

3_Fyziologická a patologická biochemie sacharidů

- 1) Trávení a vstřebávání sacharidů, poruchy těchto dějů
Základní metabolické cesty sacharidů a jejich poruchy,
- 2) **Diabetes mellitus** jako komplexní metabolická choroba -
biochemie diabetu
- 3) **Glykogenózy**
- 4) **Poruchy metabolismu fruktosy a galaktosy**
- 5) **Mukopolysacharidózy**

Regulace glykémie a její poruchy
Složené cukry



Sacharidy



Sacharidy

- **Sacharid** (z lat. *saccharum* = *cukr*)
- Též **glycid**, nepřesně **cukr**, zastarale a chybně **uhlovodan** nebo **karbohydrát**
- Organická látka patřící do skupiny polyhydroxyderivátů - aldehydů nebo ketonů
Nízkomolekulární sacharidy jsou rozpustné ve vodě a mají více či méně sladkou chuť
- Makromolekulární polysacharidy jsou většinou bez chuti a jsou ve vodě jen omezeně rozpustné (škrob, agar) nebo zcela nerozpustné (celulosa)

Sacharidy

- Jsou sloučeniny uhlíku, vodíku a kyslíku, lišící se strukturou a velikostí molekuly
- Zákl. stavební jednotka - monosacharidy
- Vazba glykosidická
- Zdroj energie pro činnost svalů a mozku
- Primární zdroj energie při intenzivním tréninku
- U rostlin vznikají asimilací vzdušného CO_2 za přítomnosti vody a denního světla - fotosyntézou
- Denní příjem 50 - 60% z celkového energ. příjmu
- Množství energie v 1g = 4 kcal = 17 kJ
- Zásobní glykogen (jaterní a svalový)

Dělení a klasifikace sacharidů

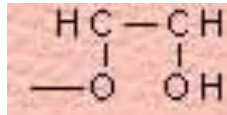
- Jednoduché sacharidy
 - Monosacharidy 1 x 6C
 - Disacharidy 2 x 6C
- Složené (komplexní) sacharidy
 - Polysacharidy 10 a více 6C

Jednoduché cukry

- Monosacharidy

- Výskyt: ovoce(10 - 12%), med (35%G, 35%F), zelenina, džusy...

- Sladká chuť



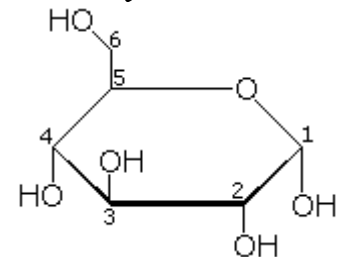
- **Glukóza** (hroznový, škrobový cukr, dextróza)

- » Nejrychlejší zdroj energie

- » Nezbytná pro mozek a ery (150 g/d)

- **Fruktóza** (ovocný cukr, levulóza)

- **Galaktóza** (součást mléčného cukru)



Jednoduché cukry

- Disacharidy

- **Maltóza** (sladový cukr) - klíčky obilovin a sladu

glukóza + glukóza

- **Sacharóza** (řepný, třtinový cukr) - řepa cukrová, cukrová třtina, javorový sirup
 - spotřeba 100 - 120 g/os./d
 - denní příjem max. 10 %

glukóza + fruktóza

- **Laktóza** (mléčný cukr) - mléko a mléčné produkty
 - spotřeba 10 - 30 g/os./d

glukóza + galaktóza

Složené cukry

- Polysacharidy

- Stravitelné (amylóza + amylopektin)

- Složené z jednotek glu

- **Škrob** - rostlinný

- **Glykogen** - živočišný

- Hl. zdroje v potravě: obiloviny a jejich výrobky (mouka, chléb, rýže, těstoviny, kukuřice, oves..), brambory, luštěniny, zelenina

Složené cukry

- Polysacharidy

- **Nestravitelné** (vláknina)

- Částečná až úplná rezistence vůči hydrolýze trávicími šťávami

- S výjimkou rozpustné vlákniny, prochází nezměněné tenkým střevem

- Fermentace enzymy mikroflóry tlustého střeva → MK

- 1 g vlákniny = 3 kJ

- DDD 25 - 30g poměr R:N 1:3

- Dělení

- » **Rozpustná** - pektiny, inulin, fruktooligosacharidy, slizy, gummy, hemicelulózy ...

- ovoce, oves, slad, luštěniny, brambory

- » **Ner rozpustná** - celulóza, Lignin, hemicelulózy...

- zelenina, otruby, celozrnné výrobky

3. patobiochemie-sacharidy

Význam vlákniny

- **Rozpustná**

- Částečné rozštěpení v tenkém střevě → gely → zpomalení pasáže v horní části GIT → zvýšení viskozity střevního obsahu → ↓ přístup trávicích šťáv k substrátům, vazba miner. látek → ↓ vstřebávání živin a žluč. kyselin, zpomalení rychlosti resorpce glu, prebiotikum

- **Ner rozpustná**

- ↑ obsah stolice (zředění a vazba toxických látek), zkrácení transitního času → omezení resorpce toxických látek, ↓ vstřebávání některých živin
 - Fermentace ⇒ MK s krátkým řetězcem (acetát, propionát, butyrát) = zdroje energie pro kolonocyty (80%), snížení pH
- ⇒ **Preventivně x zácpě, polypy a nádory tl. střeva, žl. kameny, snižuje cholesterol v krvi**

Trávení škrobů

- Dutina ústní
 - škrob - **slinná α -amyláza (ptyalin)**
 - Optim. pH 6,7
- Žaludek
 - Utlumení aktivity ptyalinu

Trávení škrobů

- Tenké střevo

- Enzymy slinivky břišní -

- **pankreatická α -amyláza**

- Hydrolýza 1,4 a vazby

- => maltóza, maltotrióza, polymery glu,
 α -limitní dextriny (8 glu)

- Sliznice tenkého střeva - **oligosacharidázy**

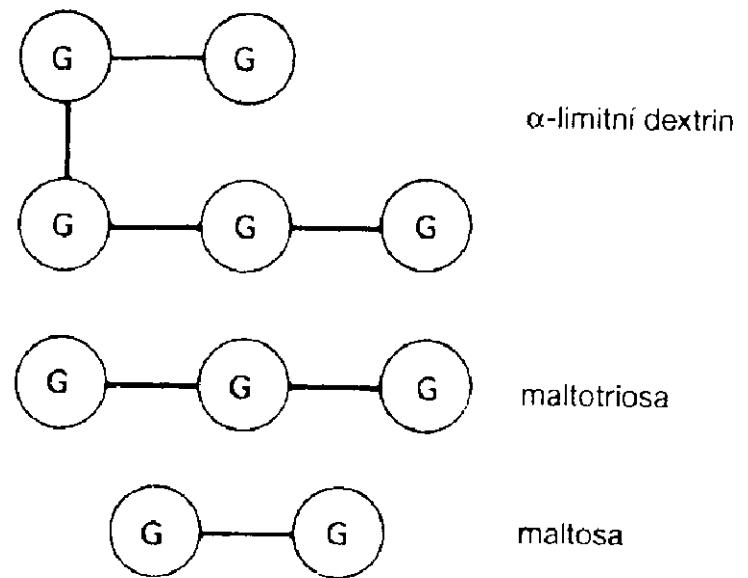
- Zevní strana kartáčového lemu

- **α -limitní dextrináza** - α -limitní dextriny

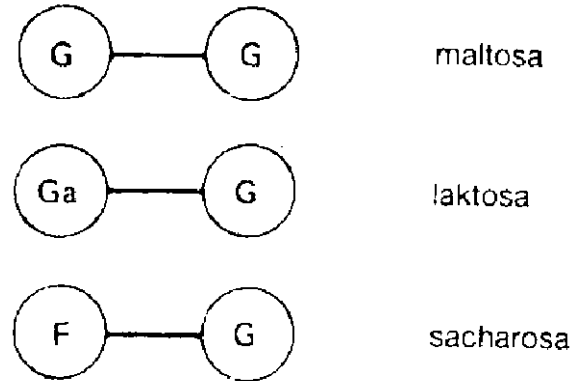
- **Glukoamyláza** - maltóza => glu

- maltotrióza => glu

- polymery glu=> glu



Trávení disacharidů



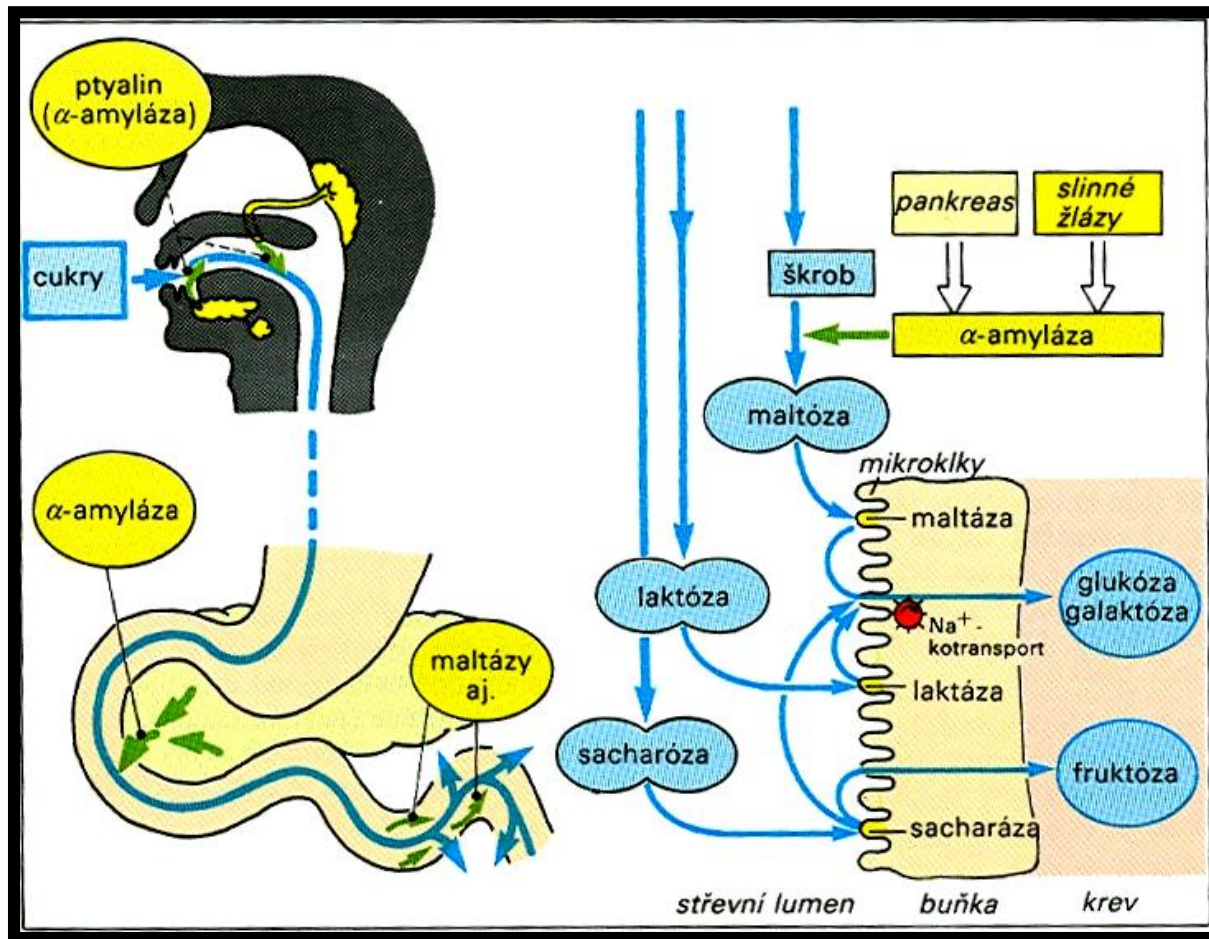
- Tenké střevo

- Sliznice tenkého střeva - **disacharidázy**
 - » **Laktóza** → *laktáza* => glu a gal
 - » **Maltóza** → *maltáza* => glu a glu
 - » **Sacharóza** → *sacharáza* => glu a fru
- Nedostatek disacharidáz => průjem, nadýmání, flatulence
 - » *Zvýšené množství osmoticky aktivních molekul oligosacharidů a tvorba plynů*
- Laktáza - aktivita klesá s věkem
 - » **intolerance laktázy**
- Poruchy digesce i resorpce při zánětech

Vstřebávání sacharidů

- Rychlé - stěnou tenkého střeva => *v. portae*
- Resorpce - dřív než se zbytky stravy dostanou do terminálního ilea
- Max. rychlost 120 g/hod.
- Místo vstřebávání - duodenum a proximální jejunum
- Vliv Na⁺ na transport sacharidů
 - ↑ c Na⁺ na slizničním povrchu bb. → usnadnění vstupu glu do bb. a naopak
 - Společný kontrtransport
 - Na⁺ - transport dle koncentračního spádu + glu = sekundárně aktivní transport do ICT, usnadněná či prostá difúze do ECT
 - Gal - stejný mechanismus
 - Fru - absorpce nezávislá na Na⁺
 - pomalejší resorpce
 - usnadněná difúze
 - část fru → glu (slizniční bb.)

