

Metabolismus sacharidů

Glukosa obsažená v celulóse, škrobu a oligosacharidech nebo volná je nejrozšířenější organickou sloučeninou v přírodě. Pro chemotrofní organismy jsou sacharidy hlavní živinou, přičemž v potravě člověka je převažujícím sacharidem škrob.

Trávení sacharidů

Trávení škrobu je zahájeno v ústech a je dokončeno v tenkém střevě. Ve slinách i v pankreatické šťávě je obsažen enzym α -amylasa, který katalyzuje štěpení $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidové vazby mezi glukosovými podjednotkami. Škrob je nejprve štěpen na kratší jednotky zvané dextriny, konečnými produkty jeho štěpení působením α -amylasy jsou maltosa, isomaltosa, D-glukosa a malé množství tzv. limitních dextrinů. Ve štěpení disacharidů včetně laktosy a sacharosy z potravy pak pokračují specifické disacharidasy, které jsou lokalizovány v kartáčovém lemu enterocytů. Monosacharidy jsou po té transportovány do portální žíly.

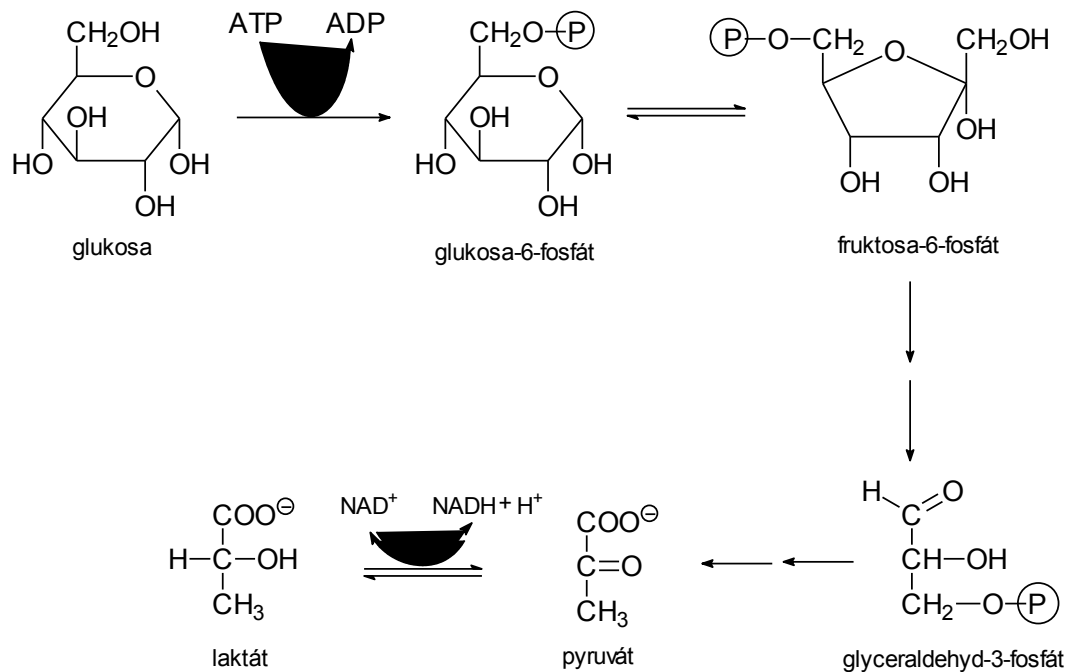
Celulosa není na rozdíl od škrobu a glykogenu štěpena α -amylasou a prochází trávicím traktem nezměněna. Je to hlavní složka potravinové vlákniny.

Metabolismus glukosy

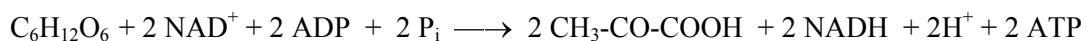
Glukosa podléhá v buňkách řadě metabolických přeměn. Do většiny buněk je transportována usnadněnou difúzí, pomocí transportérů GLUT. Je popsáno minimálně 14 těchto transportérů, liší se výskytem v různých buňkách a afinitou ke glukose. Významné jsou transportéry GLUT 4, které se nacházejí ve svalech a v tukové tkáni. Tyto transportéry jsou aktivní pouze pod vlivem insulinu, při nízkých hladinách insulinu jsou přítomny ve formě neaktivních vesíků uvnitř buňky. V situacích, kdy hladina insulinu v organismu je nízká (postresorpční fáze a hladovění), transport glukosy do svalových a tukových buněk je omezen. V mozku jsou transportéry typu GLUT1, které mají velmi nízkou afinitu ke glukose. Proto při hladinách glukosy v krvi nižších než 3 mmol/l je mozek ohrožen nedostatkem glukosy a tedy nedostatkem energie.

