

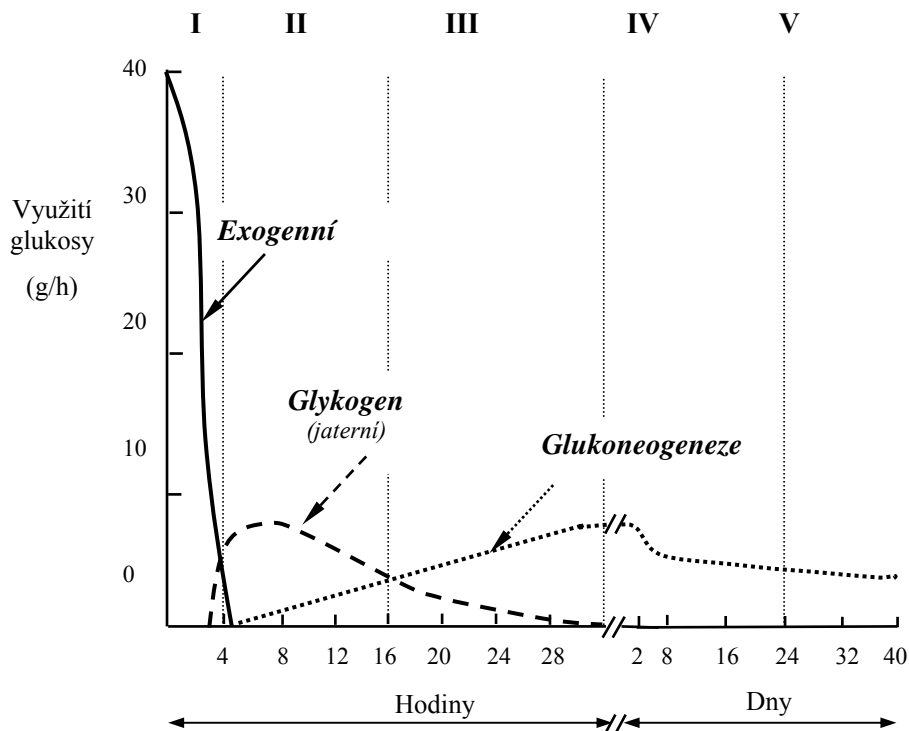
# Glukosa v krvi

## Zdroje glukosy v pěti fázích metabolismu

Hladina glukosy v krvi je u zdravých lidí udržována ve velmi úzkém rozmezí. V postresorpční fázi (např. během nočního klidu) je hladina glukosy udržována v rozmezí 4,5–5,2 mmol/l. Intraindividuální variační koeficient má hodnotu 1–2%, interindividuální variační koeficient je 5%.

Po jídle obsahujícím sacharidy hladina glukosy v krvi stoupá. Po 0,5–1 hodině dosahuje hladina glukosy v krvi zdravých osob 8–10 mmol/l. Normoglykemie je opět ustavena po cca 2–4 hodinách.

Část přijaté glukosy je uchována ve formě glykogenu v játrech. Po cca 1 hodině po jídle začne hladina glukosy klesat, poněvadž glukosa je spotřebovávána katabolismem a ukládáním. Po cca 2–3 hodinách po jídle je zahájen proces glykogenolýzy a glukóza je uvolňována z jater do krve. Jakmile zásoba glykogenu klesá, začínají být odbourávány také lipidy v tukové tkáni hormon-senzitivní lipasou a do krve jsou dodávány mastné kyseliny a glycerol. Mastné kyseliny slouží jako alternativní palivo pro některé tkáně a glycerol je využíván pro glukoneogenezi. Během nočního lačnění je glukosemie udržována oběma procesy – glykogenolýzou a glukoneogenezí. Po přibližně 30 hodinách lačnění jsou zásoby glykogenu v játrech prakticky vyčerpány. Glukoneogeneze se stává jediným zdrojem glukosy v krvi. Změny metabolismu glukosy probíhající při přechodu od fáze nasycení do fáze hladovění jsou regulovány především hormony insulinem a glukagonem. Insulin je zvýšen po jídle, glukagon se zvyšuje v průběhu hladovění.