Přehled trávení - sacharidy



Jednoduché cukry mohou být resorbovány do portální krve a dopraveny do jater a dále do tkání kde představují zdroj energie, nebo se uloží v játrech jako zásobní energie (glykogen). Nadbytečný příjem cukru se uloží v podobě tuku.

začátek trávení cukrů – ústa – slinná
 α -amyláza štěpí škroby na dextriny, maltotriózu, maltózu, toto štěpení pokračuje přes jícn chvíli v žaludku, než se začne secernovat kyselá žaludeční šťáva, jejíž nízké pH inaktivuje slinnou amylázu. v **duodenu**, kam se vylučuje pankreatická α -amyláza - dextriny na disacharidy, které jsou v tenkém střevě štěpeny specifickými disacharidázami střevní šťávy na monosacharidy
sacharóza (sacharózou) = glukóza a fruktóza
laktóza (laktázou) = galaktózu a glukózu
maltóza (maltázou) = glukóza a glukóza
Jednoduché cukry jsou aktivně vstřebávány do **enterocytů** – sekundární aktivní kotransport s Na⁺ a po gradiendu vydávána pomocí nosiče (usnadněná difúze) z buněk do portální krve. U fruktózy by prokázán pouze pasivní transport a je vstřebávána rychleji než ostatní monosacharidy

Metabolismus sacharidů

- Monosacharidy → portální oběh → játra
- 1. krok v metabolismu glu, fru, gal - fosforylace
- Galaktóza → gal-1-P → glu-1-P (→ glukóza)
 - Podíl na syntéze glykogenu, reverzibilní reakce
 - Gal - tvorba glykolipidů, mukoproteinů
- Fruktóza → fru-6-P → fru-1,6-diP →
 - fru-1-P → dihydroxyaceton a glyceraldehyd → metabol. dráhy glu
 - glukóza, syntéza glykogenu a TAG
 - » Játra - vysoká schopnost syntézy TAG
- **Využití fosfátů hexóz**
 - Štěpení jako energetického substrátu v tkáních
 - přeměna na glykogen (játra, kosterní svalstvo)
 - Přeměna na MK a triacylglyceroly (TAG) (játra, tuková tkáň) - energetická rezerva
 - Minoritní část - metabolizace v pentózovém cyklu, syntéza glykoproteinů, glykolipidů

Metabolismus glukózy

- **Glykolýza - anaerobní**
 - odbourávání glu za anaerobních podmínek na pyruvát či laktát
 - získání energie 2 ATP/ 1 mol glu
 - Proces zahrnující několik kroků - viz obr.
 - Neprobíhá v mitochondriích, ale v cytoplasmě
 - Pyruvát => acetyl-CoA (nevratná reakce)
 - => laktát
 - => alanin => proteiny

Aerobní glykolýza a Cyklus kyseliny citrónové

- Acetyl-CoA => tuky
=> Krebsův cyklus
- **Krebsův cyklus** - oxidace cukrů, tuků i některých AMK
- Krebsův cyklus => Acetyl-CoA => redukované kofaktory, CO_2 , vodu a energii
- Aerobní oxidace- dýchací řetězec - 36-38 mol ATP/1 mol glu
- Průběh CC - mitochondrie
- Vyžaduje přísun O_2
- Nefunguje za anaerobních podmínek !!!!!

Metabolismus glykogenu

- **Glykogeneze**

- tvorba zásobního glykogenu z glu-1-P
- Kdy? - při nadbytku glukózy
- Uložení - játra (100 g), svaly (300 - 400 g)
- Glykogen - zadržuje vodu

- **Glykogenolýza**

- rozpad glykogenu
- Kdy? - při nedostatku glu
- Adrenalin (aktivace fosforylázy)

Fyziologický význam glukózy

- Glu - nejrychlejší zdroje energie
 - **Nezbytná pro ery a mozek, nerv. bb.**
- Min. potřeba 150 g/24 hod.
 - < 150 g/24 hod. => **glukoneogeneze, ketogeneze** (energie z MK, vznik ketolátek, pokud produkce předčí utilizaci => ketóza- narušení acidobazické rovnováhy, prevence min. 50 - 100 g sach./d)
- **Hl. glukózy v krvi - glykémie (3,9 - 6,1 mmol/l)**
 - **Jaterní glukostat** - játra udržují konstantní hl. gly
- **Hypoglykémie** => ↑ glukagon, adrenalin => mobilizace tvorby glu (glykogenolýza)
- **Glu** - nelze vytvořit z tuků, pouze z malého množství glycerolu

Hormonální regulace

- **Inzulin**

- Produkováný B-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu
- Stimulační účinek na utilizaci glu
- Regulátor sekrece - hl. glykémie (gly)
 - \uparrow hl. gly \Rightarrow \uparrow inzulínu \Rightarrow \uparrow utilizaci glu do bb. \Rightarrow normalizace hl. gly
- Je stimulován také fru, AMK (Arg), glukagonem

- **Glukagon**

- Produkováný A-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu
- Aktivuje jaterní fosforylázu \Rightarrow glykogenolýza \Rightarrow \uparrow hl. gly

- **Kortikoidy, katecholaminy, hormony štítné žlázy, růstový hormon**

Zisk glukózy za fyziologických podmínek

- **Přísun z vnějšího prostředí** - jednoduché či složené sacharidy
- Ze zásob - **glykogen**
- **Glukoneogeneze** - z AMK
 - Kdy ? - hladovění, nízký příjem sacharidů, DM, stres
 - Ize i naopak - transaminace produktů metabolismu glu → AMK

GLUKOSA V KRVI

Jedna z hlavních priorit metabolické regulace:

Hladina glukosy v krvi nesmí poklesnout pod 3 mmol/l

Hormonální regulace:

insulin (snižuje hladinu glukosy)

glukagon (zvyšují hladinu
adrenalin glukosy)

kortisol

Resorpční fáze

**Postresorpční fáze,
hladovění**

3,1-5,0 mmol/l

Hladina glukosy v krvi

**Glykogenolýza
(játra)**

**Glukoneogeneze
(játra, ledviny)**

**Sacharidy z
potravy**

Faktory určující hladinu glukózy

- Rovnováha mezi množstvím glu vstupující do krve a množství které krev opouští
 - Příjem sacharidů z potravy
 - Rychlost vstupu glu do sval. bb., bb. tukové tkáně a jiných orgánů
 - 5% glu → glykogen
 - 30 - 40 % glu → tuk (pokud jsou naplněny zásoby glykogenu)
 - Zbytek → metabolizace ve svalech a jiných tkáních
 - Jaterní glykogen za hladovění → glukóza
 - » Déletrvající hladovění → vyčerpání glykogenu => glukoneogeneze

Homeostáza sacharidů při námaze

- **V klidu a po námaze**
 - spotřeba MK kosterním svalstvem
 - spotřeba glu - mozek
- **Fyzická námaha** => glykogenolýza => ↑ hl. gly, postupné snižování při námaze
 - => ↑ glukoneogeneze, ↓ hl. inzulínu, ↑ hl. glukagonu a adrenalinu
- **Po fyzické námaze** => glukoneogeneze, pokles výdeje glu z jater (pro doplnění jaterního glykogenu)
 - => ↑ hl. inzulínu => podpora ukládání glykogenu

Vstup glukosy do buněk

Molekuly glukosy jsou výrazně polární, nemohou difundovat hydrofobní lipidovou dvojvrstvou membrány (vodíkové můstky mezi OH skupinami a vodou)

Glukosové transportéry

-transmembránové bílkoviny usnadňující transport glukosy do buněk

- typ GLUT (1-14)* nebo SGLT**

* *glucose transporter*

** *sodium-coupled glucose transporter*

GLUT 1-GLUT 14, shodné rysy:

~ 500 AK, 12 transmembránových helixů

mechanismus:

usnadněná difuze přes membránu (probíhá
po koncentračním spádu, nevyžaduje energii)

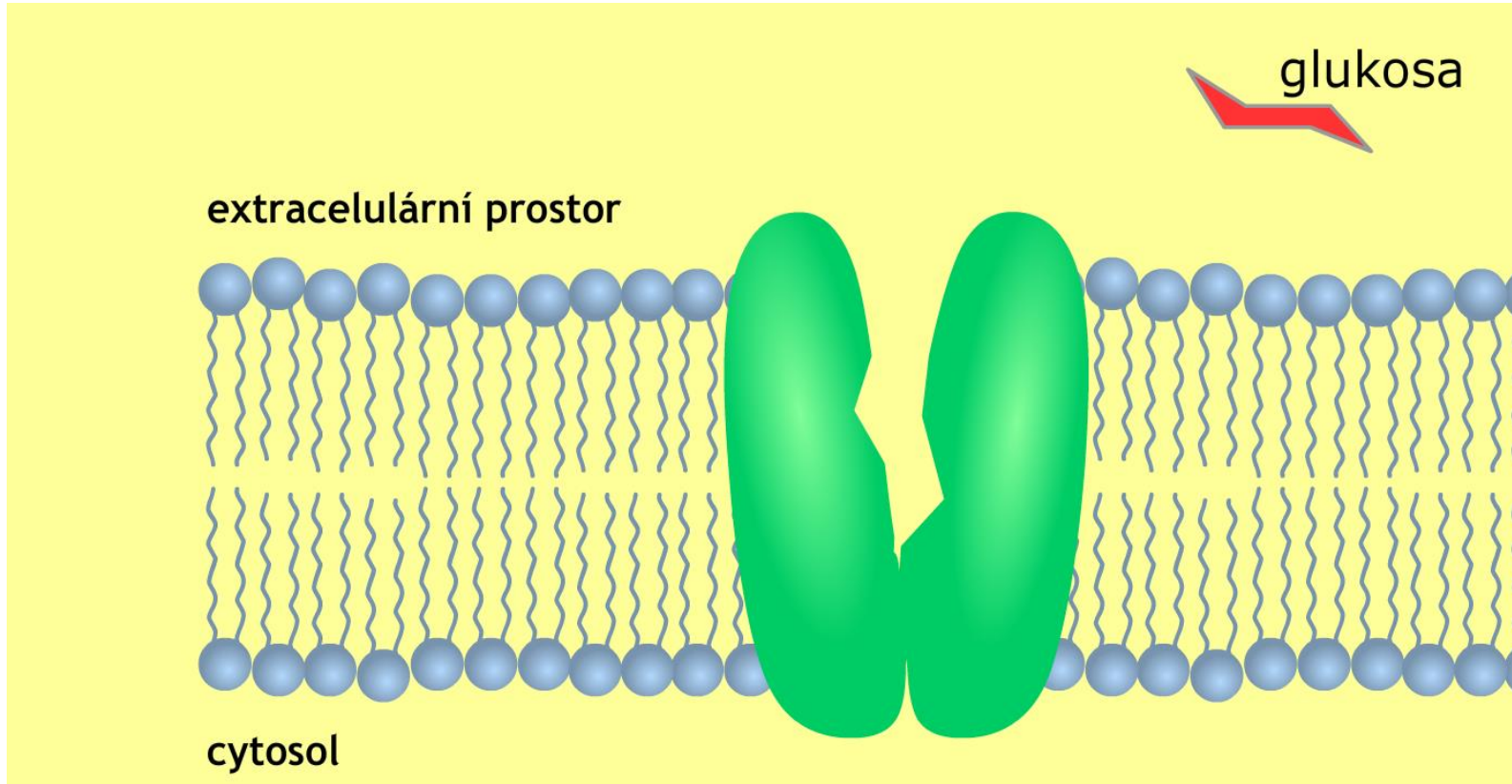
Proč tolik typů transportérů ?

- liší se afinitou ke glukose
- mohou být různým způsobem regulovány
- vyskytují se v různých tkáních

