

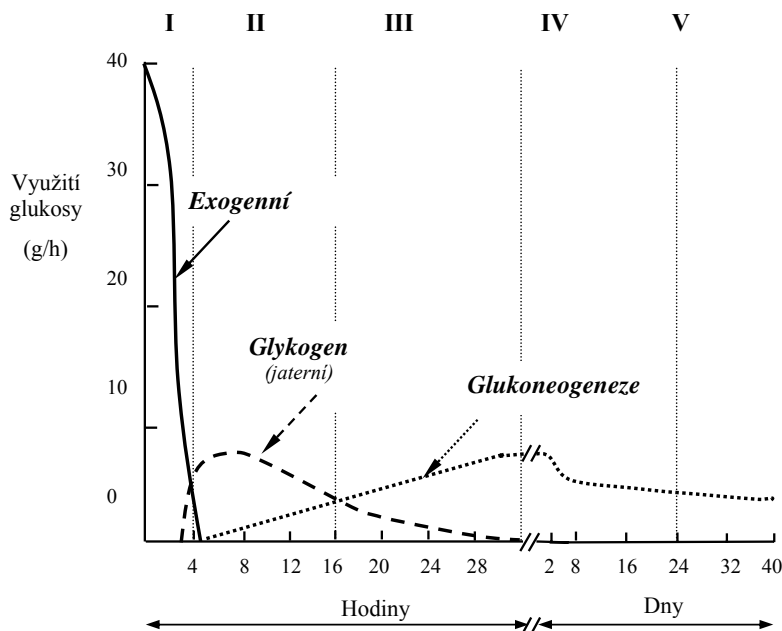
## Glukosa v krvi

### Zdroje glukosy v různých fázích metabolismu

Při popisu metabolismu se rozlišují dva základní metabolické stavy nazvané absorpční (resorpční) fáze a postabsorpční (postresorpční) fáze. Absorpční fáze trvá přibližně 4 hodiny a zahrnuje dobu jídla a po ní. Pokud po této době nesníme další jídlo, metabolismus přechází do postabsorpční fáze. Typický stav postabsorpční fáze je stav v průběhu a po nočním lačnění. Je-li přísun potravy zastaven déle než 12-14 hodin, přechází metabolismus do fáze hladovění (krátkodobého = od desítek hodin-po několik dní, až dlouhodobého = více než dva-tři týdny). Časové údaje jednotlivých fází fází jsou orientační, závisí na množství přijaté potravy, velikosti energetických zásob a dalších faktorech.

Hladina glukosy v krvi je u zdravých lidí udržována ve velmi úzkém rozmezí. V postresorpční fázi 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. 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 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

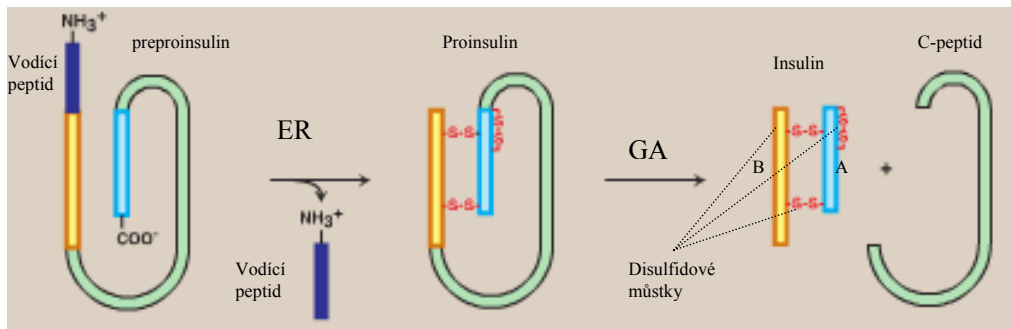
při přechodu od fáze nasycení do fáze hladovění jsou regulovány především hormony inzulinem a glukagonem. Inzulin je zvýšen po jídle, glukagon se zvyšuje v průběhu hladovění.