## Hormonální regulace metabolismu glukosy

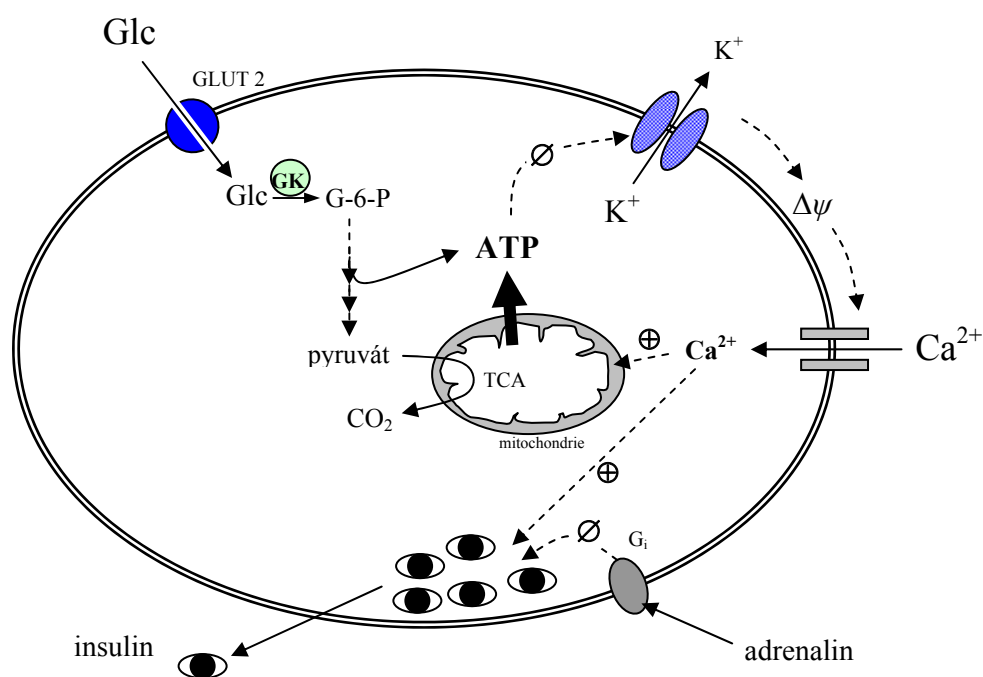
### "Klidové" hormony regulující glukosemii

#### Insulin

Insulin je uvolňován z  $\beta$ -buněk pankreatu při zvyšující se hladině glukosy v krvi. Jeho syntéza a uvolňování je potencionováno aminokyselinami, zejména argininem a leucinem.

Uvolňování insulínu je regulováno především hladinou glukosy v krvi. Je modulováno i signály z CNS (somatostatinem) a GIT (např. GLP-1, viz dále).

#### Glukosový senzor



Glukosa vstupuje do  $\beta$ -buněk pankreatu pomocí GLUT 2 přenašečů a je fosforylována glukokinásou (GK) přítomnou v buňkách. Zvýšená hladina glukosy v krvi tak zvyšuje intenzitu glykolýzy a citrátového cyklu. Výsledkem je zvýšená syntéza ATP. Zvýšená produkce ATP inhibuje ATP-senzitivní  $\text{K}^+$ -kanály a vyvolává depolarizaci membrány. Důsledkem je influx  $\text{Ca}^{2+}$  kanály závislémi na membránovém potenciálu. Zvýšená hladina  $\text{Ca}^{2+}$  stimuluje exocytózu insulínu. Adrenalin a noradrenalin blokují uvolňování insulínu. Pankreatická GK tak zprostředkovává spojení mezi zvýšenou hladinou glukosy a uvolněním insulínu  $\beta$ -buněk pankreatu a je proto označována jako **glukosový senzor**.

U zdravých lidí je insulin secernován v pulsech, periodicitou 11–15 min. Stimuly sekrece zvyšují frekvenci a amplitudu těchto pulsů. Insulin je secernován do portální krve a musí tedy projít játry předtím než se dostane do systémového oběhu. Přibližně polovina insulínu je metabolizována při prvním průchodu játry. Koncentrace insulínu nalačno je v rozmezí 20–100 pmol/l a je stanovována imunochemickými metodami. Po typickém jídle stoupá hladina insulínu na hodnoty 350–580 pmol/l. Poločas insulínu aplikovaného do periferní žíly je 2–6 minut, přičemž převážná jeho část je vycytána játry, zbytek ostatními tkáněmi majícími insulinové receptory.

Účinky insulínu na metabolismus jater, tukové tkáně a svalů shrnuje tabulka. Metabolismus glukosy v mozku a erytrocytech je na insulínu nezávislý.

