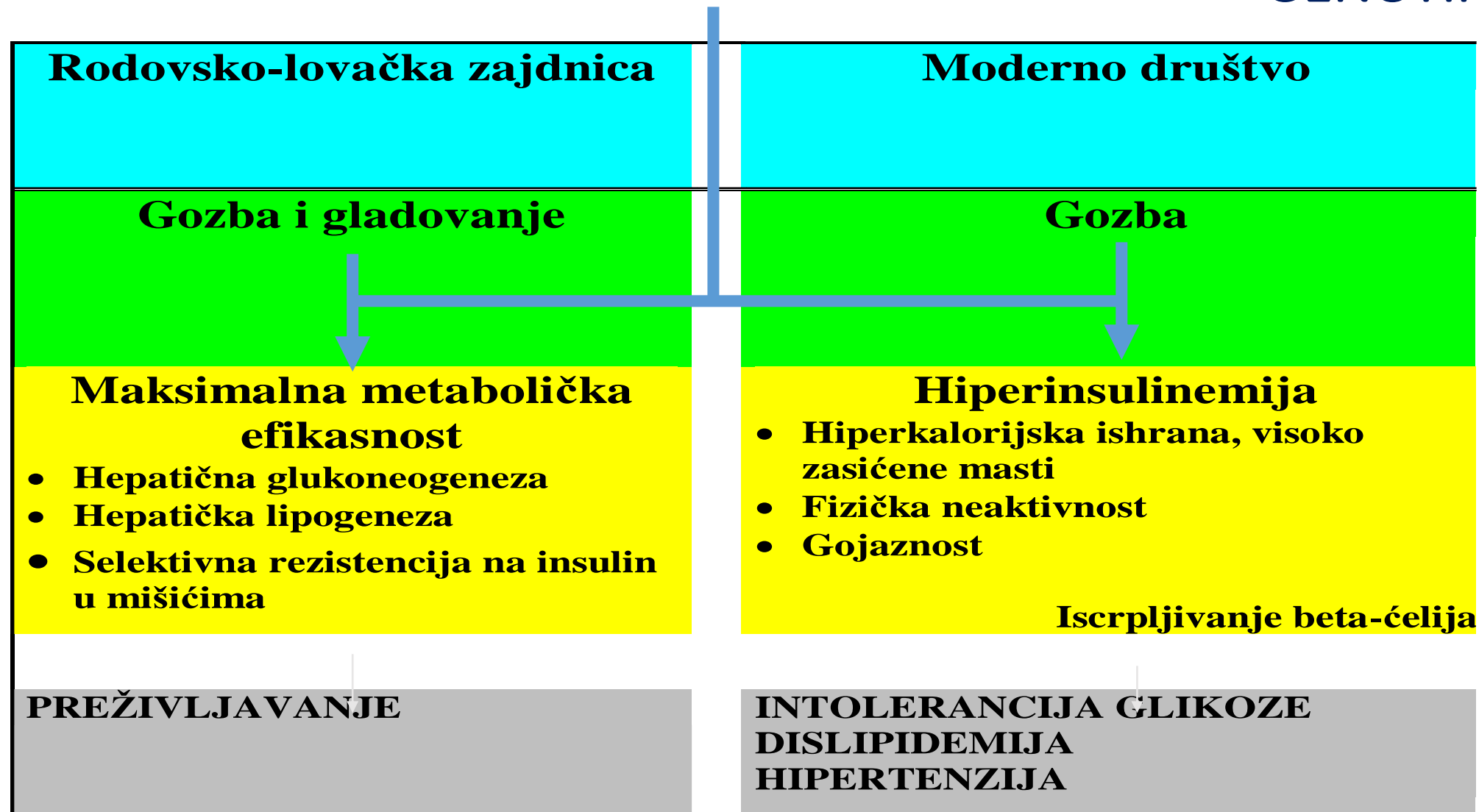
Dr Phillips:

“epidemija koja se očekuje početkom 21. veka”

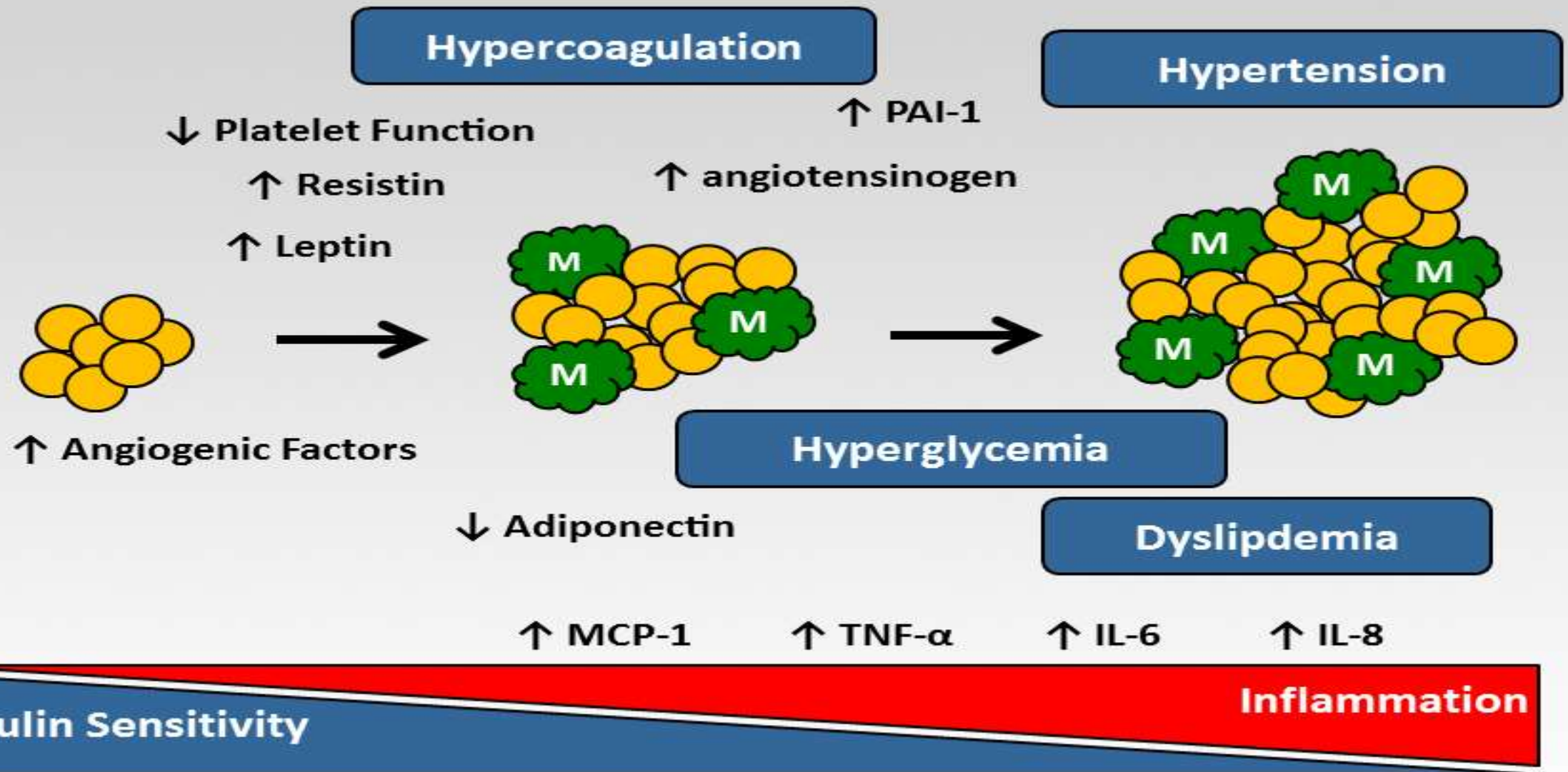
—*"Aussie men mostly fat," The Advertiser, February 8, 2002*