## Hormonální regulace metabolismu glukosy

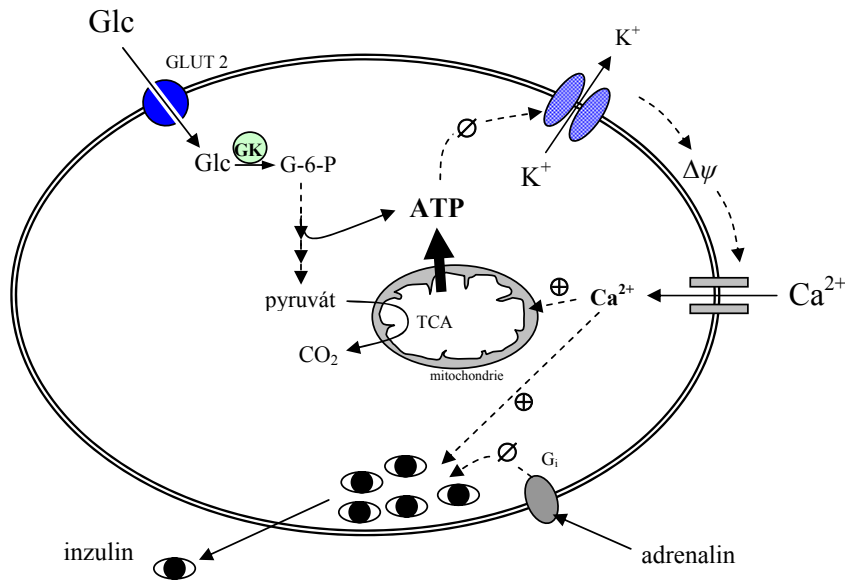
### "Klidové" hormony regulující glukosemii

#### Inzulin

Inzulin je syntetizován v  $\beta$ -buňkách pankreatu nejprve ve formě preproinsulinu. Syntéza probíhá na drsném ER a produkt je zaváděn pomocí hydrofobního vodícího peptidu do ER. Zde je vodící sekvence o délce 23 aminokyselin odstraněna a v cisternách ER vzniká proinsulin. V jeho struktuře se vyskytují 3 disulfidové můstky. Proinsulin je přenášen do cisteren GA a zde je štěpením pomocí několika hydrolytických enzymů přeměněn na inzulin, který je tvořen dvěma nestejně dlouhými polypeptidovými řetězci A (21 aminokyselin) a B (30 aminokyselin). Při štěpení se zbylá část molekuly uvolňuje ve formě C-peptidu. Oba produkty jsou v buňce uchovány v sekrečních granulích. Exocytosou se inzulin i C-peptid uvolňují do krve. Stanovení C-peptidu se v klinické biochemii využívá jako indikátor produkce endogenního inzulínu.



Uvolňování inzulínu je regulováno především hladinou glukosy v krvi. Je modulováno i signály z CNS (somatostatin) a GIT (např. cholecystokinin a GLP-1, viz dále). Uvolnění inzulínu může být stimulováno i některými aminokyselinami, avšak v menší míře než glukosou. Adrenalin snižuje uvolňování inzulínu.

**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 K<sup>+</sup>-kanály a vyvolává depolarizaci membrány. Důsledkem je influx Ca<sup>2+</sup> kanály závislémi na membránovém potenciálu. Zvýšená hladina Ca<sup>2+</sup> stimuluje exocytózu inzulínu. Adrenalin a noradrenalin blokují uvolňování inzulínu. Pankreatická GK tak zprostředkovává spojení mezi zvýšenou hladinou glukosy a uvolněním inzulínu  $\beta$ -buněk pankreatu a je proto označována jako **glukosový senzor**. Další glukosové sensory byly popsány v mozku.