### Metabolické účinky insulinu na různé tkáně

Tkáň	Ovlivněná dráha	Ovlivněný enzym
Játra	↑ Fosforylace glukosy	Glukokinasa
	↑ Glykolýza	Fosfofruktokinasa, pyruvátkinasa
	↓ Glukoneogeneze	PEP-karboxykinasa, fruktosa-1,6-bisfosfatasa, glukosa-6-fosfatasa
	↑ Syntéza glykogenu	Glykogensyntasa
	↓ Glykogenolýza	Glykogenfosforylasa
	↑ Syntéza mastných kyselin	Acetyl-CoA karboxylasa, ATP-citrátlyasa, jablečný enzym
	↑ Pentosafosfátová dráha	Glukosa-6-P dehydrogenasa
	Tuková tkáň	↑ Vychytání glukosy
↑ Glykolýza		Fosfofruktokinasa
↑ Pentosafosfátová dráha		Glukosa-6-P dehydrogenasa
↑ Oxidace pyruvátu		Pyruvátdehydrogenasa
↑ Štěpení TG z lipoproteinů		Lipoproteinová lipasa
↑ Syntéza TG		Glycerol-3-P acyltransferasa
↓ Lipolýza		Hormon-senzitivní lipasa
Kosterní sval		↑ Vychytání glukosy
	↑ Glykolýza	Fosfofruktokinasa
	↑ Syntéza glykogenu	Glykogensyntasa
	↓ Glykogenolýza	Glykogenfosforylasa
	↑ Syntéza proteinů	Translační iniciační komplex

### Glukagon

Glukagon je polypeptidový hormon syntetizovaný v  $\alpha$ -buňkách pankreatu při snížení jeho koncentrace v krvi. Je syntetizován jako část velké prekursorové bílkoviny – proglukagonu. Proglukagon je syntetizován v  $\alpha$ -buňkách pankreatu a L-buňkách tenkého střeva. Obsahuje několik tandemově zařazených peptidů: glycentinu podobný peptid, glukagon, glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 glukagon-like peptide) a glukagonu podobný peptid-2 (GLP-2). Proteolytické štěpení proglukagonu poskytuje různé kombinace peptidů. Glukagon je z proglukagonu odštěpen v pankreatu. GLP-1 se uvolňuje během jídla z tenkého střeva, váže se na receptory v pankreatických  $\beta$ -buňkách a vyvolává uvolnění insulinu v přítomnosti glukosy. Naopak glukagon uvolňovaný z  $\alpha$ -buněk pankreatu při nízké hladině glukosy se váže na receptory v  $\beta$ - a  $\delta$ -buňkách pankreatu. Z  $\delta$ -buněk se uvolňuje somatostatin. Vazba somatostatinu na  $\beta$ -buňky inhibuje uvolnění insulinu.

Glukagon působí převážně v játrech, především proto, že v portální krvi je jeho koncentrace nejvyšší. Pankreatický glukagon má poločas 3–6 min a je odstraňován převážně játry a ledvinami. Jeho metabolické účinky na játra shrnuje následující tabulka.

### Metabolické účinky glukagonu na játra

Tkáň	Ovlivněná dráha	Ovlivněný enzym
Játra	↓ Glykolýza	Glukokinasa, Fosfofruktokinasa, pyruvátkinasa
	↑ Glukoneogeneze	PEP-karboxykinasa, fruktosa-1,6-bisfosfatasa, glukosa-6-fosfatasa
	↓ Syntéza glykogenu	Glykogensynthasa
	↑ Glykogenolýza	Glykogenfosforylasa
	↓ Syntéza mastných kyselin	Acetyl-CoA-karboxylasa
	↑ Oxidace mastných kyselin	Karnitin-palmitoyl transferasa

### "Stresové" hormony regulující glukosemii

#### Katecholaminy

Hlavními stresovými hormony jsou katecholaminy adrenalin a noradrenalin. Noradrenalin je neurotransmiter postgangliových sympatických neuronů a jak adrenalin tak noradrenalin jsou uvolňovány z dřene nadledvin po nervové stimulaci. Název stresové hormony pochází od toho, že jsou uvolňovány při podmínkách, které zatěžují organismus – např. chlad, fyzická námaha nebo psychický stres.

V játrech působí katecholaminy především prostřednictvím  $\alpha_1$ -adrenergních receptorů, ve svalech a adipocytech prostřednictvím  $\beta$ -receptorů.

Účinky katecholaminů na metabolismus jater, tukové tkáně a kosterních svalů shrnuje tabulka.