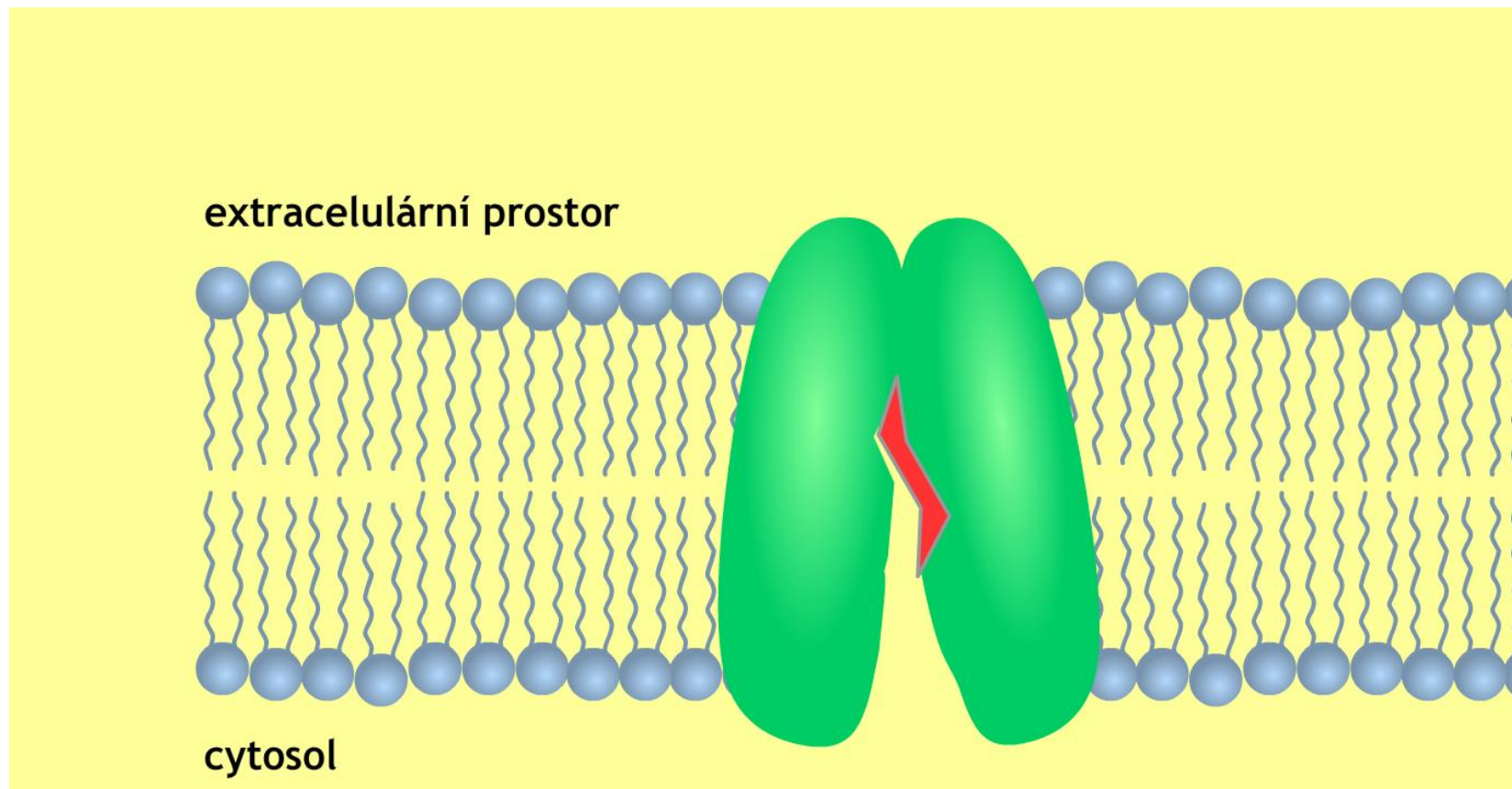
Glukosové transportéry typu GLUT

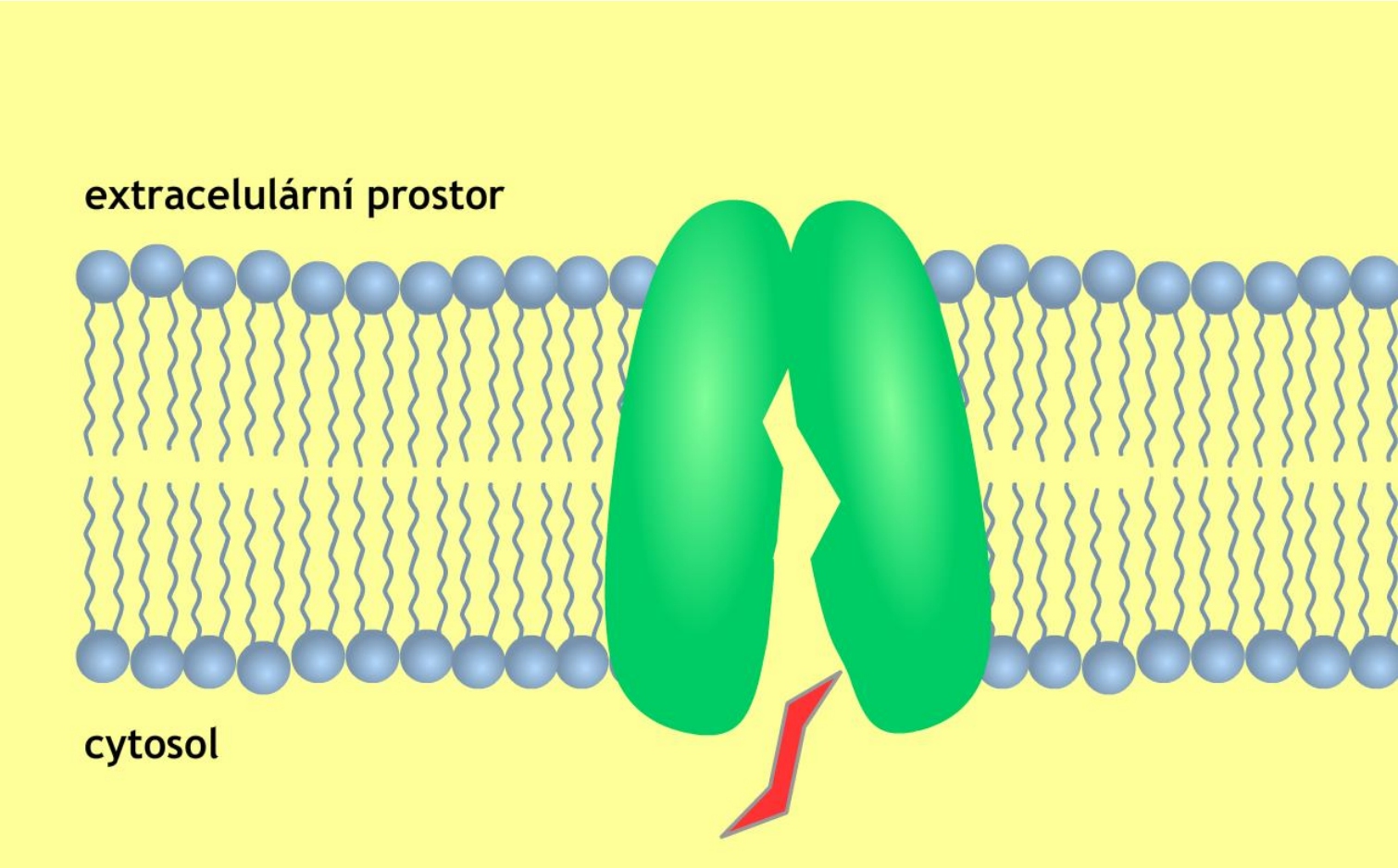
Typ	charakteristika
GLUT 1	Většina buněk (Ercs, buňky svalů za klidových podmínek, krevní cévy v mozku, a jinde)
GLUT 2	Játra, β -buňky pankreatu, ledviny
GLUT 3	Nervové buňky, placenta, a jinde
GLUT 4	Sval, adipocyty - závislé na insulinu
GLUT 5	Transport fruktosy - tenké střevo, a jinde
GLUT 7	Intracelulární transport v játrech