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

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

## Metabolické účinky inzulínu 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	GLUT 4
	↑ 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	GLUT 4
	↑ Glykolýza	Fosfofruktokinasa
	↑ Syntéza glykogenu	Glykogensyntasa
	↓ Glykogenolýza	Glykogenfosforylasa
	↑ Syntéza proteinů	Translační iniciační komplex

Odstraněno: 1

**Glukagon**

Glukagon je polypeptidový hormon syntetizovaný v  $\alpha$ -buňkách pankreatu. 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 (GRPP glycentin relativ pancreatic polypeptide), 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. Stimulem je nízká hladina glukosy a vysoká hladina některých aminokyselin.

GLP-1 se uvolňuje během jídla z tenkého střeva, váže se na receptory v pankreatických  $\beta$ -buňkách a vyvolává uvolnění inzulínu 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 inzulínu.

Glukagon působí převážně v játrech, především proto, že v portální krvi je jeho koncentrace nejvyšší. Dále působí na tukovou tkáň a aktivuje v ní lipázu štěpící triacylglyceroly. Nemá vliv na metabolismus svalu, poněvadž svalové buňky neobsahují receptory pro glukagon. Pankreatický glukagon má poločas 3–6 min a je odstraňován převážně játry a ledvinami. Jeho metabolické účinky shrnuje následující tabulka.

## Metabolické účinky glukagonu

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
Tuková tkáň	↑ Lipolýza	Hormon-senzitivní lipasa

Poměr mezi hladinou glukagonu a inzulínu po jídle závisí na složení přijímané potravy, poněvadž glukosa stimuluje uvolnění inzulínu a aminokyseliny uvolnění glukagonu a v menším množství též inzulínu. Pokud tedy strava např. obsahuje převážně proteiny, působí oba hormony. Inzulín stimuluje vychytání aminokyselin tkáněmi a proteosyntézu, glukagon pak zvyšuje glukoneogenezi z přijatých aminokyselin. Syntéza glykogenu v játrech a lipidů v tukové tkáni je v takové situaci omezena.

**"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 dřeně 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  $\alpha_1$ -adrenergických receptorů, ve svazech 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 ↑↑↑	Hormon-senzitivní lipasa
	Utilizace TG ↓	Lipoproteinová lipasa
Játra	Glykolýza ↓	Fosfofruktokinasa
	Glukoneogeneze ↑	Fruktosa-1,6-bisfosfatasa
	Syntéza glykogenu ↓↓	Glykogensyntasa
	Glykogenolýza ↑↑↑	Glykogenfosforylasa
	Syntéza MK ↓	Acetyl-CoA-karboxylasa
Kosterní sval	Glykolýza ↑↑↑	Fosfofruktokinasa
	Syntéza glykogenu ↓↓	Glykogensynthasa
	Glykogenolýza ↑↑↑	Glykogenfosforylasa
	Utilizace TG ↓	Lipoproteinová lipasa

Účinky katecholaminů nastupují během několika sekund jako součást odpovědi „uteč nebo boj“ („flight or 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 inzulínu. 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 z kůry nadledvin při chronickém stresu. Hlavní je kortisol. 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 inzulínu (absolutní deficit při poruše sekrece nebo relativní deficit při poruše jeho působení v periferních tkáních – inzulínová rezistence\*)

Metabolický důsledek: - porucha metabolismu glukosy, ale též proteinů a lipidů

Klinický nález pro DM: - chronická hyperglukosemie

Příčiny hyperglukosemie: - snížený transport glukosy závislý na inzulínu (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	inzulin-dependentní (IDDM)	noninzulin-dependentní (NIDDM)
Příčina	<b>autoimunitní destrukce <math>\beta</math> buněk</b>	<b>inzulinová rezistence a/nebo porucha sekrece inzulinu</b>
Nedostatek inzulinu	absolutní	relativní
Koncentrace inzulinu	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

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

**\*\*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 inzulinového receptoru, infekce, indukce léky, chemikáliemi, endokrinopatie, imunitně podmíněný, ...).