#### Metabolické účinky katecholaminů

Tkáň	Ovlivněná dráha	Ovlivněný enzym
Tuková tkáň	Lipolýza ↑↑↑ Utilizace TG ↓	Hormon-senzitivní lipasa Lipoproteinová lipasa
Játra	Glykolýza ↓ Glukoneogeneze ↑ Syntéza glykogenu ↓↓ Glykogenolýza ↑↑↑ Syntéza MK ↓	Fosfofruktokinasa Fruktosa-1,6-bisfosfatasa Glykogensyntasa Glykogenfosforylasa Acetyl-CoA-karboxylasa
Kosterní sval	Glykolýza ↑↑↑ Syntéza glykogenu ↓↓ Glykogenolýza ↑↑↑ Utilizace TG ↓	Fosfofruktokinasa Glykogensynthasa Glykogenfosforylasa Lipoproteinová lipasa

Účinky katecholaminů nastupují během několika sekund jako součást odpovědi „uteč nebo boj“ („flight and fight“). Nejdůležitější je mobilizace lipidových a glykogenových zásob pro využití ve svalu. Zatímco glykolýza v játrech je katecholaminy inhibována, ve svalu je aktivována. Katecholaminy mají účinky antagonistické vůči insulinu. Za běžných podmínek nejsou významnými

regulátory glykemie, jejich účinek však je potencován hypoglykemií. Proto se při hypoglykemických stavech projevují vždy příznaky aktivace sympatiku (tachykardie, pocení, slinění).

### Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou uvolňovány při chronickém stresu. Glukokortikoidy působí převážně synergicky s katecholaminy, v jejich účinku je však podstatný rozdíl. Zatímco adrenalin působí prostřednictvím druhých posílů cAMP a  $Ca^{2+}$ , glukokortikoidy působí jako regulátory genu a mění tak rychlost syntézy enzymů. Proto se účinek glukokortikoidů objevuje po několika hodinách až dnech.

Glukokortikoidy připravují organismus na účinek adrenalinu. Stimulují syntézu hormon-senzitivní lipasy, podporují proteolýzu a indukují fosfoenolkarboxykinasu v játrech. Zvýšením dostupnosti glukosy podporují syntézu glykogenu.

#### Metabolické účinky glukokortikoidů

Tkáň	Ovlivněná dráha	Ovlivněný enzym
Tuková tkáň	Lipolýza ↑	Hormon-senzitivní lipasa
Kosterní sval	Proteolýza ↑	?
Játra	Glukoneogeneze	Fosfoenolkarboxykinasa

### Diabetes mellitus (DM, diabetický syndrom)

Diabetes mellitus patří mezi nejběžnější civilizační choroby.

- Definice WHO: - glukosa v plazmě nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l nebo 1x ve spojení s příznaky diabetu nebo koncentrace glukosy kdykoliv  $\geq 11,1$  mmol/l
- Příčina: - nedostatečný účinek insulinu (absolutní deficit při poruše sekrece nebo relativní deficit při poruše jeho působení v periferních tkáních – insulinová resistence\*)
- Metabolický důsledek: - porucha metabolismu glukosy, ale též proteinů a lipidů
- Klinický nálezn pro DM: - chronická hyperglukosemie
- Příčiny hyperglukosemie: - snížený transport glukosy závislý na insulinu (GLUT 4)  
 - pokles utilizace glukosy v játrech (glykolýza)  
 - zvýšená glukoneogeneze  
 - zvýšená jaterní glykogenolýza

Základní klasifikace**	DM 1. typu	DM 2. typu
Prevalence	15–20 % diabetiků	~ 80–85 % všech diabetiků
Dřívější označení	insulin-dependentní (IDDM)	noninsulin-dependentní (NIDDM)
Příčina	<b>autoimunitní destrukce <math>\beta</math> buněk</b>	<b>insulinová rezistence a/nebo porucha sekrece insulinu</b>
Nedostatek insulinu	absolutní	relativní
Koncentrace insulinu	nízká nebo nepřítomen	normální, často i zvýšená
Věk manifestace	dětství, mládí	obvykle po 40. roce
Nástup choroby	akutní	postupný
Tělesná stavba	astenický typ	často obézní
Sklon ke ketóze	značný	obvykle ne
Dědičnost	genetická predispozice	značná
Typické klinické příznaky	únava, polyurie, polydipsie (pocit žízně), polyfagie (pocit hladu)	únava, prodloužené hojení ran, bakteriální infekce kůže, neuropatie
Asociované poruchy		metabolický syndrom, obezita, hypertenze, dyslipidemie

\***Insulinová rezistence** – stav, kdy je k vyvolání „normální“ kvantitativní odpovědi potřebná vyšší dávka insulinu. Je indikována situací, kdy normální glykémie či hyperglykémie je spojena s hyperinsulinemií.