Hlavní cestou jejího odbourávání je **glykolýza**. Probíhá v cytoplazmě téměř všech buněk a slouží jako zdroj energie. Může probíhat za přítomnosti nebo nepřítomnosti kyslíku (aerobní nebo anaerobní glykolýza). Reakce jsou lokalizovány v cytoplazmě.

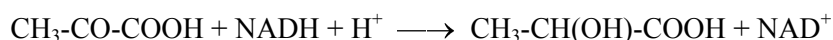
Glykolýza je zahájena přeměnou glukosy na glukosa-6-fosfát. Ten izomeruje na fruktosa-6 fosfát, který je v další reakci fosforylován na fruktosa-1,6-bisfosfát. Při obou fosforylačních reakcích je spotřebováno ATP. Fruktosa-1,6-bisfosfát se štěpí na dvě tříuhlíkaté sloučeniny - glyceraldehyd-3-fosfát a dihydroxyacetonfosfát, které jsou v rovnováze. Glyceraldehyd-3-fosfát podléhá sérii přeměn, při nichž vzniká redukovaný pyridinový nukleotid (NADH) a 2 ATP. Konečným produktem je **pyruvát**. V důsledku posunu rovnováhy mezi triosami se na pyruvát přemění postupně i dihydroxyacetonfosfát.



Souhrnně může být přeměna glukosy na pyruvát, která je společná pro aerobní i anaerobní glykolytické odbourání, popsána sumární rovnicí:



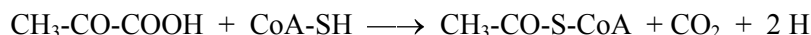
Za anaerobních podmínek je pyruvát redukován na laktát. Tento děj se ve značné míře uplatňuje v buňkách intenzívně namáhaného kosterního svalu. V klidu nebo při mírné práci jsou svalové buňky dostatečně zásobeny kyslíkem, a proto NADH vznikající v první fázi glykolýzy může být dehydrogenován v dýchacím řetězci. Při intenzivní práci však sval není kyslíkem dostatečně rychle zásoben, v buňkách se hromadí NADH. Je zde naopak nedostatek NAD^+ , který je potřebný k tomu, aby glykolýza mohla kontinuálně pokračovat. V tomto případě se NAD^+ regeneruje reakcí pyruvátu s NADH za vzniku laktátu. Reakce je katalyzována enzymem laktátdehydrogenasou (LD).



Uvedený způsob získávání energie pro svalovou buňku se označuje jako **práce na kyslíkový dluh** a může probíhat jen po omezený, velmi krátký časový úsek (doba záleží na trénovanosti jedince a dalších faktorech). Hromadění laktátu v buňkách a jeho přesun do krve vyvolá acidózu, která se projeví svalovou bolestí a vyčerpáním. Po ukončení nebo zmírnění intenzity svalové práce, kdy sval je opět dostatečně zásoben kyslíkem, se část laktátu přemění zpět na pyruvát a NADH je reoxidováno v dýchacím řetězci.

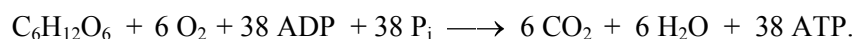
Anaerobní glykolýza probíhá rovněž v erytrocytech. Příčinou je, že erytrocyty nemají mitochondrie a chybí jim proto dýchací řetězec, v němž je za aerobních podmínek oxidováno NADH. Laktát je uvolňován do krve a reoxidován na pyruvát v játrech. Tvorba kyseliny mléčné z glukosy je rovněž charakteristická pro mléčné kvašení, které probíhá u řady mikroorganismů, zejména u mléčných bakterií (laktobacily, laktobakterie).

Za aerobních podmínek je pyruvát **oxidačně dekarboxylován** na acetyl-CoA. Jedná se o složitý proces, katalyzovaný multienzymovým komplexem. Jeho součástí jsou kofaktory thiamindifosfát (TDP), kyselina lipoová, koenzym A, FAD a NAD⁺. Děj probíhá v matrix mitochondrií a sumárně jej lze psát rovnicí:



Dva vodíkové atomy, které se při reakci získají, jsou vázány ve formě NADH, který může být reoxidován v dýchacím řetězci. Acetyl-CoA vstupuje do citrátového cyklu. Na jednu molekulu glukosy jsou tedy v této fázi získány 2 NADH (2×3 ATP v dýchacím řetězci) a 2 acetyl-CoA. Každý z acetyl CoA poskytne při oxidaci v citrátovém cyklu 12 ATP. Připočteme-li 2 NADH (6 ATP) a 2 ATP získané v počáteční fázi glykolýzy, je maximální energetický zisk při odbourání 1 molu glukosy 38 ATP.