REZISTENCIJA NA INSULIN

“ŠTEDLJIVI”
GENOTIP



Obesity, Insulin Resistance, and Inflammation

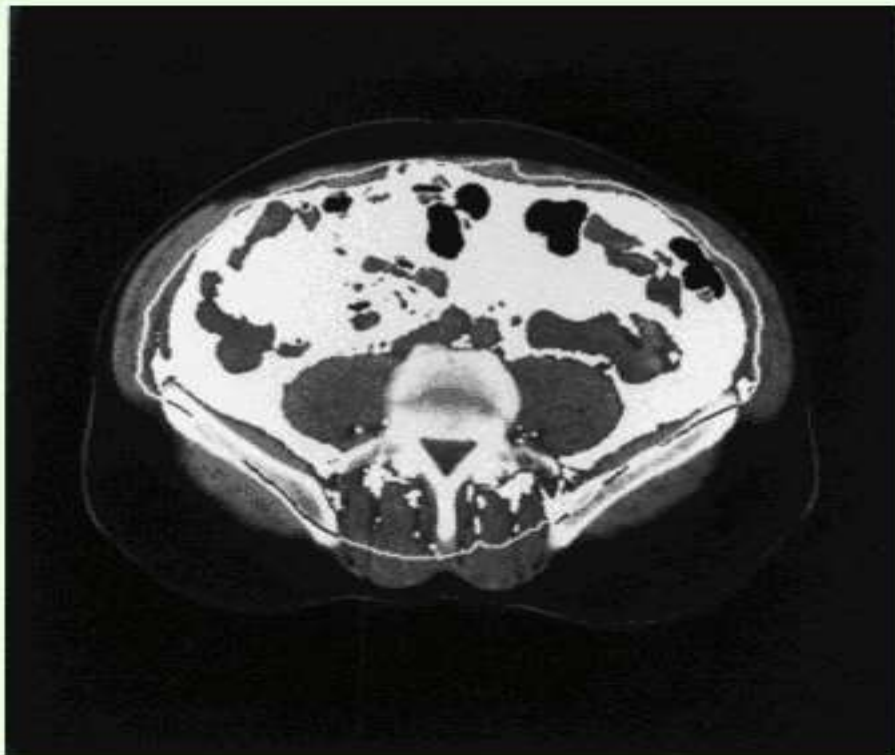


M = macrophage

SETITE SE PRETHODNOG PREDAVANJA!

ŠTA JE CENTRALNI TIP GOJAZNOSTI?

NAPRED

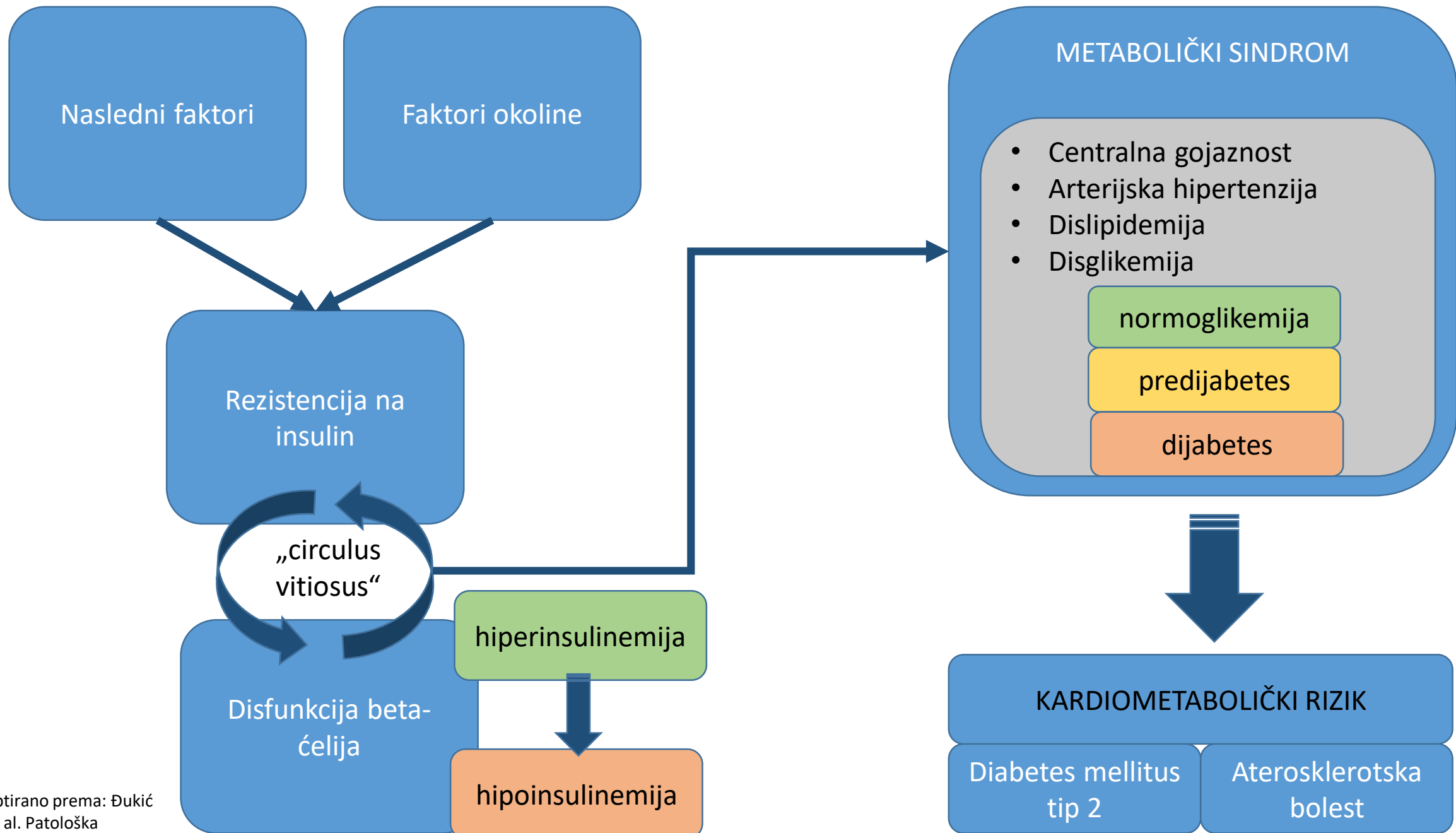


NAZAD



Rodin-ov "Balzac"





International Diabetes Federation (IDF) 2005



Centralna gojaznost

Obim struka – etnička specifičnost (Evropljani):

Muškarci ≥ 94 cm; Žene >80 cm

plus bilo koja 2 od sledecih poremećaja:

**Povišeni
trigliceridi**

≥ 1.7 mmol/L

Ili pacijent se leči od hiperlipidemije

**Smanjen HDL
holesterol**

< 1.03 mmol/L kod muškaraca

< 1.29 mmol/L kod žena

Ili se pacijent leči od hiperlipidemije

**Povišen krvni
pritisak**

Sistolini : ≥ 130 mmHg ili

Dijastolni: ≥ 85 mmHg ili

Pacijent se leči zbog ranije dijagnostikovane hipertenzije

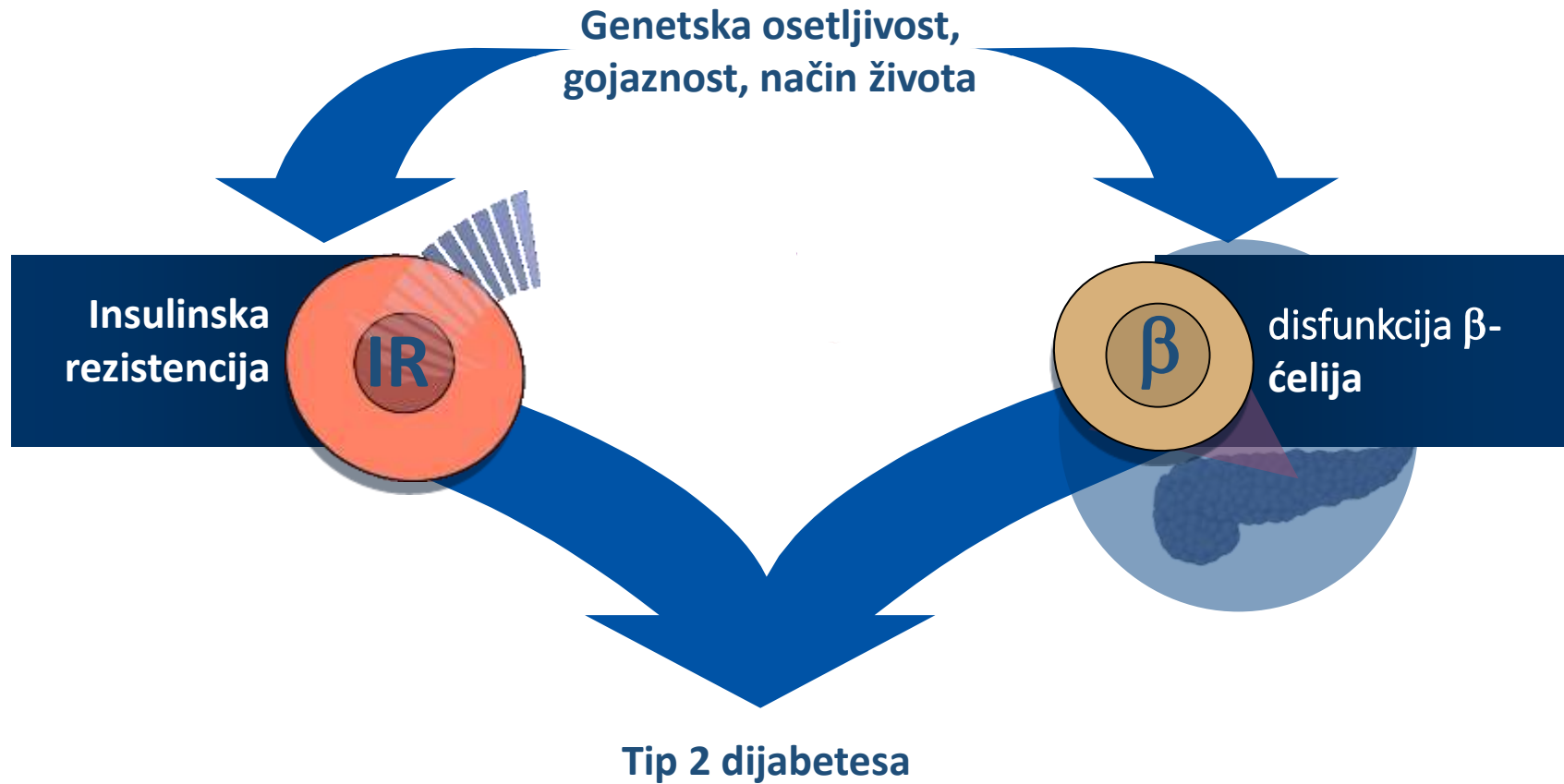
**Povišena
glikemija**

Glikemija naštinu ≥ 5.6 mmol/L ili

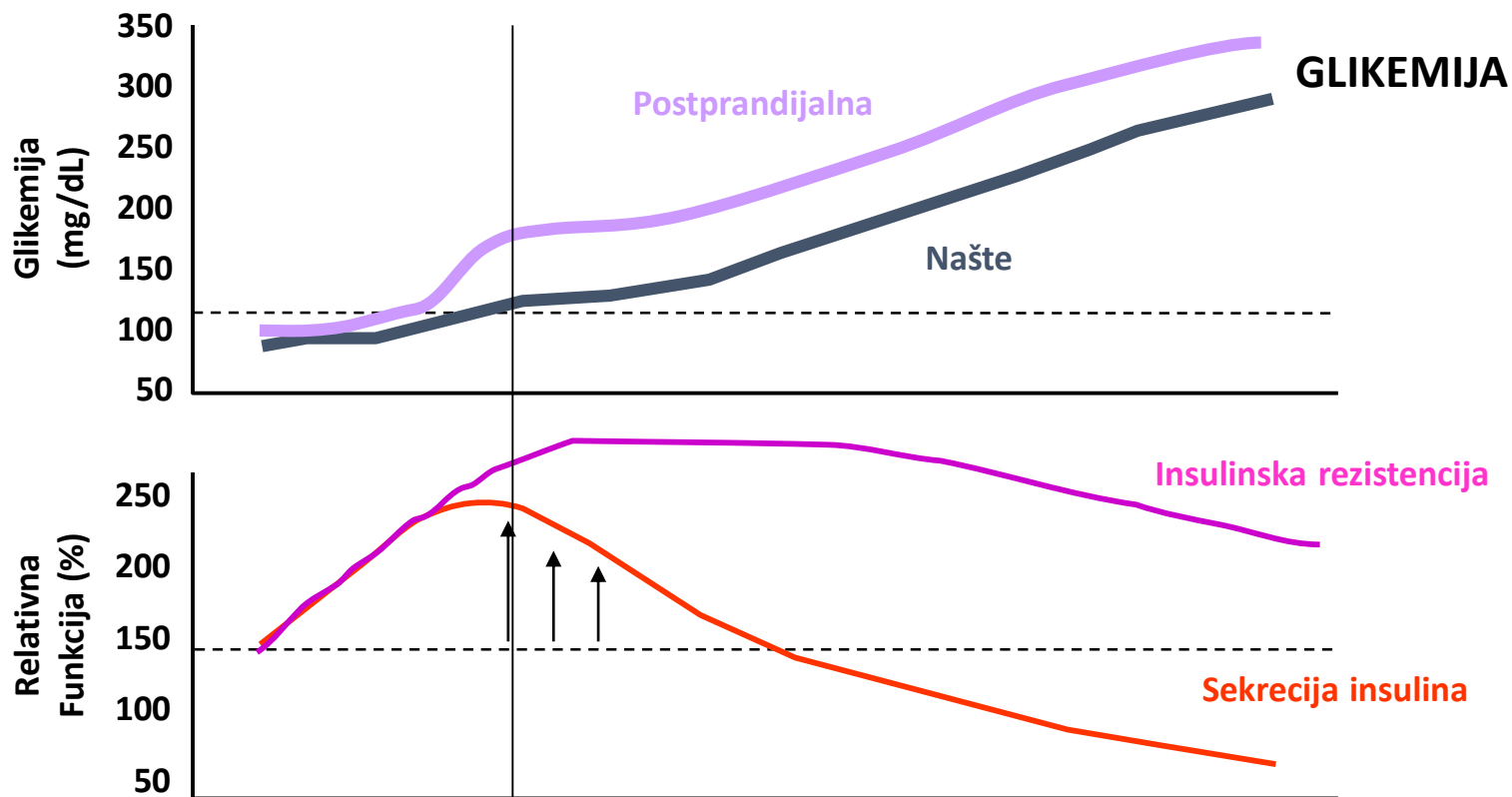
Ranije dijagnostikovani DM tip 2

Ako je iznad 5.6 mmol/L, preporučuje se da uradi OGTT, ali on nije neophodan za dijagnozu bolesti.

Insulinska rezistencija i disfunkcija β -ćelija su ključni defekti u dijabetesu tip 2