\*\***Další základní typy DM:** Gestační DM a porucha glukosové tolerance (prevalence u 2 % těhotných žen; komplikace pro plod; riziko vzniku DM 2. typu u ženy v pozdějším věku). Ostatní specifické typy DM (příčiny: genetické defekty  $\beta$ -buněk nebo insulinového receptoru, infekce, indukce léky, chemikáliemi, endokrinopatie, imunitně podmíněný, ...).

### Poruchy metabolismu při diabetu

Absence insulinu snižuje vychytání a metabolismus glukosy ve tkáních. Současně nedostatek insulinu vyvolává glukoneogenezi v játrech a lipolýzu v tukové tkáni. Je uvolňováno více mastných kyselin než stačí být spotřebováno ve tkáních. Jsou odbourávány  $\beta$ -oxidací v játrech. Z nadbytečného acetyl-CoA jsou syntetizovány ketonové látky. To je potencionováno tím, že oxaloacetát potřebný pro zpracování acetyl-CoA v citrátovém cyklu je využíván pro glukoneogenezi. Část mastných kyselin může být také zabudována ve formě triacylglycerolů do VLDL a způsobovat hypertriacylglycerolemii. V důsledku acidózy dochází k přesunu draselných iontů z buněk do krve a objevuje se hyperkalemie. Dochází však ke značným ztrátám draslíku močí, jako důsledek osmotické diuresy. Při léčbě acidózy se  $K^+$  vrací do buňky a objevuje se hypokalemie. Osmotická diuresa vyvolává zpravidla také hyponatremii. Je-li plazmatická koncentrace sodíku vysoká při současně vysoké hladině glukosy, značí to již značné ztráty vody.

### Akutní komplikace DM

- Ketoacidóza

pH krve  $< 7,36$  v důsledku zvýšené tvorby ketonových látek

(glukosemie zvýšena 2,5–6krát nad fyziologické rozmezí)

V dechu pacienta je cítit aceton, pacient vykazuje Kussmaulovo dýchání v důsledku metabolické acidózy.

- Hyperosmolarita

Osmolarita nad 310 mmol/l, častější u DM 2. typu

(glukosemie zvýšena 5–45krát nad fyziologické rozmezí)

U pacienta nastává osmotická diuresa, jejímž důsledkem je snížení objemu krve. Ztráty tekutiny mohou být ještě vystupňovány zvracením. Typická je suchá kůže, nízký krevní tlak, zrychlený tep. Důsledkem hyperosmolality je také zmatenost.

Kombinace obou výše popsaných poruch může vyvolat hyperglykemické ketoacidotické koma.