Transport glukosy pomocí GLUT

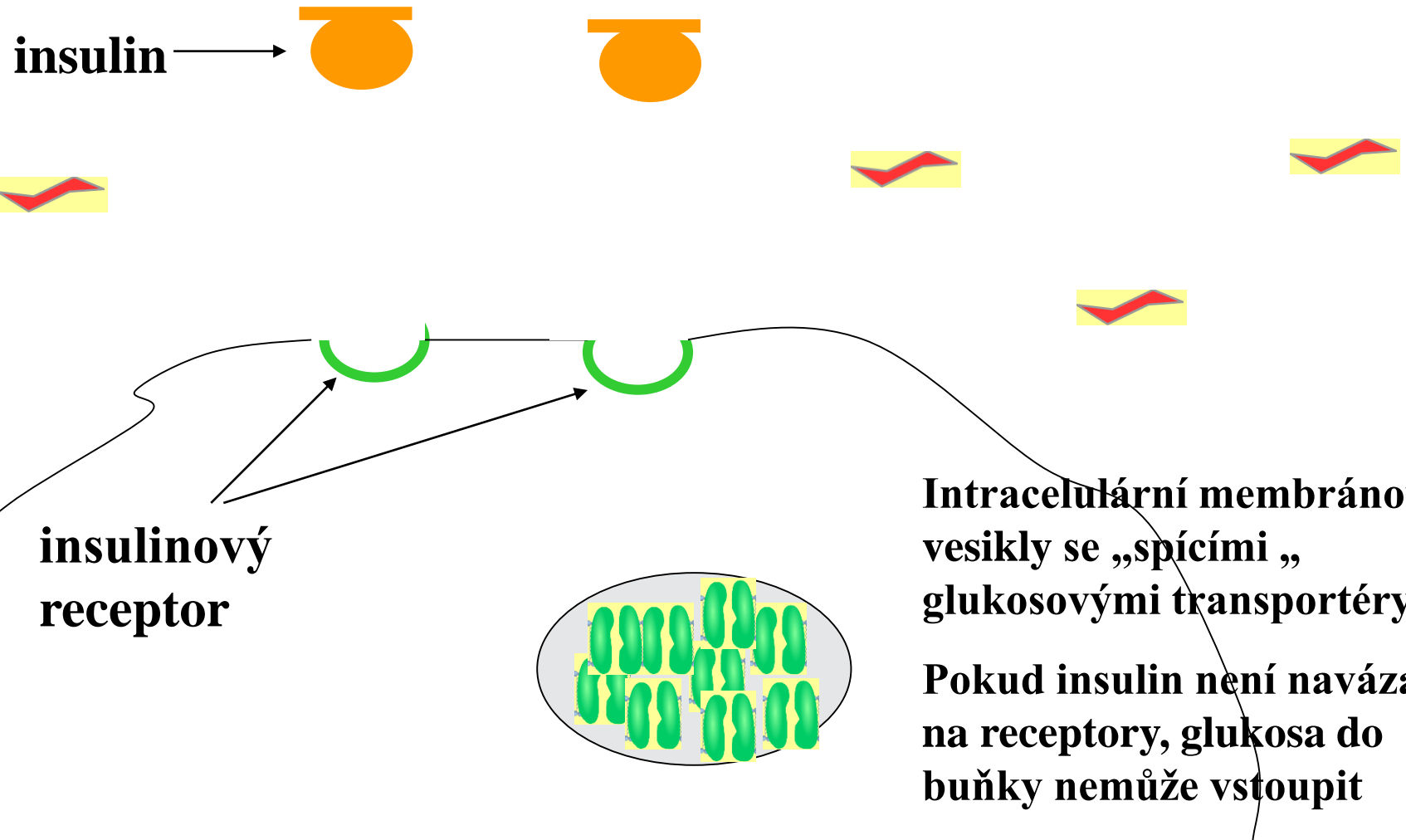


Mechanismus usnadněné difuze
3_patobiochemie-sacharidy

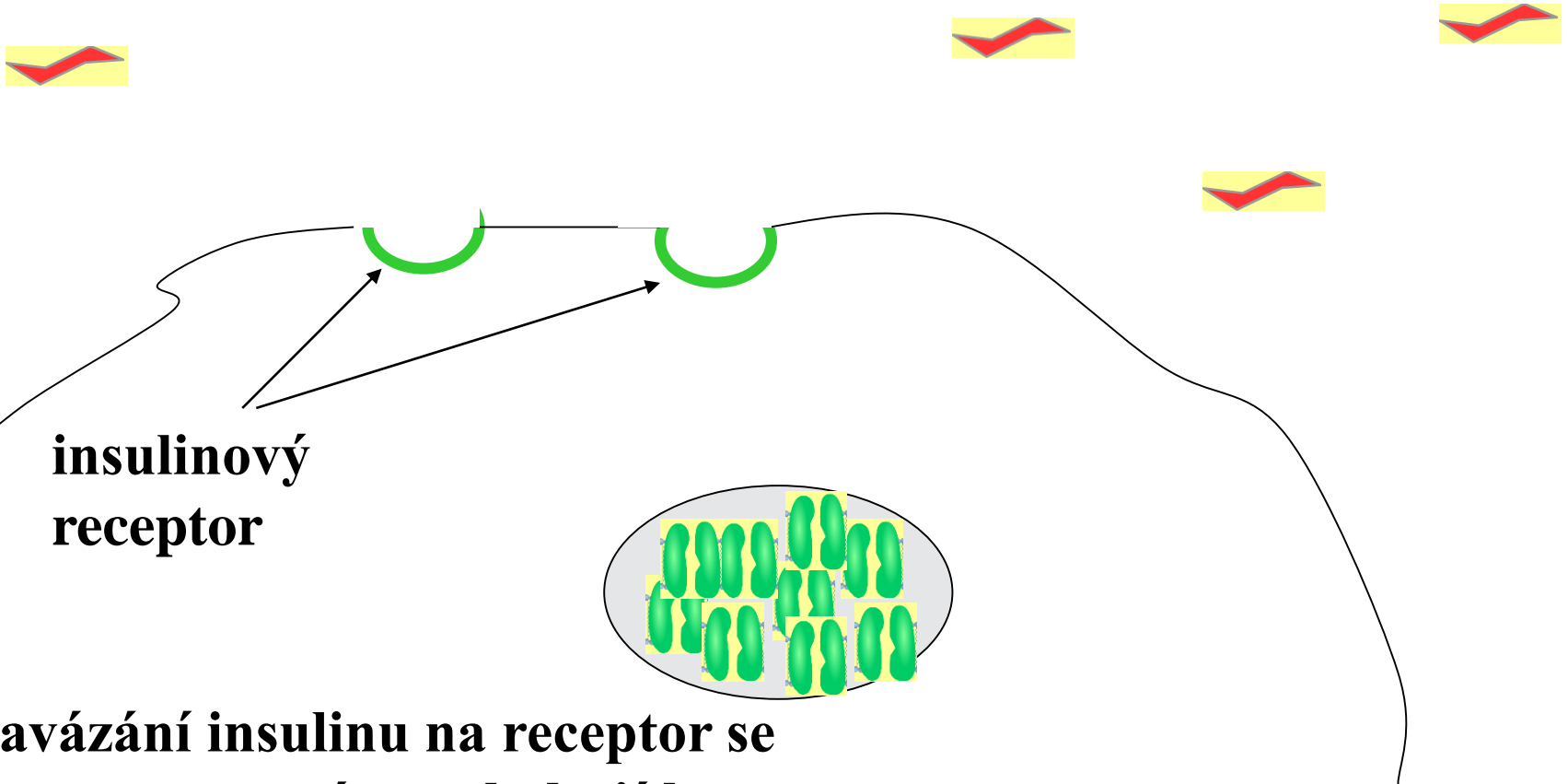




Receptory typu GLUT 4 jsou regulovány insulinem



Navázání insulínu na receptor



Po navázání insulínu na receptor se
váčky s transportéry pohybují k
membráně

Transport glukosy do buňky

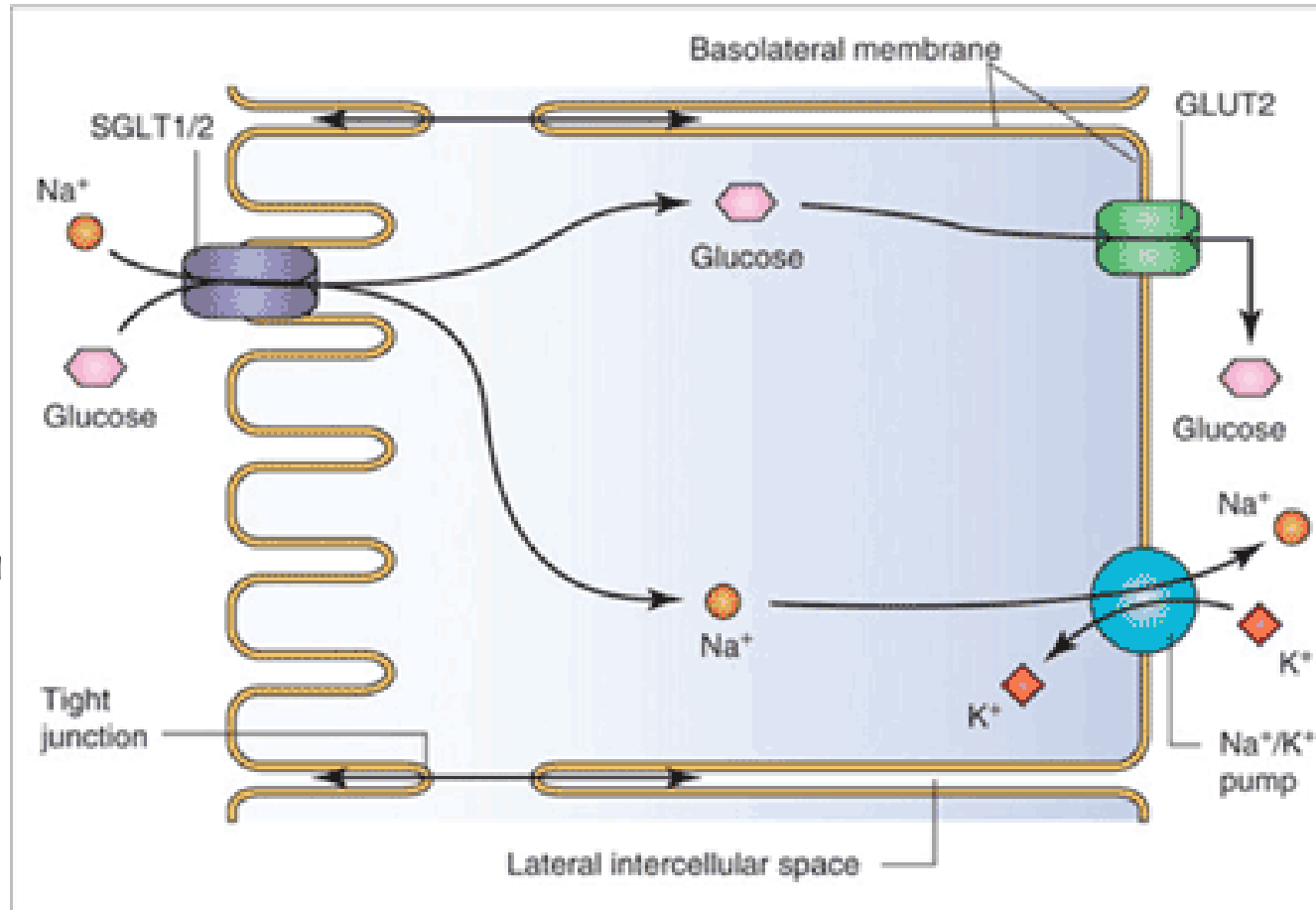


**insulinový
receptor**

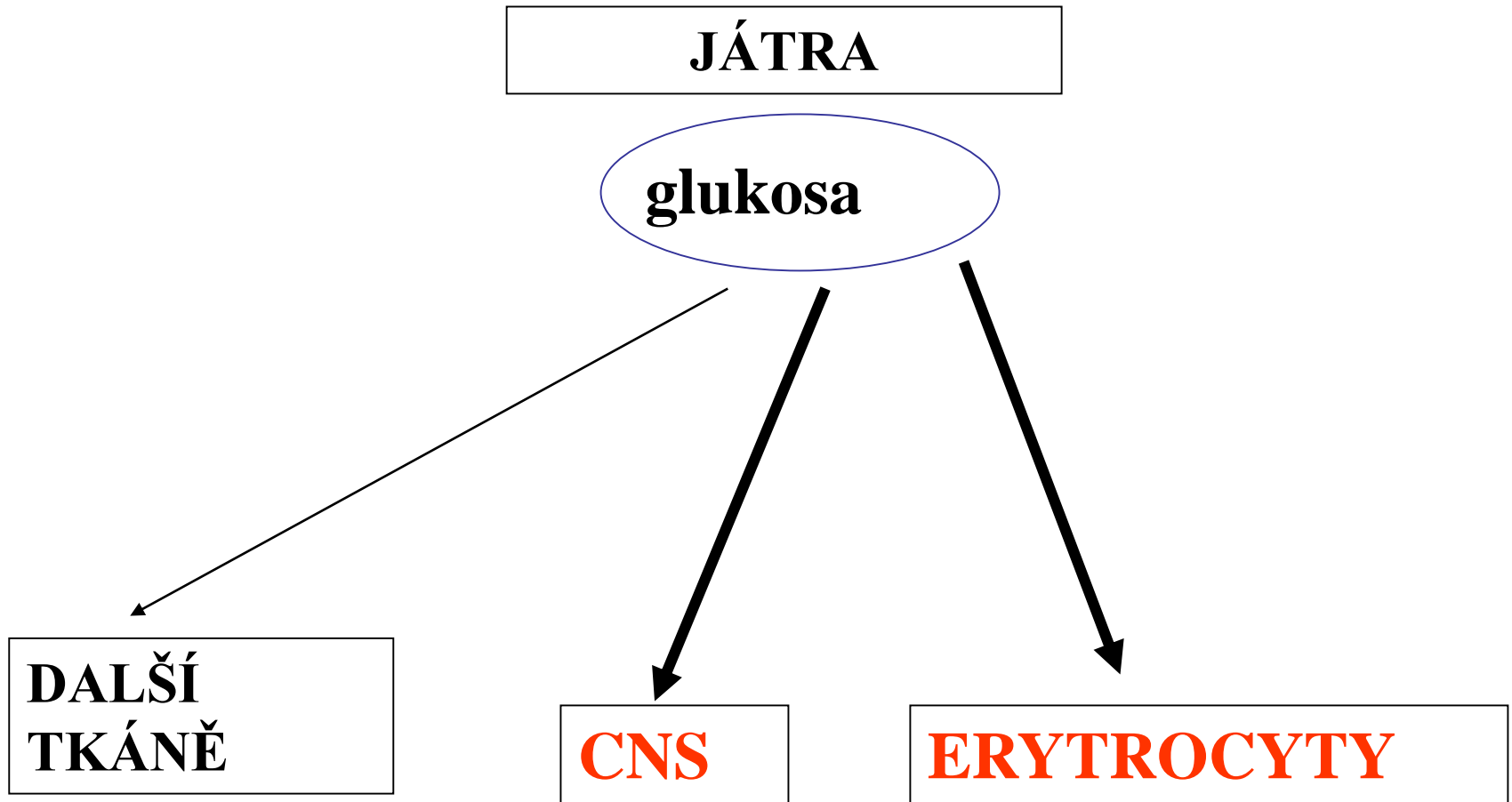
**glukosové transportéry
penetrují do membrány,
transport glukosy do buňky
může začít**

Transport glukosy do buněk střevní sliznice a ledviných tubulů (SGLT) Mechanismus: kotransport se sodíkem sekundární aktivní transport

- na dvě specifická místa transportéru SGLT se navazuje glukosa a Na^+
- jejich transport probíhá současně (bez spotřeby energie)
- Na^+ je následně z buňky čerpán ATPasou (spotřeba ATP)
- glukosa je následně transportována z buňky pomocí GLUT2



Distribuce glukosy do tkání



- Glukosa je do tkání distribuována především jako **zdroj energie**

- pro **erytrocyty a CNS** je glukosa prakticky jediným a nenahraditelným zdrojem energie

- ostatní buňky mohou metabolizovat i **mastné kyseliny** (nebo aminokyseliny a ketonové látky)

- proto, klesá-li příjem glukosy, organismus začíná glukosou šetřit a přednostně zásobuje pouze CNS a erytrocyty

Možnosti jater doplňovat glukosu do krve v době, kdy není přijímána potravou:

- játra mají schopnost syntetizovat zásobní polysacharid glykogen a v době hladovění z něj uvolňovat glukosu
- játra a (a v malé míře ledviny) mají též schopnost syntetizovat glukosu z necukerných metabolitů - **glukoneogenezí**

Metabolické přeměny glukosy

Glykolýza

- získá energie
- získá acetylCoA
- probíhá ve většině buněk

Syntéza glykogenu

- zásobní forma glukosy
- probíhá nejvíce v játrech a ve svalech

Pentosový cyklus

- získá pentos
- získá NADPH pro syntetické reakce
- nezískává se energie
- probíhá ve většině b.

Glykolýza

- probíhá v cytoplazmě
- vratné, enzymově katalyzované reakce
- tři reakce jsou nevratné
- zpětný průběh glykolýzy = glukoneogenze, 3 nevratné reakce jsou nahrazeny jinými
- stimulace inzulinem
- společným meziproduktem aerobní a anaerobní glykolýzy je pyruvát

Glykolýza

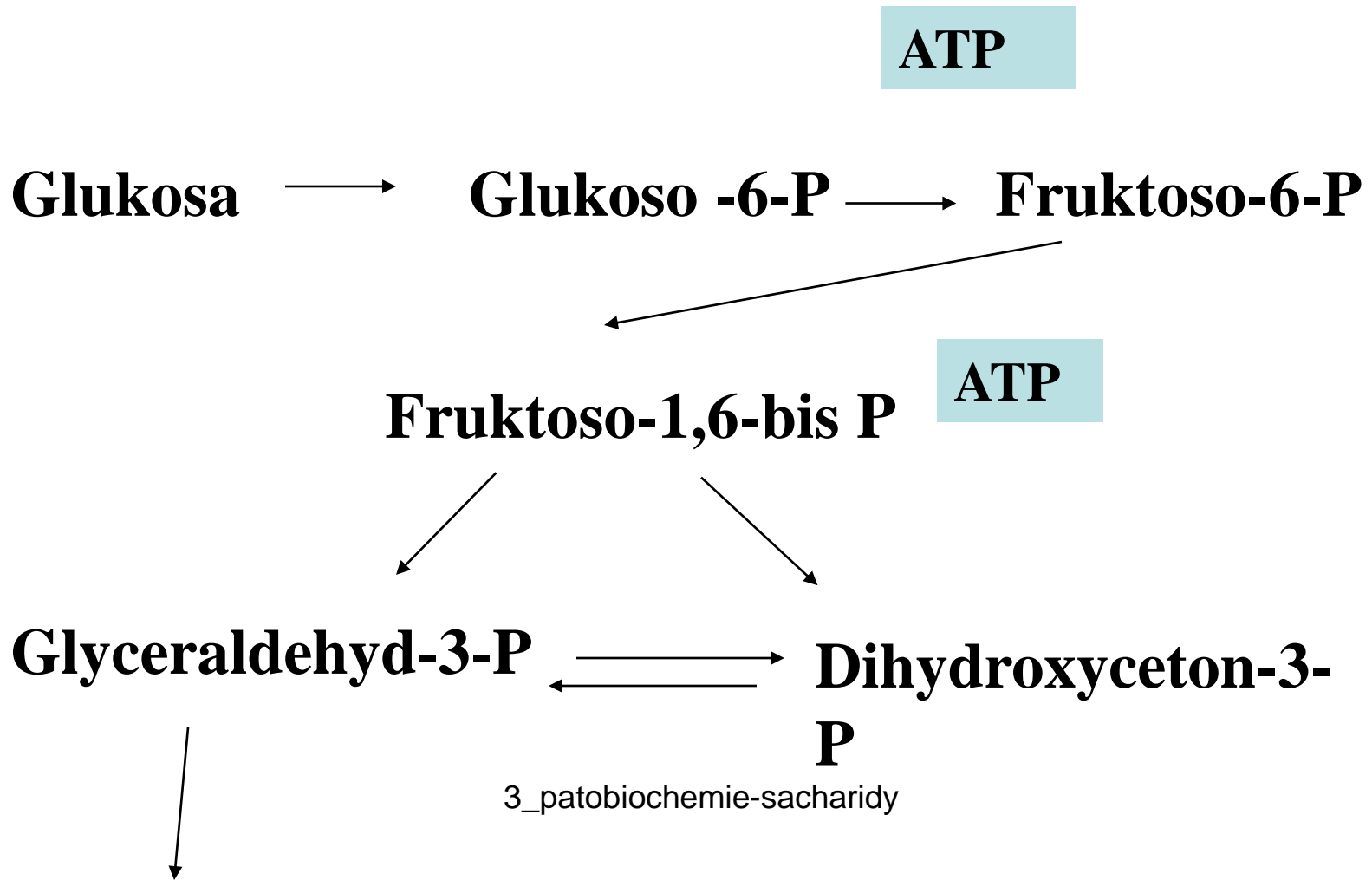
Aerobní

- za přístupu kyslíku
- produktem je pyruvát, který se dále oxidační dekarboxylací přeměňuje na acetyl-CoA
- v počátečních reakcích se spotřebují 2 ATP
- v dalších reakcích se získá ATP a NADH ⇒ proces slouží k získávání energie

Anaerobní

- ve svalu při nedostatku kyslíku a též v erythrocytech, které nemají mitochondrie
- produktem je pyruvát, který se přeměňuje na laktát, aby reoxidoval NADH potřebný pro další průběh glykolýzy
- slouží k získávání energie, její výtěžek je menší než při aerobním procesu

Glykolýza - průběh (zkráceně)