Úplné odbourání glukosy aerobní glykolýzou lze charakterizovat sumární rovnicí:



Všimněte si shody s rovnicí spalování glukosy v prostředí kyslíku, kde se ovšem veškerá energie uvolní jako teplo.

Syntéza a odbourání glykogenu

Je-li do buněk přiváděno dostatečné množství glukosy, může být její část, která není bezprostředně oxidována, ukládána ve formě glykogenu. Značnou kapacitu syntetizovat glykogen mají u savců především jaterní a svalové buňky. Syntéza je podporována účinky inzulínu. Při syntéze glykogenu dochází k postupnému vytváření polysacharidového řetězce z aktivovaných molekul glukosy (UDP-glukosa). Glykogen se shromažďuje ve formě granul v cytozolu buněk.

V období nedostatečného přívodu glukosy je zásobní glykogen opět štěpen. Štěpení probíhá za přítomnosti anorganického fosfátu (fosforolytické štěpení), produktem je glukosa-1-fosfát. Glykogenolýza je stimulována účinky adrenalinu, noradrenalinu a v játrech též glukagonu.

Glukoneogeneze

Glukosa není esenciální složkou potravy. Pomocí glukoneogeneze může být v organismu syntetizována i z necukerných zdrojů. Jsou to pyruvát, laktát, glycerol a tzv. glukogenní aminokyseliny. Většina pochodů glukoneogeneze je katalyzována stejnými enzymy jako glykolýza, pouze tři reakce jsou energeticky příliš náročné a probíhají jiným mechanismem. Pro syntézu 1 molu glukosy z pyruvátu je potřeba 6 molů ATP. Hlavním místem glukoneogeneze u savců jsou jaterní buňky.

Pentosový cyklus

Další metabolickou cestou, kterou se glukosa může přeměňovat je pentosový cyklus. Nezískává se při něm energie, avšak slouží k produkci NADPH potřebného pro syntetické pochody v buňkách a je rovněž zdrojem ribosafosfátu pro syntézu nukleových kyselin a nukleotidů. Enzymy pentosového cyklu jsou u savců lokalizovány především v jaterních buňkách.

Hormonální regulace metabolismu glukosy

U člověka je hladina glukosy v krvi udržována ve velmi úzkém rozmezí (3-6 mmol/l), bez ohledu na to, zda je glukosa bezprostředně dostupná v potravě či není. To je potřeba především pro zajištění