EVOLUCIJA KONTINUUMA DIABETES MELLITUS-a TIP 2



Normalna tolerancija glikoze

Predijabetes

METABOLIČKI SINDROM

Dijabetes

Kardiovaskularne bolesti

Mikrovaskularna bolest

Godine

-10

-5

0

5

10

15

20

25

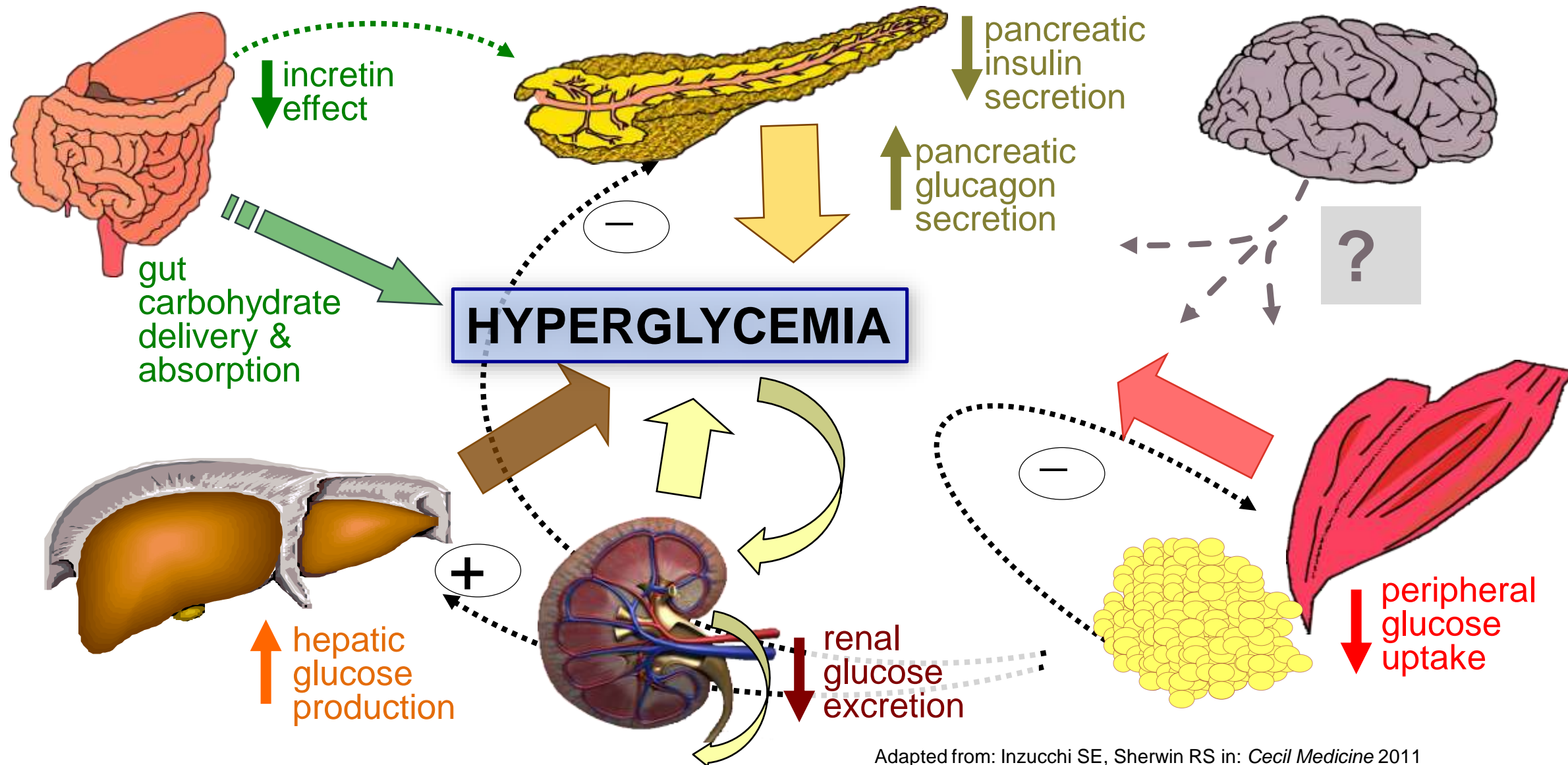
30



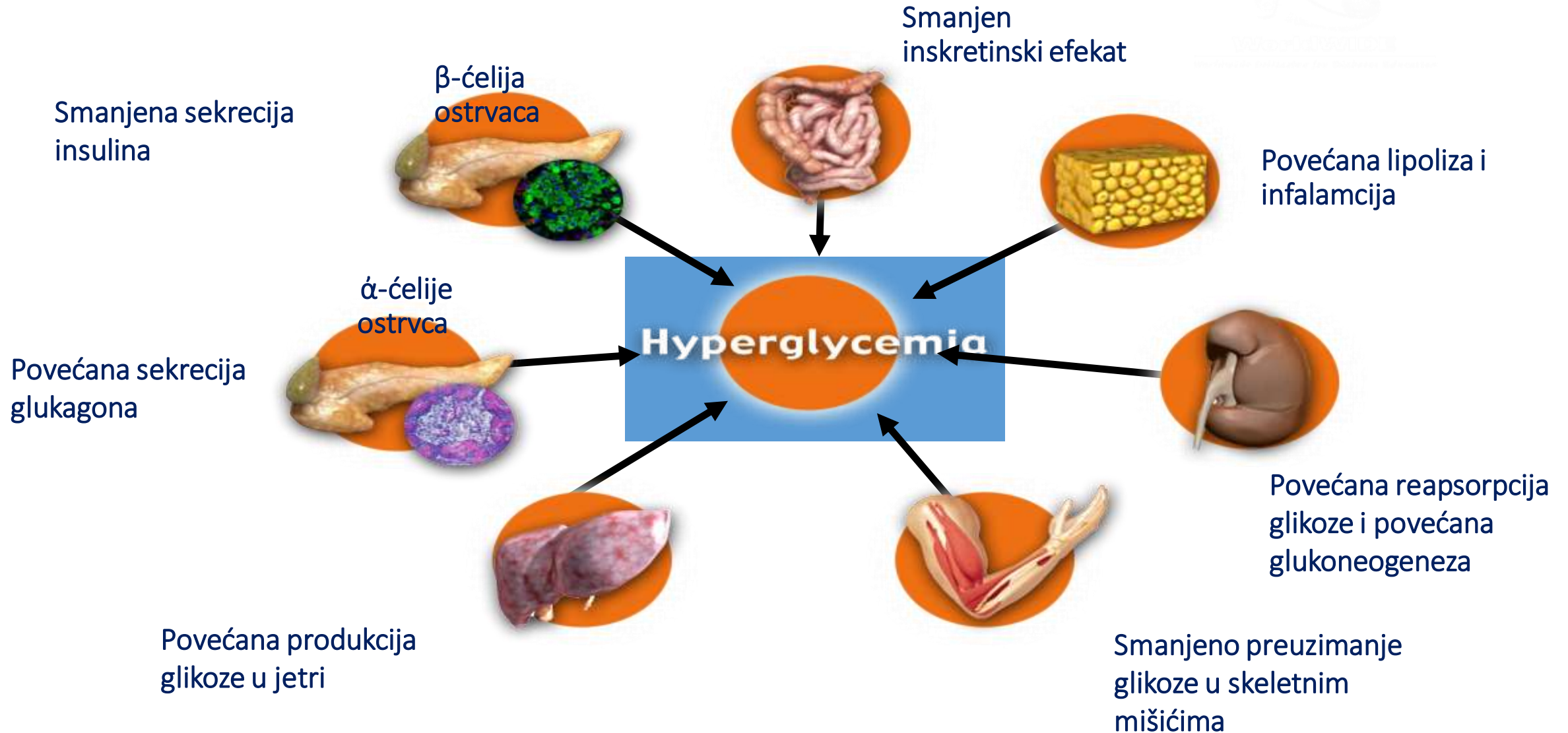
Kontinuum Predijabetes-DM 2: mehanizmi

- Disfunkcija beta ćelije: apsolutan i/ili relativan deficit insulina i amilina
- Rezistencija na insulin: jetra, adipociti i mišićno tkivo