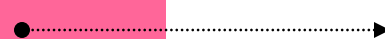
Glyceraldehyd -3-P

NAD⁺



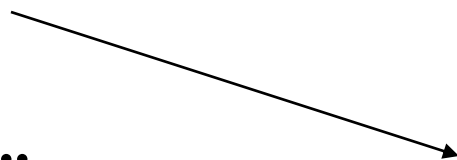
NADH

DŘ

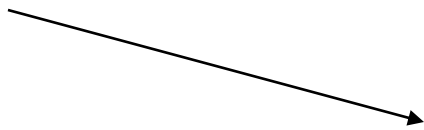


3 ATP

1,3-bisfosfoglycerát



ATP

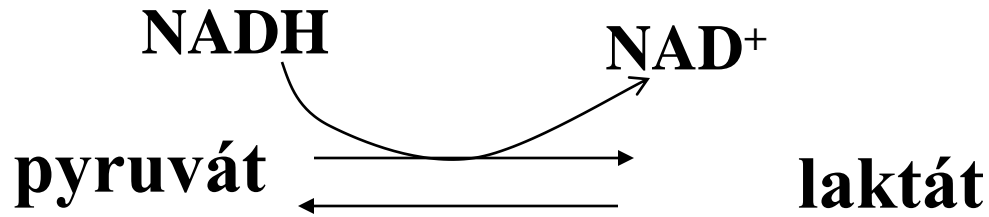


ATP



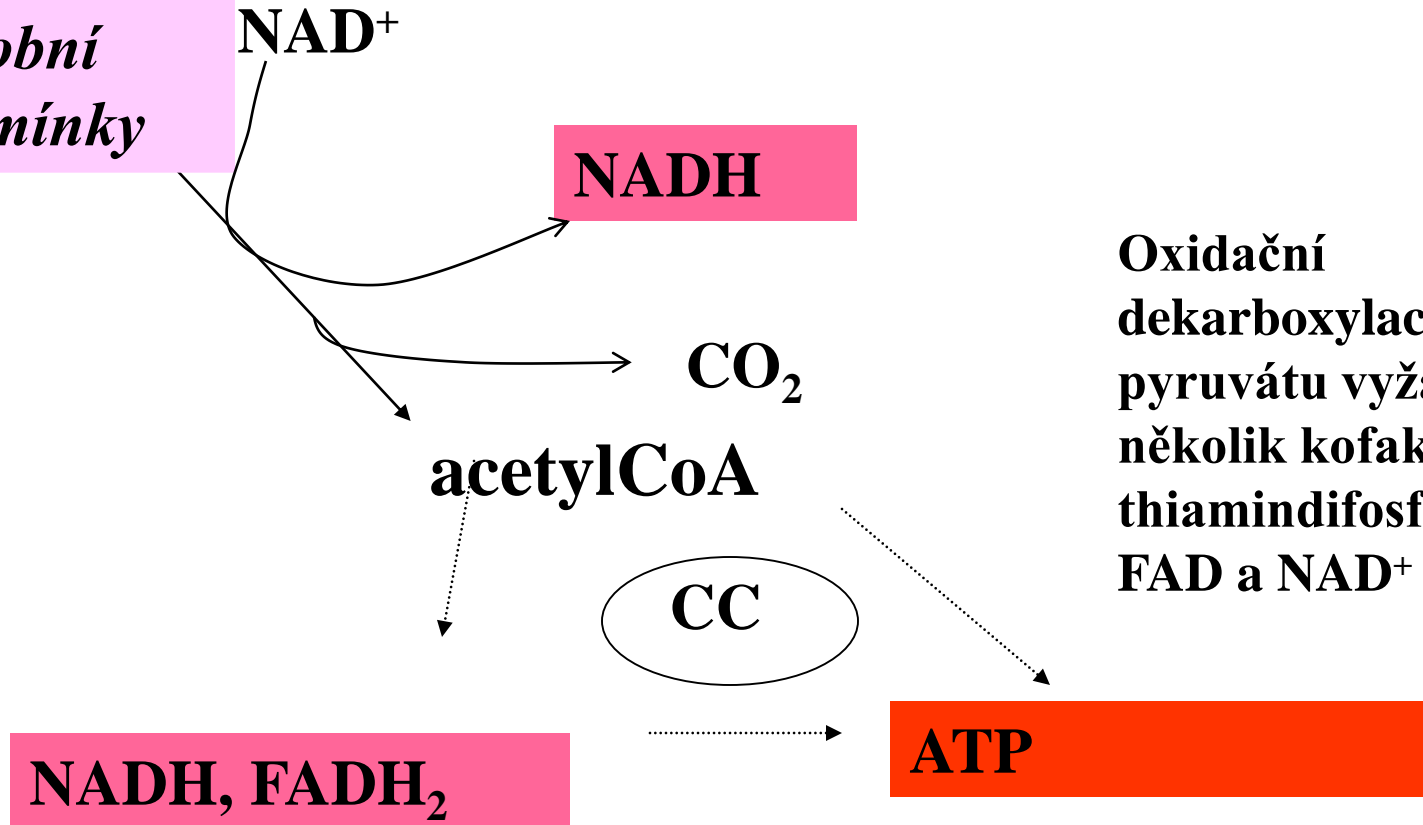
pyruvát

Anaerobní podmínky



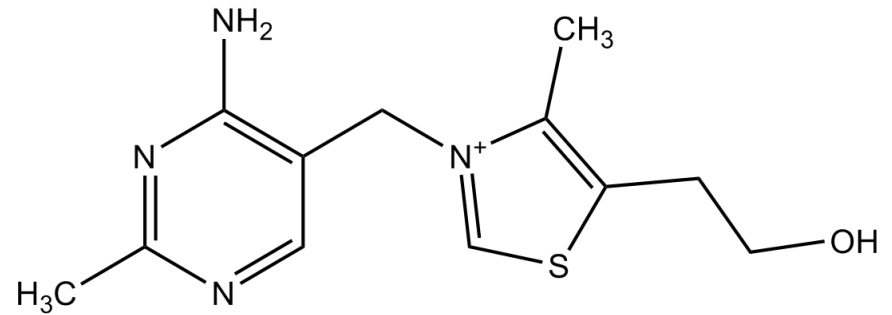
reakce probíhá, aby byl regenerován NAD⁺

Aerobní podmínky



Oxidační dekarboxylace pyruvátu vyžaduje několik kofaktorů: thiamindifosfát, lipoát, FAD a NAD⁺

Thiamin



Vitamin B₁

Zdroj: maso, kvasnice, celozrnný chléb a pečivo

Denní potřeba: 1-2 mg

Hypovitaminóza, avitaminóza: únavnost, neuritidy .. Extrémní avitaminóza: choroba beri-beri

koenzymem dekarboxyláz důležitý pro metabolismus glukózy a energetické zásobené nervových a svalových buněk

Celková bilance aerobní glykolýzy

Aerobní glykolýza po pyruvát:

Reakce	Zisk ATP
glukosa \rightarrow 2 pyruvát (substrátová f.)	2
2 NADH \rightarrow 2NAD ⁺	4-6*

Další přeměny pyruvátu:

** záleží na typu člunku (viz přednáška Resp.řetězec)*

Reakce	Zisk ATP
2 pyruvát \rightarrow 2 acetylCoA + 2 NADH	6*
2 acetyl CoA \rightarrow 2 CO ₂ + 6 NADH + 2 FADH ₂	2x 12
Celkový maximální zisk glykolýzy	36-38 ATP

Anaerobní glykolýza

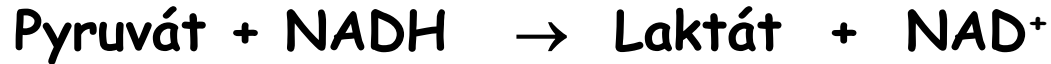
Probíhá zejména ve svalu při práci na kyslíkový dluh nebo erythrocytech, které nemají mitochondrie, (též v ostatních tkáních při hypoxii)

Proč probíhá ?

NADH vzniklé při oxidaci glycerinaldehydfosfátu nemůže být oxidováno v dýchacím řetězci - při hypoxii chybí kyslík, v erythrocytech není dýchací řetězec

Během krátké doby je všechno NAD^+ v redukované formě (NADH) - glykolýza dál nemůže probíhat

Aby se NADH reoxidovalo probíhá reakce:



Ve tkáni vzniká laktát, regeneruje se NAD^+ , první fáze glykolýzy může pokračovat

- Při anaerobní glykolýze je čistý výtěžek energie 2 ATP
- je to jen malý podíl z energie uchované v molekule glukosy
- má však význam při dějích **kdy**
 - přísun kyslíku je omezen
 - tkáň nemá k dispozici mitochondrie (ercs, leukocyty, ..)

Při anaerobní glykolýze se okyseluje vnitřní prostředí

-v krvi se zvyšuje hladina laktátu

-- může vzniknout laktátová acidosa

⇒ **svalová práce probíhající** na kyslíkový dluh má jen krátké trvání, ustává při velkém nahromadění laktátu

Laktát je transportován do jater, kde je opět reoxidován na pyruvát

Syntéza glykogenu

glukosa



Glukosa -6-P



glukosa-1-P



UDP

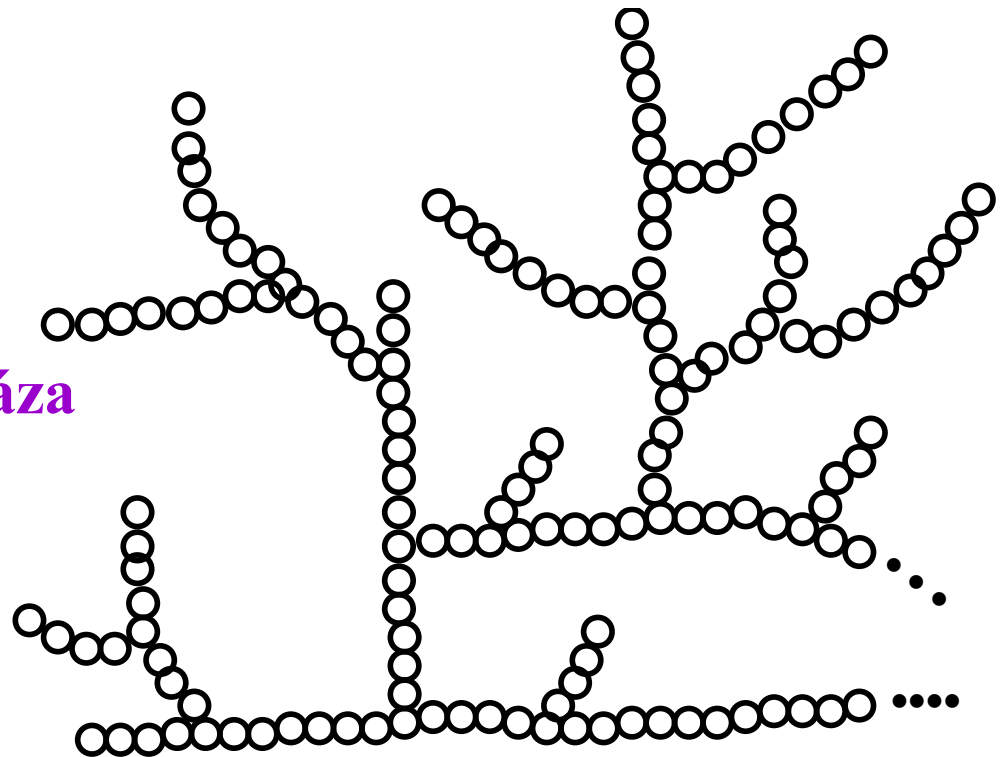
UDP-glukosa



glykogensyntáza
větvicí enzym

glykogen

Molekuly glykogenu mají hmotnost až 10^8 ,
jsou uchovány v cytoplazmatických granulích



- **Glykogen se syntetizuje v době, kdy glukosy je dostatek (po jídle)**
- **syntéza probíhá především v játrech a svalech**
- **hormon: insulin**

Odbourání glykogenu - glykogenolýza

- odbourání glykogenu (glykogenolýza) při hladovění doplňuje chybějící glukosu
- glykogenolýza = postupné fosforolytické odbourávání glykogenu
- produktem je glukosa-1-P
- hormony: v játrech glykogen a adrenalin
ve svalu adrenalin

Hormonální regulace syntézy a odbourání glykogenu

syntéza glykogenu



insulin



**glukagon,
adrenalin**



**odbourání
glykogenu**

Glukoneogenese (syntéza glukosy de novo)

- **uplatňuje se při nedostatku glukosy (hladovění)**
- **probíhá v játrech z laktátu, pyruvátu, glycerolu**
- **stimulace glukagonem a stresovými hormony**
- **využívá enzymů glykolýzy, reakce probíhají v opačném směru**
- **(pouze 3 reakce glykolýzy jsou nahrazeny jinými)**

2_ Fáze metabolismu glukosy a jejich hormonální regulace

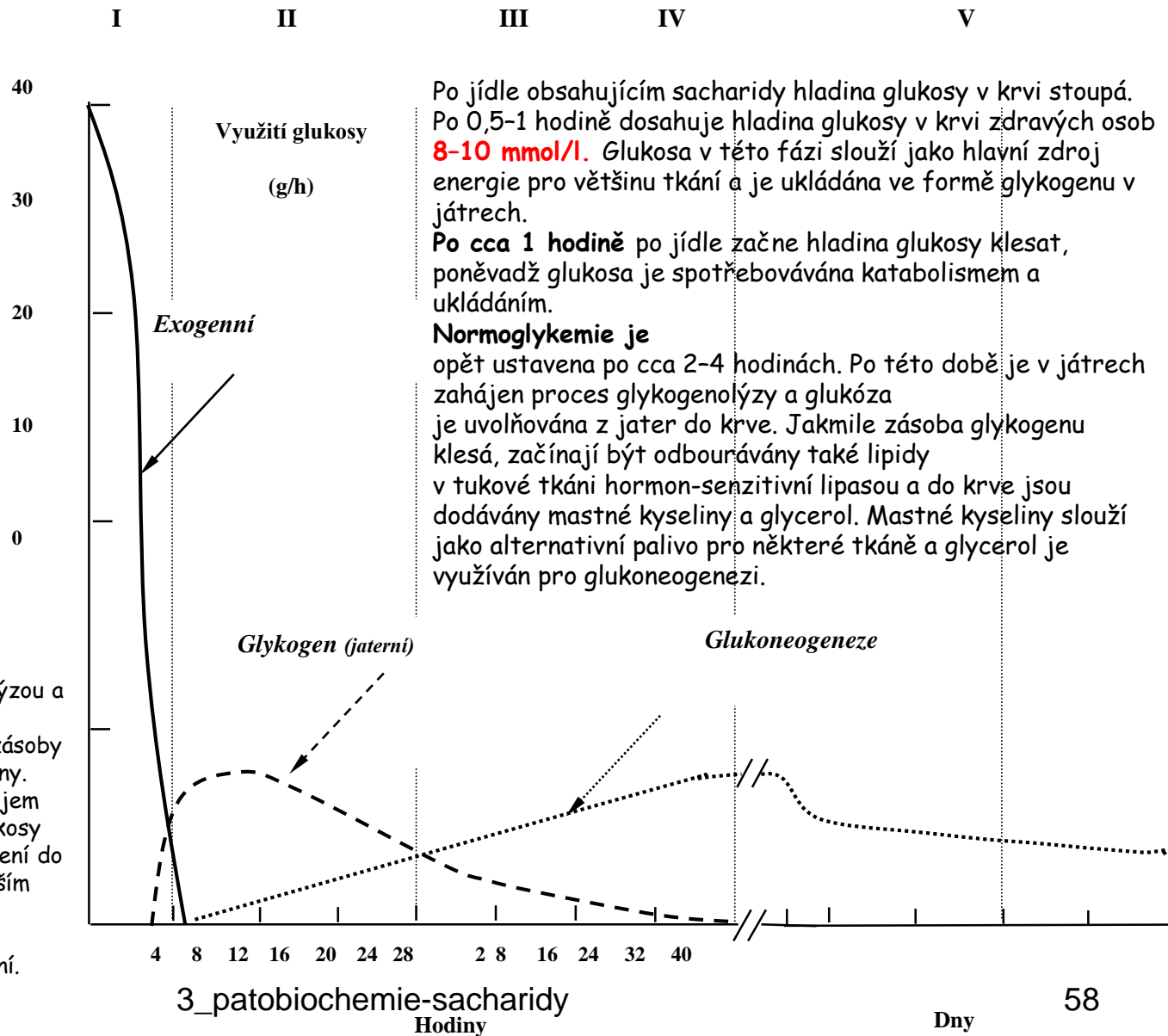
Zdroje glukosy v různých fázích metabolismu

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. **Postabsorpční fáze** je stav v průběhu a po nočním lačnění. **Hladovění** : 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). 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.