- Neketonické hyperosmolární koma

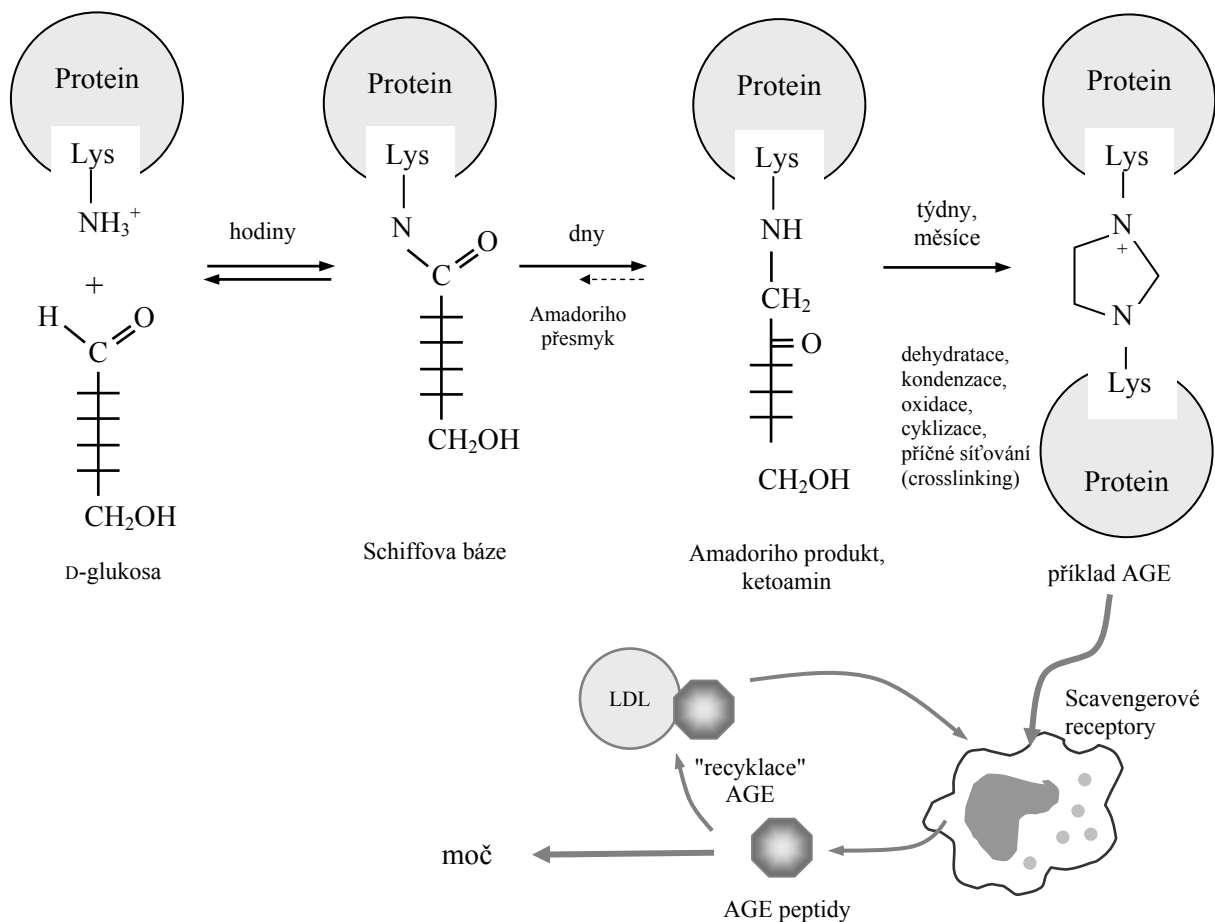
Je způsobeno hyperosmolaritou bez ketoacidózy. Objevuje se u pacientů s diabetem typu II. Hlavním projevem je silná dehydratace.

- Hypoglykemie u léčeného DM

Hypoglykémie je definována jako pokles koncentrace glukosy v plazmě pod 2,5 mmol/l. U léčených diabetiků je nejčastěji vyvolána předávkováním insulinem nebo sníženým příjmem potravy při nezměněné dávce insulinu.

### Dlouhodobé komplikace nekompenzovaných DM

- Neenzymová glykace proteinů (Maillardova reakce)



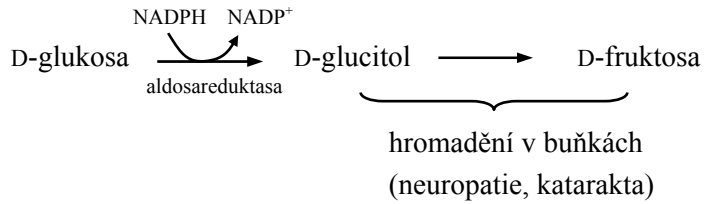
Amadoriho produkty bývají stanovovány jako glykované proteiny (fruktosaminy) pro zjištění informace o průběhu glykace za určité časové období odpovídající biologickému poločasu daného proteinu (glykovaný albumin 2–3 týdny,  $\text{HbA}_{1c}$  2–3 měsíce).

### Důsledky vzniku AGE

Přímé: modifikace proteinů a změna jejich vlastností (inaktivace enzymů, inhibice tvorby regulačních molekul, snížená citlivost k proteolýze, abnormality ve funkci, zvýšená imunogenita), zesíťování glykoproteinů, indukce lipoperoxidace, ...

Prostřednictvím receptorů pro AGE: indukce zánětu a oxidačního stresu (tvorba  $\cdot\text{O}_2^-$ ,  $\cdot\text{OH}$ ), mutace DNA, ....

- Aktivace "sorbitolové cesty"



- Poruchy lipidového metabolismu

Důsledkem dlouhodobé hypertriacylglycerolemie dochází k rozvoji aterosklerózy.