- Disfunkcija alfa ćelije: hiperglukagonemija
- Smanjen inkretinski efekat: nedostatak efekata GLP1
- Maladaptacija bubrega na hiperglikemiju
- Ostalo:
 - Povećana apsorpcija glikoze u GIT-u
 - CNS: povećan apetit, smanjen jutarnji dopamin i povećan tonus simpatikusa
 - disregulacija imunskog sistema, poremećaj mikrobiota u GIT-u (promovišu disfunkciju beta ćelije)

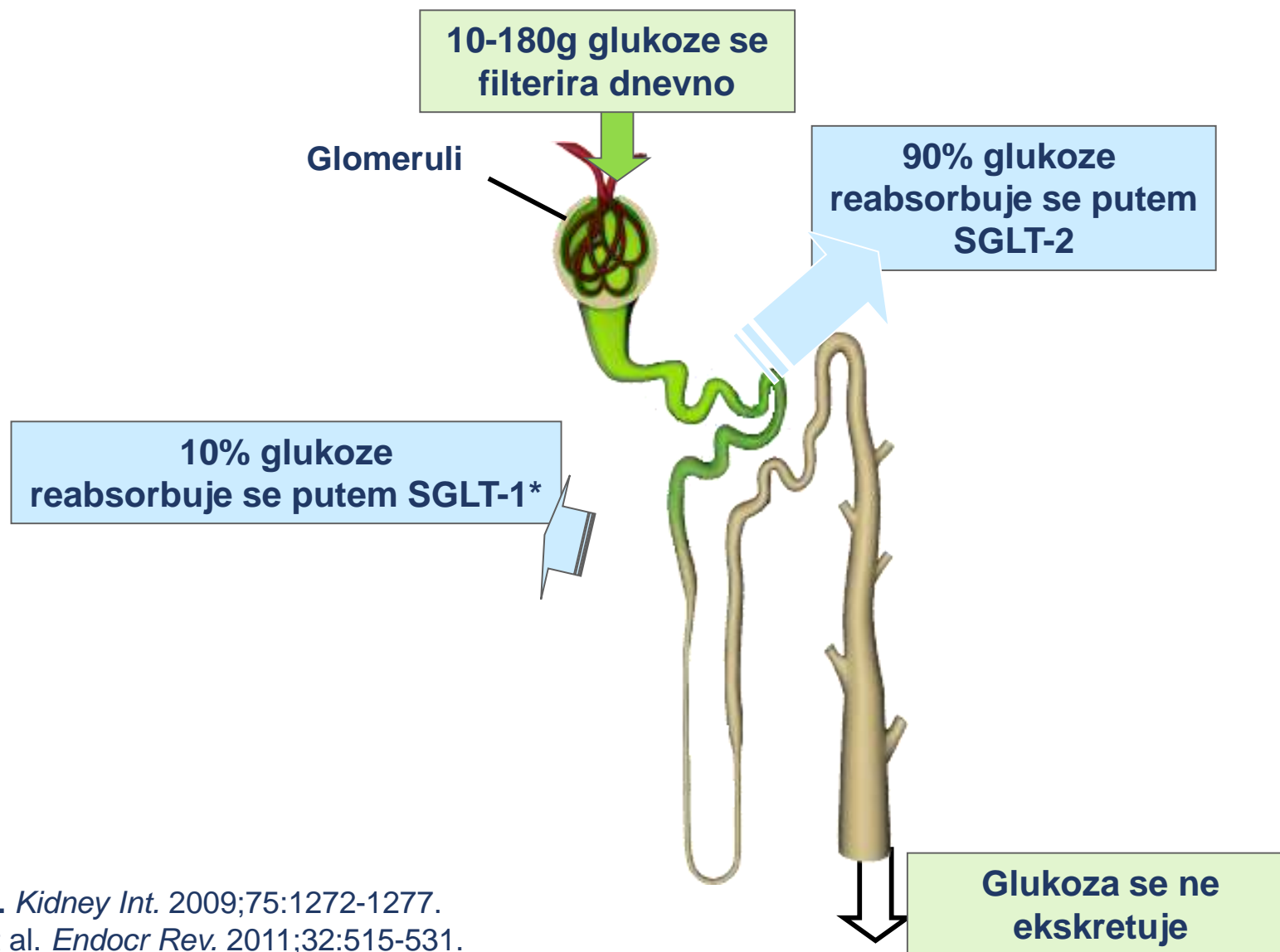
Glavni patofiziološki poremećaji u tipu 2 dijabetesa