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.



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.

Metabolismus glukosy po jídle (resorpční fáze)

Charakteristika:

- metabolismus řízen insulinem
- většina tkání využívá glukosu jako zdroj energie, probíhá glykolýza
- glukosa se ukládá „na horší časy „ (játra, sval) - probíhá syntéza glykogenu v játrech a svalech
- acetylCoA vzniklý glykolýzou může být využit k syntéze mastných kyselin a následně lipidů („tloustneme po sladkém“)

Metabolismus glukosy delší dobu po jídle nebo při hladovění

Charakteristika:

- metabolismus řízen **glukagonem** (příp.stresovými hormony)
- organismus „šetří“ glukosu
- glukosa je využívána hlavně CNS a erythrocyty, ostatní tkáně metabolizují jiné živiny, zejména MK
- hladina glukosy je doplňována odbouráváním glykogenu a glukoneogenezí v játrech

Metabolismus glukosy při krátkdobém stresu

- metabolismus řízen **stresovými hormony** (adrenalin, noradrenalin)
- příprava na boj nebo útěk (fight or flight)
- prioritou je zásobení svalů glukosou
- v játrech glykogenolýza, glukoneogenze
- ve svalech lipolýza, glykogenolýza a glykolýza

Zdroje glu v různých fázích metabolismu

Fáze zdroje glukosy	I	II	III	IV	V
Délka fáze	0-4 hod	4-16 hod	16-32 hod	do 24 dnů	déle než 24 dnů
Hlavní zdroj Glc	Exogenní je-potrava	Endogenní-glykogen	Glykogen, glukoneogeneze	Glukoneogeneze	Glukoneogeneze
Původ Glc v krvi	potrava	Glykogenolýza (glukoneogeneze)	Glukoneogeneze, (glykogenolýza)	Glukoneogeneze (játra, ledviny)	Glukoneogeneze (játra, ledviny)
Tkáně využívající Glc z krve	Všechny	Všechny kromě jater omezeně (kvůli insulinu): svaly, tuk.tkáň	Všechny kromě jater Málo (kvůli insulinu): svaly, tuk.tkáň	CNS, Ercs, ledviny Málo: svaly	Ercs, ledviny Omezeně: CNS
Hlavní zdroj E pro CNS	Glc	Glc	Glc, ketonové látky	Glc, ketonové látky	Ketonové látky, Glc

Glykemie a hormony

Koncentrace glukózy v krvi (**glykemie**) je za fyziologických podmínek udržována v úzkém rozmezí **hodnot 3,9-5,6 mmol/l nalačno** a po jídle nižší než 10 mmol/l. Je přísně regulována řadou mechanismů: inzulinem, který glykemii snižuje, a antiinzulinárně působícími hormony – glukagonem, katecholaminy, glukokortikoidy a růstovým hormonem, které glykemii zvyšují. Na regulaci glukózové homeostázy se dále významně podílejí játra. Udržení stálé hodnoty glykemie je nezbytné pro činnost CNS a jiných tkání a buněk (např. erytrocytů).

- zvýšení **hladiny glukózy v krvi** nad 7,77 mmol/l - **hyperglykemie**
- snížení pod 2,5 mmol/l - **hypoglykemie**

•enzymopatie nebo regulační poruchy (diabetes)

Hypoglykemie - nedostatečné energetické zásobení mozku (neuroglykopenie), zvýšení sekrece katecholaminů (palpitace, úzkost, chvění, pocení)

Vznik: 1. z nedostatečného přívodu glukózy do krevní cirkulace
2. z příliš rychlého vychytávání z cirkulace

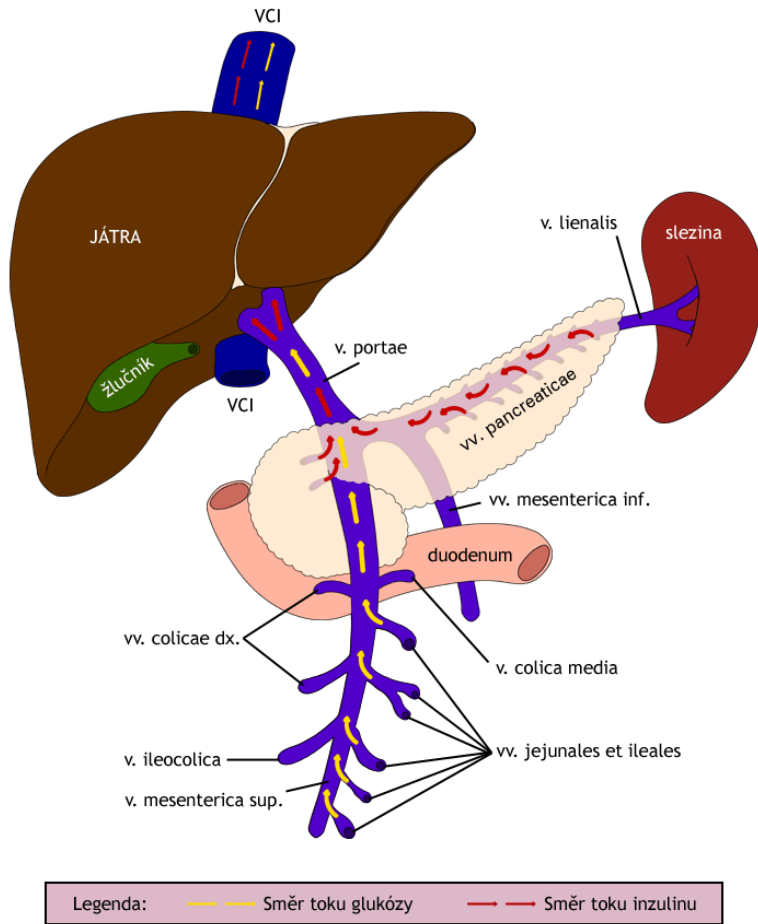
Hyperglykemie při lačnění - poruchy metabolismu cukrů, nádory, endokrinopatie, cirhóza jater, v těhotenství, u novorozenců, navozená léky

Hyperglykémie - Diabetes mellitus, endokrinní choroby, choroby pankreatu, jater, těžká akutní onemocnění (infekce)

Dědičné poruchy metabolismu sacharidů

- **Poruchy metabolismu monosacharidů** („male molekuly“)
- Fruktosa
- Galaktosa
- **Poruchy metabolismu polysacharidů** („velké molekuly“)
- Glykogenosy (těž deficit produktu)
- **Poruchy glykosylace proteinů (a lipidů)**
- deficit produktu
- **Diabetes mellitus** jako komplexní metabolická choroba - biochemie diabetu
- molekulární výklad pozdních následků diabetu

CESTA GLUKÓZY A INZULINU DO SYSTÉMOVÉHO OBĚHU



Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, u něhož je v posledním desetiletí zaznamenáván výrazný nárůst. V současnosti je v České republice evidováno více než 800 000 diabetiků. DM zahrnuje heterogenní skupinu chronických metabolických chorob, jejichž základním projevem je **hyperglykemie**. Vzniká v důsledku nedostatku **inzulínu**, jeho nedostatečného účinku (někdy se mluví o *relativním nedostatku*) nebo kombinací obojího.

Výsledkem nedostatku **inzulínu** je **narušení transportu glukózy z krve do buňky** buněčnou membránou, což vede k **hyperglykemii a nedostatku glukózy intracelulárně**.

Nedostatečná utilizace glukózy buňkami je nahrazována jinými zdroji energie. Stimuluje se **glukoneogeneze** a **glykogenolýza**, dále se zvyšuje **lipolytické štěpení triacylglycerolů na mastné kyseliny a glycerol v adipocytech**. Odbouráváním mastných kyselin β -oxidací vzniká nadbytečný acetyl-CoA, z něhož vznikají v játrech **ketolátky - acetacetát, 3-hydroxybutyrát a aceton**. Acetacetát může sloužit jako zdroj energie pro činnost svalů a mozku místo glukosy. Jestliže tvorba ketolátek překročí jejich utilizaci periferními tkáněmi, rozvíjí se **ketoacidóza**. Vzhledem k tomu, že ketolátky jsou rozpustné ve vodě a vylučují se močí, nastává **ketonurie**.

Do moči se také dostává nadbytek glukózy a rozvíjí se glukosurie. Protože glukóza i ketolátky jsou osmoticky aktivní, strhávají s sebou do moči i větší množství vody, což je podkladem **polyurie**.

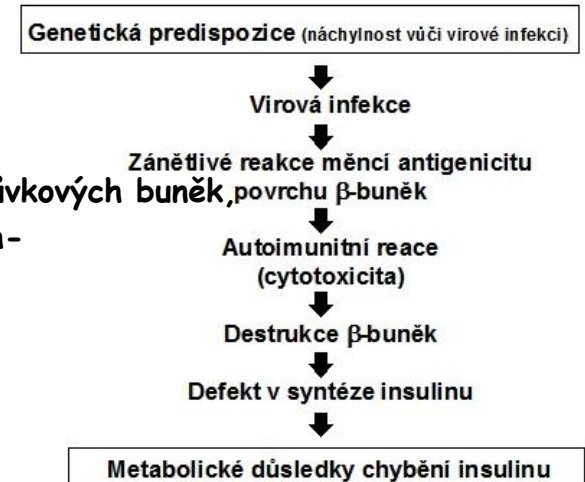
Z výše uvedeného vyplývají i charakteristické příznaky DM jako je **žízeň a polyurie**; rovněž zjišťujeme **nechutenství a úbytek hmotnosti**. Chronická hyperglykemie je spojena s porušenou funkcí řady orgánů, zvláště **ledvin, očí, nervového a cévního systému**.

Poruchy metabolismu glukózy **Diabetes mellitus**

(nedostatek inzulínu - vzestup koncentrace glukózy v plazmě, vylučování glukózy močí)

Typ 1 (insulin-dependentní, juvenilní typ, IDDM)

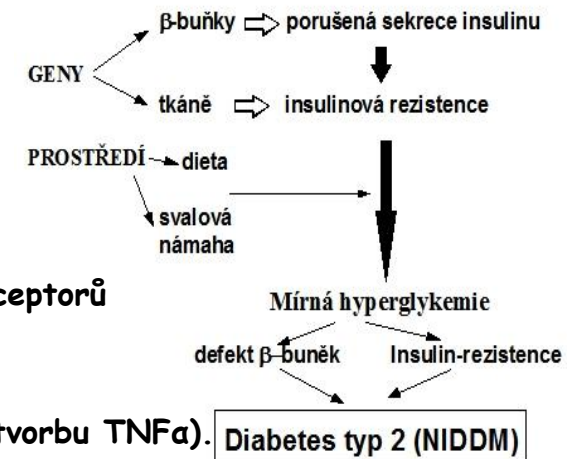
- **polygenní autoimunitní choroba, absolutní nedostatek inzulínu**
- **genetická predispozice kombinovaná s: virová infekce, toxiny, stres (několik let, 5-10 % nepoznaných diabetiků)**
- **pomalá destrukce β -buněk Langerhansových ostrůvků zprostředkované aktivovanými T-lymfocyty a cytokiny - *insulitida* (lymfocytová infiltrace ostrůvkových buněk, povrchu β -buněk zánět). Insulitida snižuje počet funkčních β -buněk v pankreatických buňkách- **poruchy syntézy a sekrece inzulínu.****



Metabolické důsledky chybění inzulínu			
Metabolismus sacharidů	Metabolismus lipidů	Metabolismus proteinů	Elektrolyty, pH, H ₂ O
snížená utilizace glukózy tkáněmi	zvýšená lipolýza	snížená syntéza bílkovin	snížený vstup K ⁺ do buněk
zvýšená glykogenolýza	zvýšená oxidace mastných kyselin	zvýšený katabolismus bílkovin	osmotická diuréza (pro hyperglykémii)
zvýšená glukoneogeneze	zvýšená produkce ketolátok		acidóza (pro zvýšení hladiny ketolátok)

Typ 2 (non-insulindependentní neboli adultní typ, NIDDM)