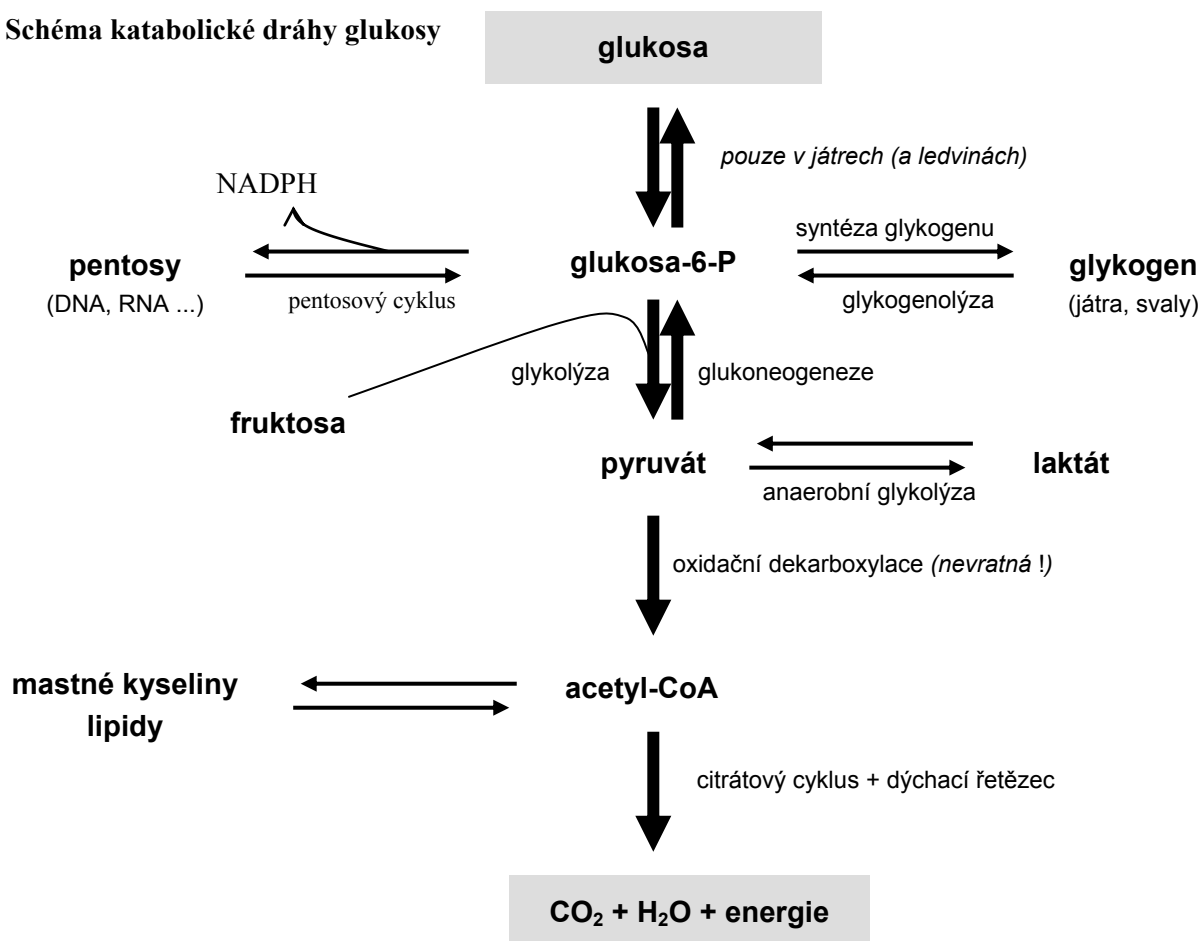
činnosti mozkových buněk, pro něž je glukosa prakticky jediným zdrojem energie. Na regulaci hladiny glukosy v krvi se podílí řada hormonů, z nichž největší význam mají pankreatické hormony inzulin a glukagon.

Inzulin je polypeptid obsahující 51 aminokyselin. Je produkován β -buňkami Langerhansových ostrůvků při zvýšení hladiny glukosy v krvi. Má řadu metabolických účinků, všechny z nich mají anaboličtý charakter. Hlavním efektem je snižování hladiny glukosy v krvi, které je výsledkem ovlivnění několika různých metabolických dějů. Inzulin např. usnadňuje transport glukosy do některých typů buněk, stimuluje glykolýzu, inhibuje glukoneogenezi a zvyšuje produkci glykogenu v játrech a ve svalech. Kromě toho působí i na metabolismus lipidů a proteinů. Nedostatek inzulinu, jak absolutní tak i relativní, vyvolává diabetes mellitus (cukrovku).