Ključnih 7 etiopatogenetskih faktora

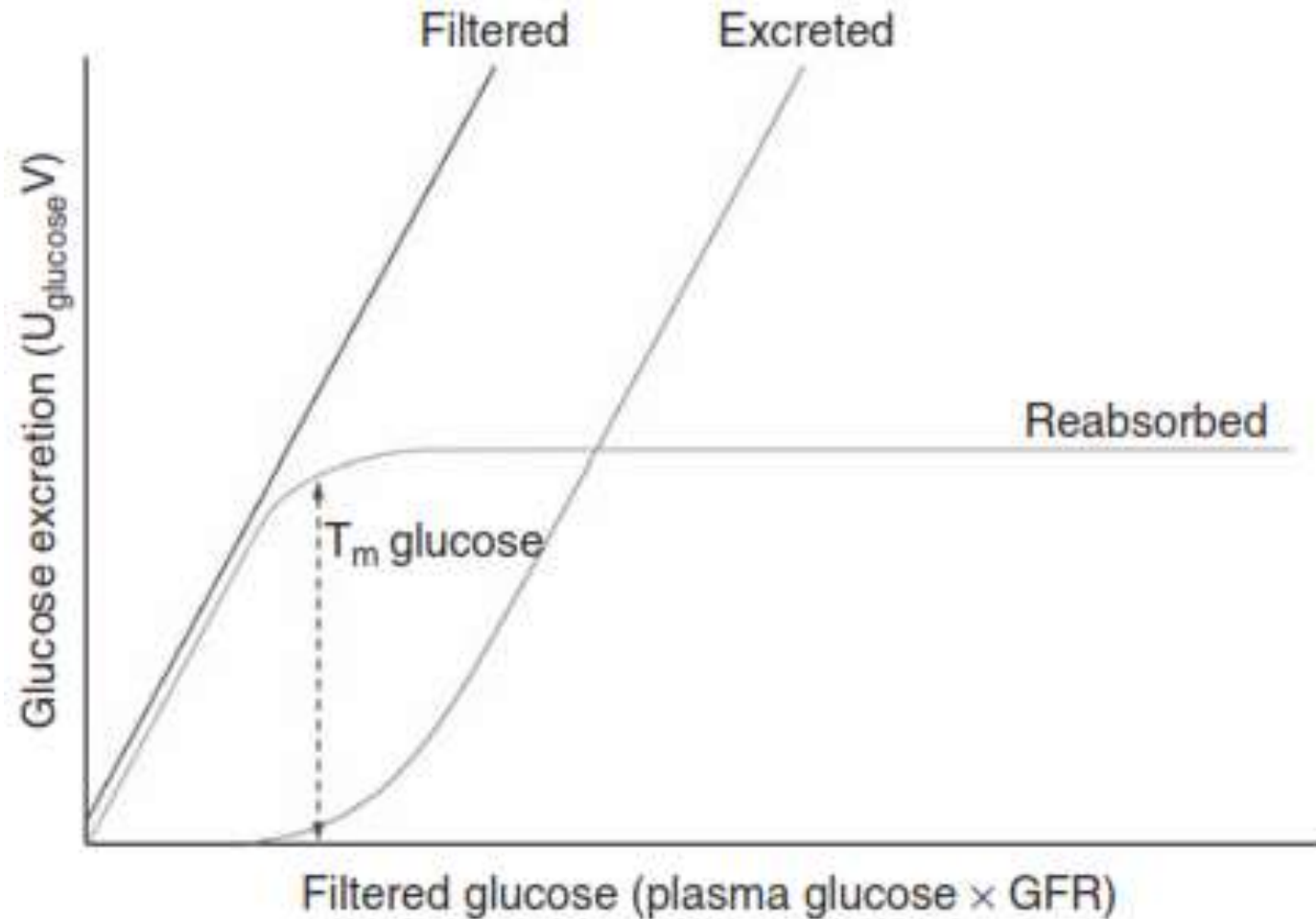


Reapsorpcija glukoze u tubulima bubrega





Filtracija, reapsorpcija i ekskrecija glukoze u bubrezima





Renalna ekskrecija glukoze: DM tip 2

FIZIOLOGIJA:

- Maksimalna količina glikoze koju bubrezi mogu da reapsorbuju (maksimalni kapacitet reapsorpcije) je 375mg/min ili 475 g/dan.
- Glikoza se pojavljuje u urinu kada koncentracija glikoze u krvi dostigne vrednosti praga (prag za reapsorpciju glukoze je kada glikemija dostigne vrednosti 10-11mM).

PATOFIZIOLOGIJA (u dijabetesu povećan broj SGLT2 ko-transportera):

- Povećan maksimalni kapacitet reapsorpcije na 420 mg/min.
- Povećan prag reapsorpcije glukoze za 2,2mM i veća intraindividulana varijabilnost (6,2-13,3mM).


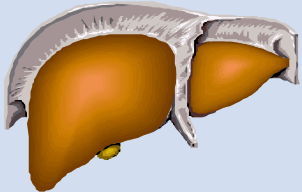

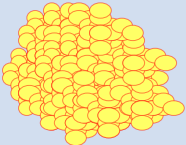
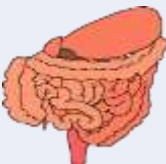


Wilding JPH Metabolism, 2014

Xiao-Dan Zue et al. J Korean Med Si, 2017

Mather A and Pollock C Kidney International, 2011

Gerich JE Diabetic Medicine, 2009



	<ul style="list-style-type: none">➤Narušen energetski balans	<ul style="list-style-type: none">➤Gojaznost
	<ul style="list-style-type: none">➤Rezistencija na insulin➤Statoza jetre	<ul style="list-style-type: none">➤Jutarnja hiperglikemija➤Dislipidemija➤Stato-hepatitis
	<ul style="list-style-type: none">➤Smanjenje sekrecije insulina i amilina➤Povećanje sekrecije glukagona	<ul style="list-style-type: none">➤Jutarnja hiperglikemija➤Postprandijalna hiperglikemija
	<ul style="list-style-type: none">➤Porasta FFA➤Porast citokina➤Smanjenje adiponektina	<ul style="list-style-type: none">➤Metabolički sindrom X
	<ul style="list-style-type: none">➤Smanjen inkretinski efekat	<ul style="list-style-type: none">➤Hiperglikemija➤Gojaznost
	<ul style="list-style-type: none">➤Rezistencija na insulin i smanjeno preuzimanje glikoze	<ul style="list-style-type: none">➤Hiperglikemija
	<ul style="list-style-type: none">➤Povećan transportni maksimum za glikozu i glukoneogeneza	<ul style="list-style-type: none">➤hiperglikemija



SIMPTOMI DIABETES MELLITUS-a

- Bolest može biti dugo vremena asimptomatska, sve do pojave izrazite hiperglikemije
- Karakteristični simptomi su:
 - **poliurija** (učestalo i obilnije mokrenje zbog pojave glikozurije u periodima kada je glikemija iznad bubrežnog praga)
 - **polidipsija** (pojačano žeđanje zbog dehidracije izazvane osmostkom poliurijom)
 - pojačan apetit (**polifagija**) uz prateće **mršavljenje** (jer se gube kalorije putem glikozurije)