- **kombinace dědičných faktorů a prostředí**
- **kombinace inzulínové rezistence a relativního nedostatku inzulínu (abnormální inzulínové receptory, protilátky proti inzulínu)**
- **rezistence na působení inzulínu: snížený počet plazmatických membránových receptorů na cílových buňkách, postrecepční blokáda nitrobuněčného metabolismu glukózy (snížený počet receptorů, snížená afinita; snížená aktivita komplexu; abnormální převod signálu nebo abnormální fosforylační reakce pro nadměrnou tvorbu TNF α).**
- **postupná ztráta schopnosti β -buněk reagovat na glukózu, rezistencí na inzulín, dysregulací produkce glukózy v játrech**



Rozdíly mezi typy diabetu

	Typ 1	Typ 2
Věk	obvykle pod 30	obvykle nad 30
Častost (% všech diabetiků)	10–20 %	80–90 %
Vznik symptomů	akutní nebo subakutní	pomalý
Obezita	není obvyklá	velmi častá
Vyvolávající faktory	změněná imunitní reakce po virové infekci	obezita, těhotenství, stres
Obsah pankreatického insulinu	nepřítomen nebo stopy	nízký, normální, vysoký
Glukagon v plasmě	vysoký, ale potlačitelný insulinem	vysoký, ale rezistentní na insulin
Protilátky proti pankreatickým ostrůvkům	přítomny u 85 % případů	méně než u 5 %
Primární rezistence na insulin	minimální	obvykle výrazná
Odpověď na léčení insulinem	+++	+ až -
Odpověď na dietní léčbu samotnou	nepatrná	vždy přítomna, ale různého stupně
Odpověď na léčbu perorálními antidiabetiky	nepřítomná	přítomná
Obvyklé akutní komplikace	ketoacidóza	hyperosmolární kóma
Sdružení s HLA	ano	ne

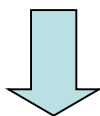
Komplikace: Diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, diabetická nefropatie, paradentóza

Diabetes mellitus

absolutní nebo relativní nedostatek insulinu

Poruchy metabolismu při diabetu

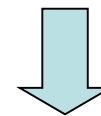
Glukagon



štěpení glykogenu
glukoneogenese
uvolňování MK z
tukové tkáně



insulin



glukosa nevstupuje
do svalů, tuk. buněk

- hladina **glukosy v krvi je vysoká**, ale tkáně mají nedostatek glukosy
- **glukosa v moči - glukosurie**
- **zvýšené uvolňování MK z tuk. tkáně** \Rightarrow **zvýšená tvorba acetylCoA β -oxidací**

**tvorba
ketonových látek**

(acetoacetát, 3-hydroxybutyrát, aceton)

ketoacidosa

Komplikace při diabetu

- **hypoglykemické koma**

Příčina: předávkování insulinem, zvýšená fyzická zátěž, vynechání příjmu potravy

Příznaky: pocení, poruchy vědomí, kóma

Nález: hypoglykemie

- **hyperglykemické kóma**

absolutní či relativní nedostatek insulinu

Příčina: zátěž, stres, nemoc

Příznaky: dehydratace, aceton v dechu a v moči, hypoxie, šokový stav, ketoacidóza, laktacidóza

Nález: acidóza, laktát a β -hydroxybutyrát v krvi

Dlouhodobé komplikace diabetu

Neenzymová glykace proteinů - glukosa se váže na koncové - NH₂ skupiny proteinů

- ⇒ změna vlastností glykovaných proteinů
- tvorba volných radikálů během glykace

Hodnocení glykemie v plazmě nalačno

Referenční interval koncentrace glukosy

nalačno v plazmě dospělých: 3,9 – 5,6 mmol/l

Rozhodovací meze	
Interpretace	Koncentrace glukosy v plazmě nalačno
Vyloučení diabetu	< 5,6 mmol/l
Prediabetes (zvýšená glykemie)	5,6 – 6,9 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 7,0 mmol/l

Glykemie se stanovuje v žilní plasmě. Hodnoty glykemie jsou pro dospělou populaci. Diagnózu diabetu nutno potvrdit opakovaným měřením.

Hodnocení se provádí na základě Doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti (2012) dle doporučení WHO, www.cskb.cz

Stanovení koncentrace glukózy v krvi

- je vyšetřením, které poskytne základní informaci o sacharidovém metabolismu. Odebírá se kapilární nebo venózní krev a glukóza se stanovuje v plné krvi, plazmě nebo séru.
- Při stanovení glukózy v plné krvi jsou hodnoty o 10-15 % nižší (v závislosti na hematokritu), v arteriální krvi jsou o 10 % vyšší než ve venózní (arteriovenózní rozdíl). Pro zabránění glykolýzy se do odběrových nádobek přidává NaF (2,5 mg na 1 ml plné krve).
- ***Vyšetření koncentrace glukózy v krvi má potřebnou informační hodnotu pouze tehdy, pokud je znám časový interval mezi odběrem krve a příjmem potravy.***
- Vyšetření glykemie se provádí:
- **nalačno** (krev se odebírá nejméně 8 hodin po příjmu potravy) - indikováno při vyhledávání diabetiků a určení diagnózy DM;
- **náhodně** naměřená glykemie (krev se odebírá bez udání časového vztahu k příjmu potravy) - provádí se při podezření na hypoglykemii nebo hyperglykemii;
- po jídle - **postprandiální** glykemie (1 hodinu po jídle obsahujícím sacharidy) - indikováno při kontrole účinnosti léčby DM;
- jako **glykemický profil** - glykemie se stanovuje několikrát denně, obvykle před hlavními jídly, někdy i po jídle a v noci.

Odběr krve na stanovení glukózy

- **Žilní krev**
pro diagnostiku DM
a pro případ, že jsou potřebná další laboratorní vyšetření
- **Kapilární krev**
pro kontrolu léčby, ne pro diagnostiku

Preanalytická fáze

Doporučení ČSKB, ČDS, 2012

✓ Stanovení v plazmě žilní krve

(EDTA + NaF), event. +citrát sodný

(úbytek až 0,6 mmol/l vs 0,1 mmol/l a stabilita 24h při +25°C)

do 60min oddělit plazmu od krevních elementů!!!

✓ Plazmatická koncentrace glukózy v žilní krvi nalačno (FPG)

✓ Zpracování do 60 min po odběru

✓ **Odběr nalačno (min. 8h lačnění)**

(přiměřená hydratace, v posledních 3 dnech vyloučit fyzickou aktivitu a kouření, stravování bez restrikce sacharidů- min. 150g denně)

10

Metody stanovení glykémie

Stanovení glykemie v laboratorních podmínkách

Ke stanovení koncentrace glukózy se používají různé metody. Rozšířené jsou metody **enzymové**. Glukózu můžeme stanovit pomocí každého **enzymu**, který ji metabolizuje.

Glukózaoxidázová reakce

Doporučená rutinní metoda využívá *spřažených enzymových reakcí glukózaoxidázy (GOD, EC 1.1.3.4) a peroxidázy (POD, EC 1.11.1.7)*. V první reakci enzym **glukózaoxidáza** katalyzuje oxidaci glukózy vzdušným kyslíkem za vzniku kyseliny glukonové, která přechází ve vnitřní ester **glukonolakton**. Je známo, že v roztoku je 36 % glukózy ve formě α -anomeru a 64 % ve formě β -anomeru. GOD je vysoce specifická pro β -D-glukopyranosu. Aby se mohly oxidovat oba anomery, je nutná mutarotace α -na β -anomer, ke které dojde spontánně v průběhu dostatečně dlouhé inkubace. Jako vedlejší produkt glukózaoxidázové reakce se vytváří ekvimolární množství **peroxidu vodíku**.

V další reakci katalyzované **peroxidázou** reaguje vznikající peroxid vodíku s vhodným chromogenem, který se oxiduje na reaktivní meziprodukt, a ten s další látkou kopuluje na stálé rozpustné barvivo. Příkladem může být oxidační kopulace derivátu fenolu se **4-aminoantipyrinem** na červené barvivo, jehož absorbance se po ustálení reakční rovnováhy měří.

Jiné metody využívají **měření úbytku kyslíku**, ke kterému dochází v průběhu reakce katalyzované **glukózaoxidázou** a který můžeme sledovat elektrochemicky kyslíkovou elektrodou nebo enzymovou elektrodou.

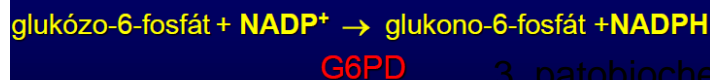
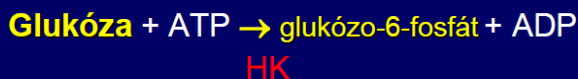
Hexokinázová reakce Vysokou specifitou se vyznačuje metoda hexokinázová. **Hexokináza (EC 2.7.1.1)** fosforyluje glukózu v přítomnosti ATP na **glukóza-6-fosfát**. V dalším kroku se glukóza-6-fosfát oxiduje pomocí **glukóza-6-fosfátdehydrogenázy** proti NADP^+ na 6-fosfoglukonolakton. Redukci NADP^+ na **NADPH** lze vyhodnocovat přímou fotometrií v UV oblasti na principu **Warburgova optického testu**.



Doporučené metody (enzymové)

1. (HK/ G6PD)

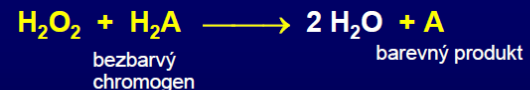
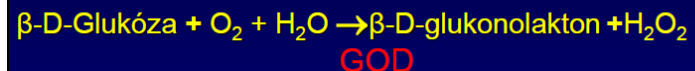
Hexokináza /glukóza-6-fosfátdehydrogenáza



Spektrofotometricky - vzrůst absorbance NADPH při 340 nm

2. (GOD/ PAP)

Glukózaoxidasa/peroxidáza



Chromogen: nejčastěji 4-aminoantipyrin + subst.fenol \rightarrow chinonimin (barevný)

Stanovení glykemie v mimolaboratorních podmínkách

Glykemie patří mezi parametry, které se často vyšetřují i bez laboratorního zázemí. Rychlé orientační stanovení glykemie je běžné v urgentní péči. U pacientů léčených inzulínem se také s výhodou pravidelně sleduje glykemie pomocí **osobního glukometru** a na základě naměřených hodnot se upravuje léčba. Koncentrace glukózy v krvi patří mezi parametry nejčastěji stanovované technikami *vyšetření v místě péče o pacienta (point of care testing, POCT)*. Nutno ovšem mít na paměti, že metody POCT, jakkoli zlepšují kvalitu péče i komfort nemocného, nenahrazují pravidelné lékařské vyšetření ani laboratorní kontroly.

Metody rychlého stanovení glykemie využívají několika principů. Výchozím materiálem je obvykle kapka plné **kapilární krve**, která se aplikuje na **testovací proužek**.

Nejstarší, ale dosud užívané proužky, jsou založeny na stejných reakcích jako fotometrické měření koncentrace glukózy. **Kapilární krev** vzlíná několika vrstvami z různých materiálů, díky čemuž se oddělí krvinky a do reakční zóny proniká jen plazma. Reakční zóna obsahuje *glukózaoxidázu, peroxidázu* a vhodný chromogen. V závislosti na koncentraci glukózy se vyvíjí různě intenzivní zbarvení. Vyhodnocení se provádí buď vizuálně srovnáním s barevnou stupnicí nebo pomocí glukometru – jednoúčelového **reflexního fotometru**. Výhodou vizuálního hodnocení je jeho nezávislost na jakémkoli přístrojovém vybavení. Stanovení glykemie tímto přístupem je sice jen přibližné, zejména v urgentní péči v terénu však zcela postačující. Glukometry založené na reflexní fotometrii jsou v současnosti vytlačovány spolehlivějšími elektrochemickými analyzátoři.

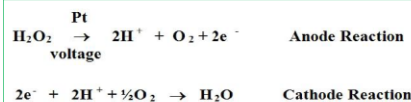
Elektrochemické metody

- Clarkova kyslíková elektroda
- Biosenzory s membránou se zakotvenou GOD
- Glukometry (POCT)



Princip: přímé elektrochemické stanovení

- Glukóza + O₂ → glukonolakton + H₂O₂ (glukózaoxidáza)
- Elektrochemická redukce H₂O₂ na H₂O
- Vzniklý elektrický proud nebo náboj je úměrný koncentraci glukózy (**amperometrické** nebo **coulometrické** stanovení)



Glukometry

✓ Jsou určeny k **selfmonitoringu pacientů s DM**, dále pro ambulantní měření koncentrace glukózy

✓ Použití glukometrů k dg. DM se nedoporučuje

✓ Proti referenční metodě nesmí chyba měření překročit:

± 0,83 mmol/l	pro koncentrace < 5,6 mmol/l
± 15%	pro koncentrace ≥ 5,6 mmol/l

Orální glukosový toleranční test

(oGTT)

Glukosová tolerance	Koncentrace glukosy v plazmě 2 hod po zátěži
Normální (vyloučení diabetu mellitu)	< 7,8 mmol/l
Porušená glukosová tolerance	7,8 - 11 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 11,1 mmol/l

Hodnoty glykemie jsou pro dospělou populaci. Pro vyslovení diagnózy musí být výsledek potvrzen opakovaně. Při nálezů porušené glukosové tolerance se oGTT opakuje ve dvouletých intervalech.