## Poruchy metabolismu při diabetu

Absence inzulinu snižuje vychytání a metabolismus glukosy ve tkáních. Současně nedostatek inzulinu 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 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 acidosis 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 acidosis 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)

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.

### **Neketotické hyperosmolární koma**

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

### **Hypoglykemie u léčeného DM**

Hypoglykemie je definována jako pokles koncentrace glukosy v plazmě pod 2,5 mmol/l. U léčených diabetiků je nejčastěji vyvolána předávkováním inzulinem nebo sníženým příjmem potravy při nezměněné dávce inzulínu. Typickými projevy jsou hlad, bledost, třes rukou, pocení, nervozita, celková slabost, bušení srdce, tuhnutí kolem úst, opilecké chování, neostře vidění. Ve velmi závažných případech dochází ke ztrátě vědomí a křečím. Protože snížení hladiny cukru v krvi je u různých lidí provázáno různými stavy, nemusí se při hypoglykemii nutně objevit všechny vyjmenované příznaky.

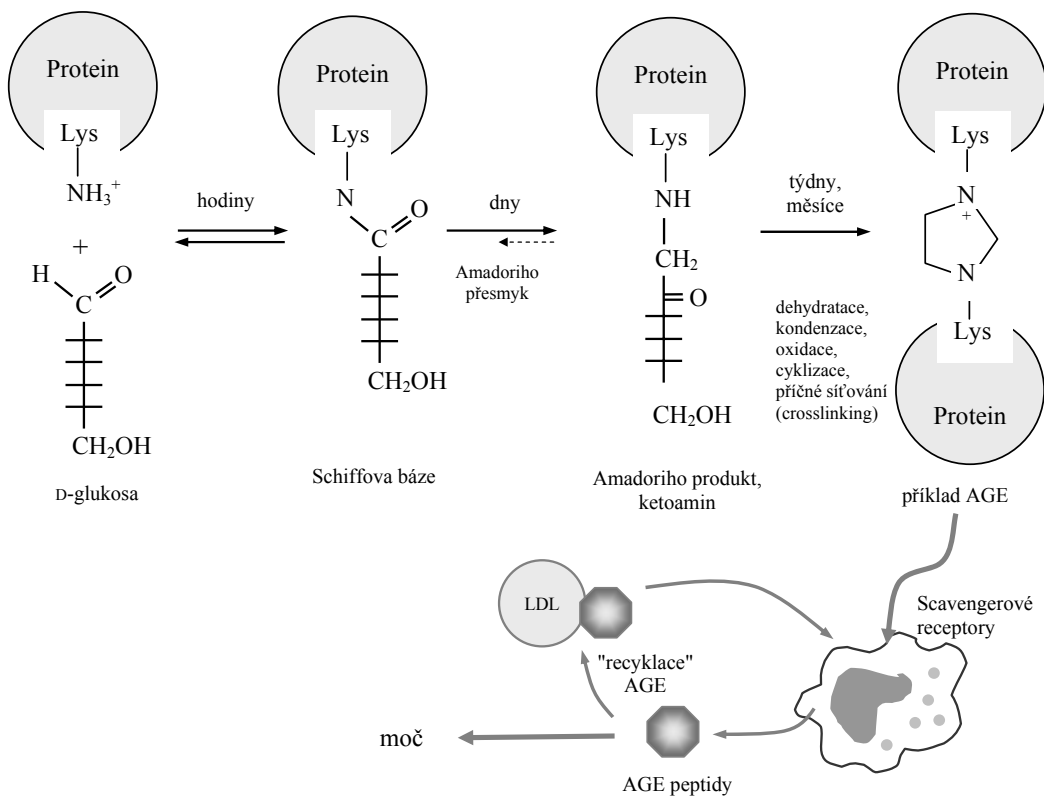
V průběhu trvání diabetu a častým opakováním hypoglykemie dochází k útlumu projevů odpovědi organismu na hypoglykemii (glukagon a adrenalin se vyplavují pomalu), což má za následek tzv. syndrom porušeného vnímání hypoglykemie. Nerozpoznaná hypoglykemie nebo hypoglykemie ve spánku může vést ke kolapsu organismu v důsledku absolutního nedostatku glukózy v krvi, tzn. k hypoglykemickému kómatu. Kóma je charakteristické bezvědomím diabetika, a tím i neschopností přijímat potraviny obsahující sacharidy. První pomocí je injekční aplikace glukagonu. Dále vložíme kostku cukru do úst postiženého, kde se ve slinách rozpuštěná sacharóza rychle vstřebává do krve již z dutiny ústní. Je vhodné kostku cukru vložit mezi tvář a zuby, kvůli nebezpečí vdechnutí. Pokud léčba není účinná, lékař dále nitrožilně aplikuje 40% roztok glukózy. Velmi častou chybnou úvahou nepoučeného laika je "píchnout cukrovkáři inzulín". Inzulín však (na rozdíl od kostky cukru) může člověka zabít, proto jej podává pouze lékař, nebo diabetik sám sobě při plném vědomí)