KOMPLIKACIJA DM

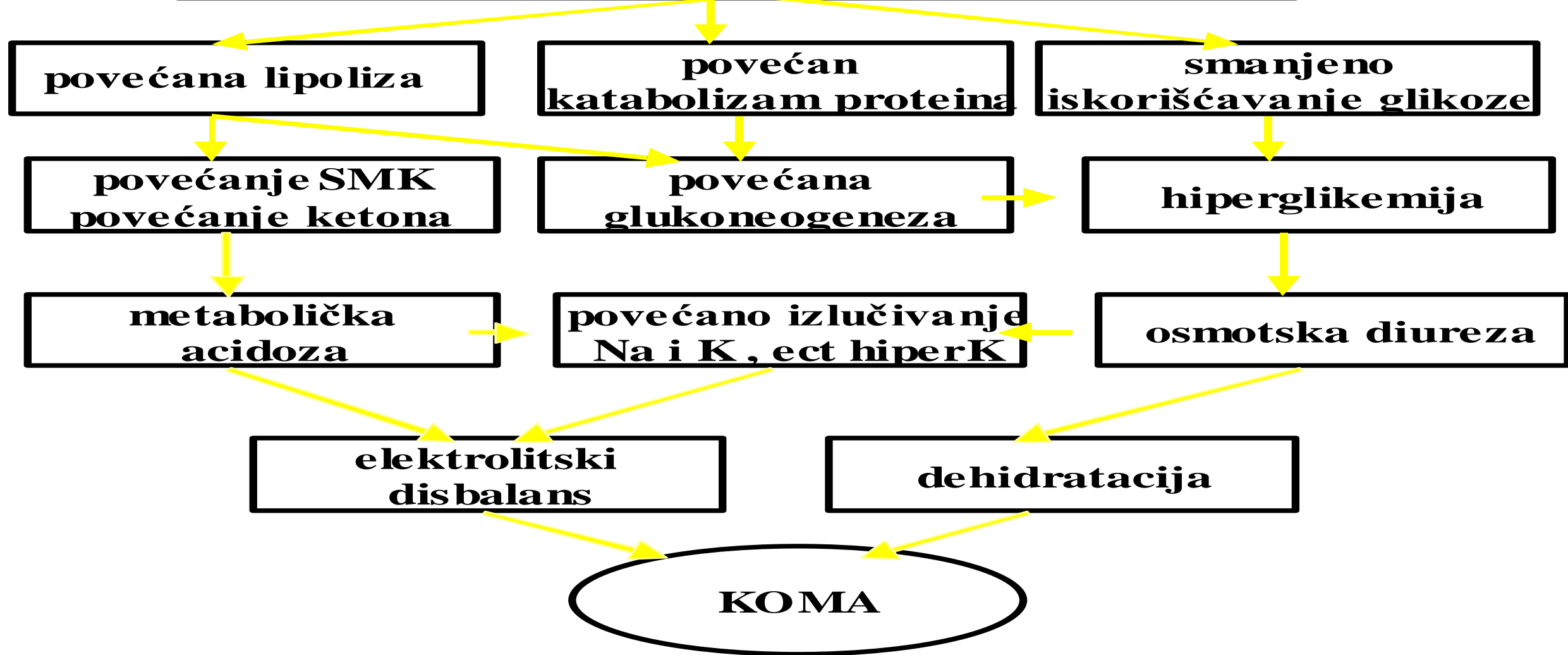


- AKUTNE
 - DIJABETESNA KETOACIDOZA
 - HIPEROSMOLARNA NEKETOGENO STANJE
 - LAKTATNA ACIDOZA
- HRONIČNE
 - MIKROVASKULARNE
 - komplikacije na oku (retinopatija, katarakta)
 - komplikacije na bubrezima (nefropatija)
 - komplikacije na nervima (neuropatija)
 - MAKROVASKULARNE
 - ishemijska bolest srca
 - cerebrovaskularna bolest
 - periferna vaskularna bolest

DIJABETESNA KETOACIDOZA



manjak insulina
povećanje kontraregulatornih hormona



HIPEROSMOLARNO NEKETOGENO STANJE



- Hiperosmolrano neketogeno stanje (Nonketotic hyperosmolar syndrome -NKHS) je metabolička komplikacija diabetes mellitus-a koja se karakteriše hiperglikemijom, ekstremnom dehidratacijom, hiperosmolarnom plazmom i poremećajem stanja svesti



HIPEROSMOLARNO NEKETOGENO STANJE

Stanje izrazite hiperglikemije praćene glikozurijom, ali bez ketonurije.

- Smrtnost preko 40%
- Javlja se u situacijama kada postoji izvesna (ali nedovoljna) sekrecija insulina (dovoljna da spreči ketogenezu) i neki dodatni etiološki faktori koji favorizuju dehidrataciju (povraćanje, neunošenje tečnosti, primena diuretika itd.)

HIPEROSMOLARNO NEKETOGENO STANJE



- Dijagnostički kriterijumi:
 - Glikemija $>33.0\text{mM}$
 - Osmolarnost plazme $>320\text{ mOsm}$
 - pH krvi > 7.3
 - Deficit volumena oko 10 litara
 - Glikozurija bez ketonurije



LAKTATNA ACIDOZA

- Stanje praćeno smanjenjem pH krvi uz porast koncentracije laktata u krvi ($> 5\text{mM}$).
- Javlja se u situacijama kada je pojačano stvaranje i/ili smanjeno iskorišćavanje laktata u organizmu (hipoksija, alkoholizam, bolesti jetre, deficit Vit B1 -smanjena aktivnost piruvat-DH, primena bigvanidina).



PODELA LAKTATNE ACIDOZE

- Cohen i Woods su podelili laktatnu acidozu u 2 kategorije (tip A i tip B).
- Tip A je laktatna acidoza koja je povezana sa kliničkim nalazom loše perfuzije tkiva ili oksigenacije krvi (hipotenzija, cijanoza, hladni i ekstremiteti). Nastaje zbog preterane produkcije ili smanjene utilizacije laktata. Overprodukcija: cirkulastorni, plućni i poremećaji hemoglobina, smanjena utilizacija: bolesti jetre, inhibicija glukoneogeneze, deficit tiamina, poremećaji oksidativne fosforilacije.
- Tip B laktatna acidoza se javlja u situacijama kada nema elemenata za lošu tkivnu perfuziju ili oksigenaciju i podeljena je u 3 podgrupe:
 - Tip B1 se javlja zajedno sa sistemskim bolestima insuficijencija jetre i bubrega, dijabetes i maligniteti)
 - Tip B2 je uzrokovana primenom lekova i toksina (bigvanidini, alkohol, gvožđe, izoniazid, zidovudin, salicilati).
 - Tip B3 se javlja kod novorođenčadi sa urođenim poremećajima metabolizma.

HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIABETES MELLITUS



- **MAKROVASKULARNE:** rana, difuzna, ubrzana ateroskleroza (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest)
- **MIKROVASKULARNE:** strukturne promene (zadebljanje bazalne membrane kapilara, suženje arterija, dilatacija i izvijuganost vena itd.) i funkcionalne (poremećaj intrakapilarnog pritiska, protoka i permeabilnosti kapilara).

HIPOGLIKEMIJE



Hipoglikemija je kliničko stanje u kojem je nivo glikoze u krvi manji od 3,0 mmol/l.