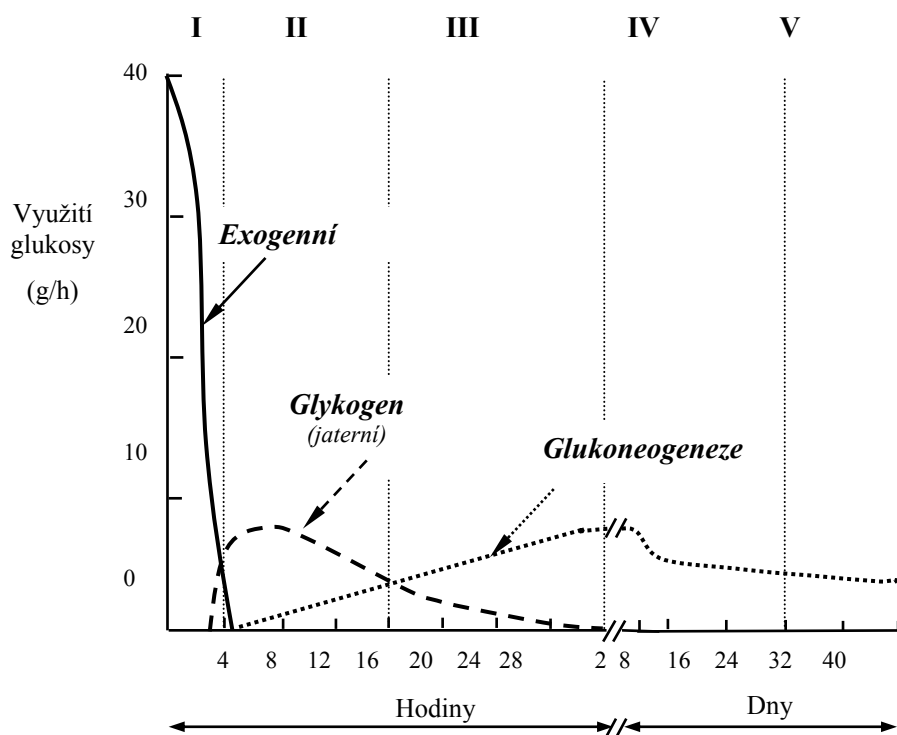
Antagonistou inzulinu je **glukagon** produkován α -buňkami Langerhansových ostrůvků. Sekrece obou protichůdných hormonů je ve vzájemné vazbě: snížení hladiny glukosy v krvi, byť velmi nepatrné, je účinným stimulem pro sekreci glukagonu, zvýšení hladiny glukagonu je současně provázeno snížením sekrece inzulinu a naopak. Glukagon zvyšuje odbourávání glykogenu v játrech a podporuje glukoneogenezi - oba tyto účinky se projevují zvýšením hladiny glukosy v krvi. Působí i na metabolismus lipidů.

Z dalších hormonů, které se podílejí na regulaci hladiny glukosy v krvi, je třeba jmenovat tzv. stresové hormony kortisol, adrenalin a noradrenalin

Schéma katabolické dráhy glukosy



Zdroje glukosy v krvi v různých fázích metabolismu



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. Glukosa v této fázi slouží jako hlavní zdroj energie pro většinu tkání a je ukládána ve formě glykogenu v játrech. Po cca 1 hodině po jídle začne hladina glukosy klesat, poněvadž glukosa je spotřebovávána katabolismem a ukládáním. Normoglykemie je opět ustavena po cca 2–4 hodinách. Po této době je v játrech zahájen proces glykogenolýzy a glukosa 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 inzulinem a glukagonem. Inzulin je zvýšen po jídle, glukagon se zvyšuje v průběhu hladovění.

Metabolismus fruktosy

V běžné stravě přijímáme denně kolem 80 g fruktosy, většinou ve formě disacharidu sacharózy nebo v ovoci. V poslední době se skrytým zdrojem fruktosy stává glukoso-fruktosový sirup, který se používá k dochucování řady potravin (jeho výroba je mnohonásobně levnější než získávání sacharózy). Fruktosa se po vstřebání ve střevě velmi rychle metabolizuje převážně v játrech. Zde se přeměňuje se na fruktosa-1-fosfát, který se svým metabolismem napojuje na proces glykolýzy. První fáze přeměny fruktosy není závislá na inzulínu, není regulovaná a proto je velmi rychlá. Fruktosa je proto rychlým zdrojem energie. Při vysokém příjmu fruktosy však v játrech dochází k nahromadění acetylCoA a

z něj se vytváří mastné kyseliny. Ty se pak ve formě triacylglycerolů transportují do tukové tkáně. Nárůst obezity v populaci v posledních letech se mimo jiné vysvětluje zvýšeným příjmem fruktosy.

Metabolismus galaktosy

Galaktosu přijímáme hlavně ve formě mléčného cukru - disacharidu laktosy. Galaktosa z něj uvolněná se rychle vstřebává do portální žíly a metabolizuje se v játrech převážně na aktivovanou formu glukosy (UDP-glukosa). Tato látka se zapojuje do metabolismu glukosy. Galaktosa může být rovněž zabudovaná do struktury glykoproteidů, glykosaminoglykanů a glykolipidů. U kojících matek slouží k syntéze laktosy.

Poruchy metabolismu při diabetu

Absence inzulínu snižuje vychytání a metabolismus glukosy ve tkáních. Současně nedostatek inzulínu vyvolává glukoneogenezi v játrech a lipolýzu v tukové tkáni. Je uvolňováno více mastných kyselin, než stačí být spotřebováno ve tkáních. Jsou odbourávány β -oxidací v játrech. Z nadbytečného acetyl-CoA jsou syntetizovány ketonové látky. To je potencováno tím, že oxalacetát 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 diurézy. Při léčbě acidózy se ionty K^+ vrací do buňky a objevuje se hypokalemie. Osmotická diuréza 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)