## Dlouhodobé komplikace nekompenzovaných DM

### Neenzymová glykace proteinů (Maillardova reakce)

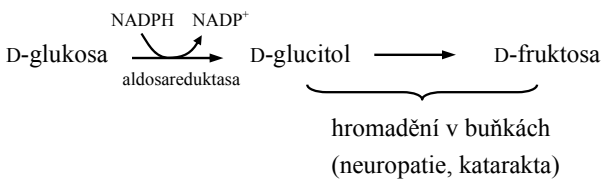
Dlouhodobě zvýšená hladina glukosy vede ve zvýšené míře ke glykaci proteinů. Glykovaný hemoglobin nebo glykovaný albumin bývají jsou využívány pro zjištění informace o průběhu glykace za určité časové období (viz praktické cvičení). Tvorba dalších glykovaných proteinů, zejména s delším poločasem má však závažné důsledky. Ty vyplývají z pozměněné struktury proteinů a tím změny jejich vlastností (inaktivace enzymů, inhibice tvorby regulačních molekul, snížená citlivost k proteolýze, abnormality ve funkci, zvýšená imunogenita, zesíťování glykoproteinů, apod).



### Oxidační stres

Hydroxylové skupiny v molekule glukosy se také mohou účastnit přenosu elektronů a podílet se tak na vzniku reaktivních radikálů. Navíc molekuly glukosy a v menší míře i fruktosy mohou podléhat autooxidaci a generovat superoxidový radikál a následně peroxid vodíku, ze kterého se tvoří hydroxylový radikál. Konečným produktem autooxidace glukosy jsou reaktivní dikarbonylové sloučeniny, které se mohou podílet na fragmentaci polypeptidových řetězců. Tvorby reaktivních forem kyslíku se mohou účastnit i glykované proteiny. Takto vyvolaná tvorba pokročilých produktů glykace (označovaných **AGE** – advanced glycation endproducts), má závažné důsledky pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací diabetu. Po vazbě AGE na receptory na makrofázích nebo na endotelových buňkách v cévách dochází k uvolnění cytokinů: interleukinů-1, -6 a -18, a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), které mohou působit na trombocyty a negativně ovlivnit fibrinolytický systém. V endotelových buňkách mohou cytokiny indukovat syntézu cytoadhezivních molekul (E selektinu a adhezivních molekul pro leukocyty) a ovlivňovat tak interakci arteriální stěny s cirkulujícími elementy.

### Aktivace "sorbitolové cesty"



### Poruchy lipidového metabolismu

Důsledkem dlouhodobé hypertriacylglycerolemie dochází k rozvoji aterosklerózy.