KLASIFIKACIJA HIPOGLIKEMIJA

- **Hipoglikemije našte** (javljaju se nakon perioda neunošenja hrane, a njihovo ispoljavanje povezano je sa gladovanjem)
- **Postprandijalne (reaktivne, stimulativne) hipoglikemije** javljaju se neko vreme nakon uzimanja hrane
- **Prividne (factitia) ili lažne hipoglikemije**
- **Hipoglikemije u dečijem uzrastu**



Hipoglikemije našte

- hipoglikemije izazvane hipersekrecijom insulina
- hipoglikemije izazvane bolestima jetre
- hipoglikemije izazvane poremećajima funkcije endokrinih organa
- hipoglikemije izazvane velikim tumorima koji troše glikozu
- hipoglikemije izazvane smanjenim uzimanjem ili zalihamama ugljenih hidrata
- hipoglikemije izazvane autoimunskim procesima (sa autoantitelima na insulin)
- hipoglikemije izazvane lekovima

Postprandijalne hipoglikemije



- idiopatske (nepoznatog porekla)
- alimentarne (kasni *Dumping* sindrom) i
- predijabetične funkcionalne hipoglikemije



Prividne (factitia) ili lažne hipoglikemije

- potajna primena insulina
- potajna primena prepartata sulfonilureje
- povećan broj krvnih ćelija (maligne bolesti krvi)

Hipoglikemije u dečijem uzrastu



- abnormalnosti sekrecije insulina
- abnormalnosti produkcije i utilizacije metaboličkih goriva
- abnormalnosti raspoloživih supstrata za glikoneogenezu

Patofiziološke posledice hipoglikemije



- **STIMULACIJA SIMPATIKUSNOG NERVNOG SISTEMA** (drhtavica, hladno preznojavanje, naježena koža, strah, tahikardija)
- **OSLOBAĐANJE KONTRAREGULATORNIH HORMONA** (adrenalin, noradrenalin, glikortikoidi, STH, ACTH)
- **NEUROGLIKOPENIJA** (smanjena koncentracija glikoze u CNS-u)
 - **BLAGA:** glavobolja, razdražljivost, smanjena koncentracija, kognitivna disfunkcija
 - **TEŠKA:** poremećaj svesti, konvulzije, koma

Glikemija (mmol/l)

3,0

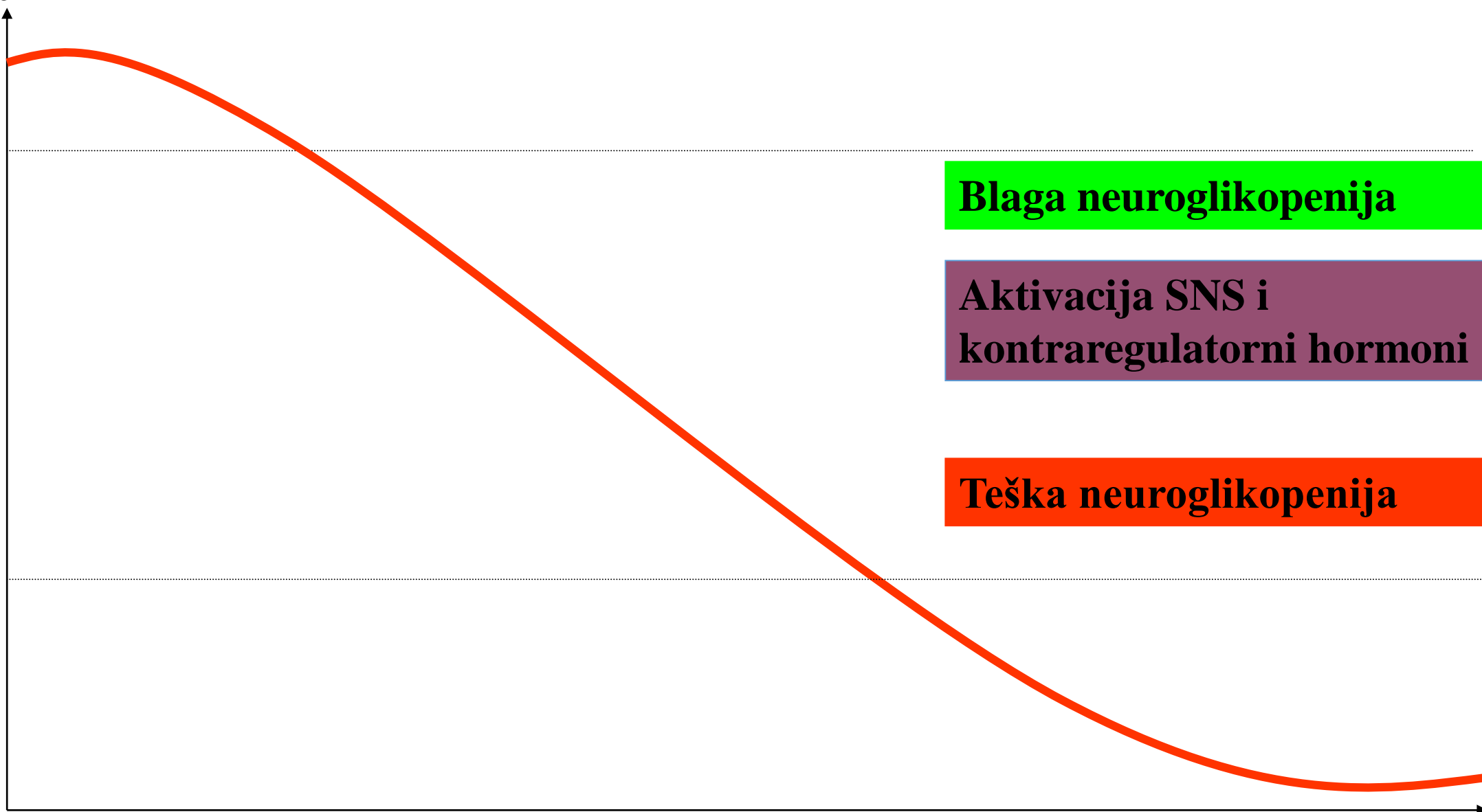
1,0

Blaga neuroglikopenija

**Aktivacija SNS i
kontraregulatorni hormoni**

Teška neuroglikopenija

vreme





NEDIJABETESNE MELITURIJE

- GALAKTOZEMIJA
- FRUKTOZURIJA
- PENTOZURIJA
- RENALNA GLIKOZURIJA

NEDIJABETESNE MELITURIJE



GALAKTOZEMIJA

- UZROK: deficit GALT, galaktoze ili uridil-4-epimeraze
- POSLEDICE:
 - nagomilavanje Gala u bubrezima, jetri i CNS-u
 - inhibicija izlaska Glu iz jetre (hipoglikemije)
 - aktivacija alternativnih puteva metabolizma glikoze (poliol put -> katarakta)



FRUKTOZURIJA

- deficit fruktozo-1-fosfat aldolaze (inhibicija izlaska Glu iz jetre i nastanak hipoglikemija, oštećenje bubrega)
- deficit fruktokinaze (pojava fruktozurije prilikom primene rastvora fruktoze)

NEDIJABETESNE MELITURIJE



RENALNA GLIKOZURIJA

- pojava glikozurije pri normalnim koncentracijama glikoze u krvi
- IZOLOVANA
 - Tip A (smanjen kapacitet tubularne reapsorpcije Glu)
 - Tip B (smanjen prag reapsorpcije za Glu)
- UDRUŽENA (u disfunkciji proksimalnog tubula bubrega)