Hodnocení se provádí na základě Doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti (2012) dle doporučení WHO, www.cskb.cz

Glukózoový toleranční test (oGTT)

Používá se k potvrzení diagnózy DM v případech:

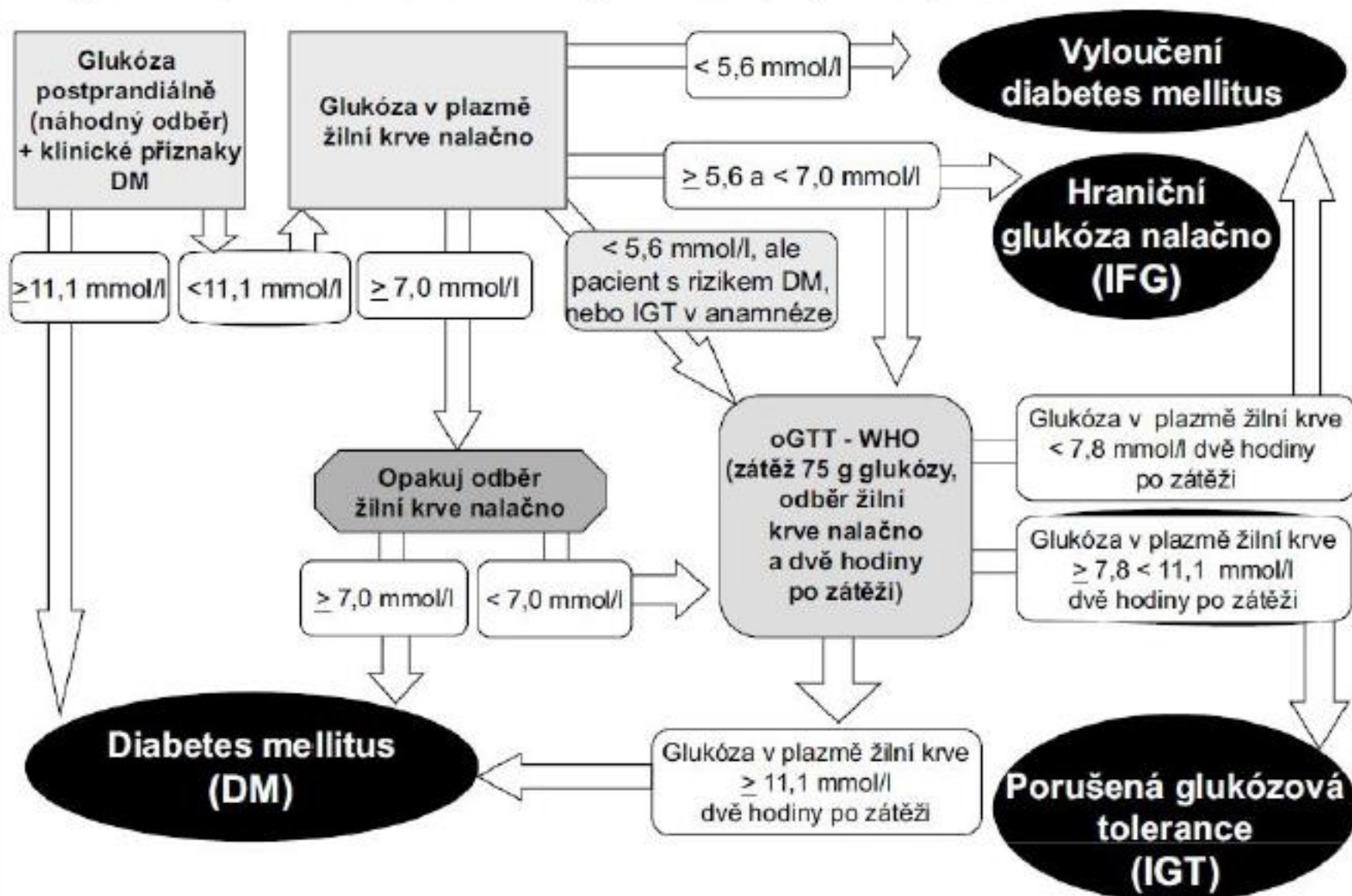
- ✓ Stavy IFG (prediabetu) s hodnotami FPG 5,6 až 7,0 mmol/l
- ✓ Těhotenství u skupin se zvýšeným rizikem vzniku DM
- ✓ Jedinci se zvýšeným rizikem vzniku DM
- ✓ V situacích s FPG < 5,6 mmol/l při podezření na poruchu tolerance glukózy z předchozích vyšetření

Glukóza v moči

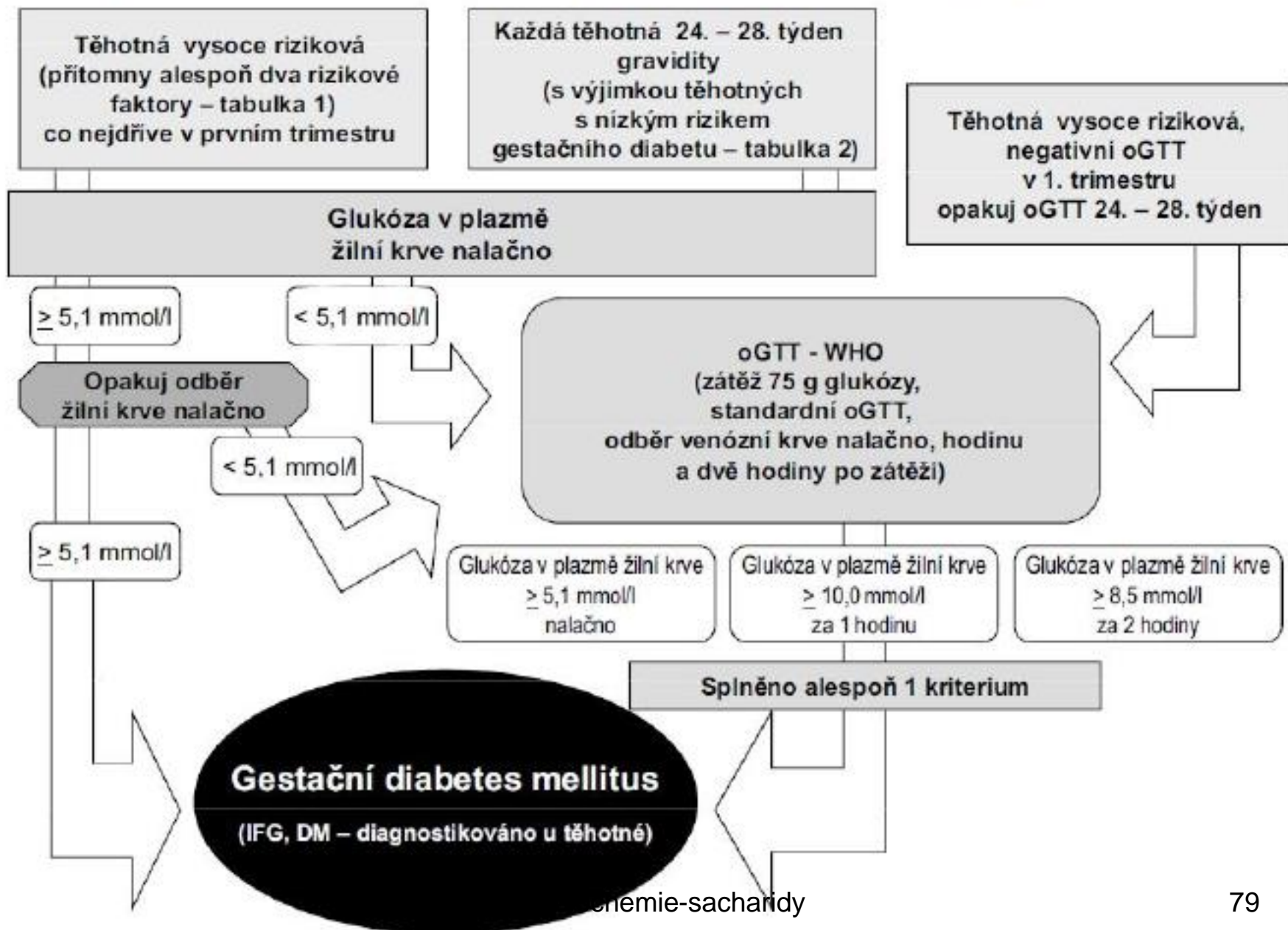
Glykosurie, glukosurie

- ✓ Pro diagnostiku DM není stanovení doporučeno
- ✓ Má jen orientační význam
- ✓ Prakticky byla nahrazena selfmonitoringem glykemií

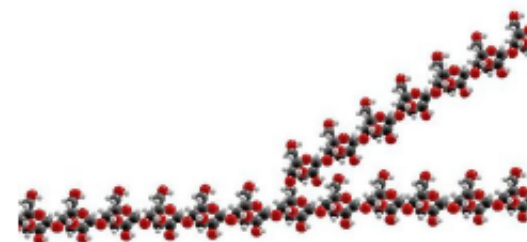
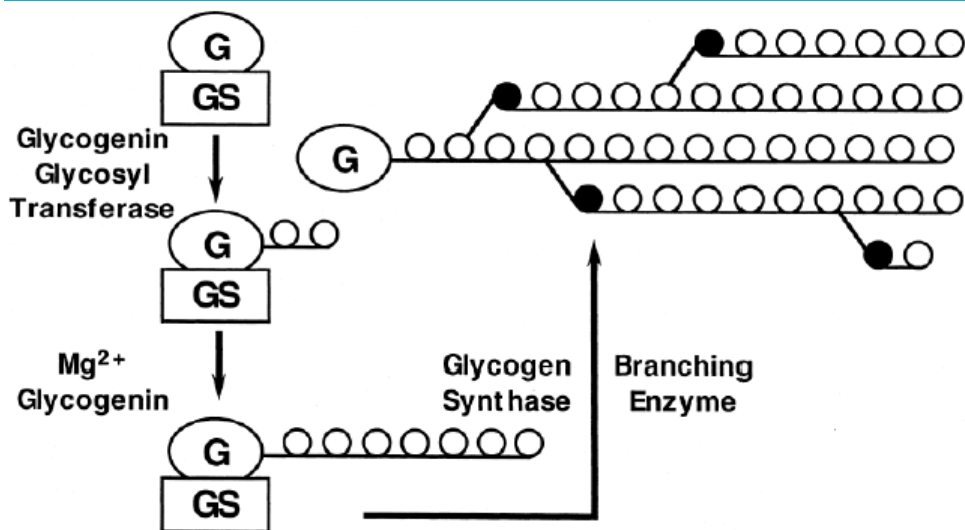
Algoritmus pro laboratorní screening DM u dospělých - doporučení ČDS a ČSKB



Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM – doporučení ČDS a ČSKB



3) Glykogen a Glykogenózy (glycogen storage disease, GSD)



wikipedia

Glukosa: primární zdroj energie pro eukaryotní buňky

Glykogen: makromolekulární zásobní forma glukosy

Ve svalu: β glykogen – do cca 60 000 glukosových zbytků

V játrech: α glykogen - „agregáty“ β zrn glykogenu, glykosomy

Syntéza glykogenu začíná na proteinovém „primeru“ - **glykogeninu**

Glykogenosy: dědičné enzymopatie jejichž důsledkem je střeďání abnormálního množství a/nebo forem glykogenu

Glykogenózy (glycogen storage disease, GSD)

- jsou **dědičné metabolické poruchy s deficitem aktivity enzymu nebo transportního proteinu**, které mají za následek buď abnormální strukturu glykogenu, nebo jeho abnormální obsah v tkáních. Dědičnost všech typů GSD je **autosomálně recesivní**, výjimkou jsou pouze dva podtypy GSD IX, u kterých je dědičnost vázána na **X-chromozom**.
- Příčina těchto chorob je nulová nebo nedostatečná syntéza funkčních proteinů (enzymů a transportérů), které se účastní buď **glykogenolýzy nebo glykogenosyntézy**. Podle toho, o který enzym jde, je možno glykogenózy rozdělit do několika typů, které se liší jak klinickým průběhem, tak i biochemickým nálezem a prognózou
- **Biochemický obraz**

Nejčastěji v laboratorním vyšetření dominují tyto příznaky:

- hypoglykemie
- hyperlaktátemie
- metabolická acidóza
- hyperlipidemie
- hyperurikemie
- .

Laboratorní nález	Glykogenóza (typ)		
	I	III	VI
Hypoglykemie	+++	++	+
Hyperlaktátemie	++	-	-
Metabolická acidóza	+	-	-
Hyperlipidemie	++	+/-	+/-
Hyperurikemie	+	+/-	-

Klasifikace a základní charakteristiky glykogenóz

Dělení

Podle typu strádání

- se strádáním v **cytosolu** - všechny GSD kromě II
- se strádáním v **lysosomech** - GSD II

Podle orgánového postižení

- **generalizované**: II, IV
- **jaterní**: Ia, Ib, III, VI, IX, O
- **svalové**: V, VII; postižení svalstva může být součástí typu II, III, IX
- s postižením **myokardu**: II, III, jeden z podtypů IX
- s postižením **ledvin**: Ia, Ib

Laboratorní nález	Glykogenóza (typ)		
	I	III	VI
Hypoglykemie	+++	++	+
Hyperlaktátemie	++	-	-
Metabolická acidóza	+	-	-
Hyperlipidemie	++	+/-	+/-
Hyperurikemie	+	+/-	-

•Svalové glykogenózy

příznaky: svalová slabost a ochablost, únava, při zvýšené námaze bolesti svalů a ataky myolýzy (ev. i hemolýzy)

Projevují se obvykle po 20. roce života

laboratorní nález: zvýšená hladina CK-MM, AST, ALT, LDH;

v moči myoglobinurie; protože svalová tkáň neovlivňuje homeostázu glukózy, u typu V, VII (výhradně svalové GSD) není ve výsledcích krevního rozboru hyperlaktacidémie a dyslipidémie

léčba: symptomatická; prokázán příznivý vliv zvýšeného příjmu bílkovin

•Jaterní glykogenózy

příznaky: hepatomegalie, menší vzrůst

laboratorní nález: hyperlaktacidémie, dyslipidémie, ketotická hypoglykémie, hyperurikémie

Přehled glykogenóz typu I-V[1]

typ glykogenózy	poškozený enzym	místo střádání	hlavní klinické znaky
I – von Gierkova	glukóza-6-fosfatáza	játra, ledviny	pomalý růst, hypoglykemie, hepatomegalie
II – Pompeho	lyzosomální α -glukosidáza	svaly, játra	srdeční selhání, hypotonie
III – Corriho	enzym odvětvující glykogen	játra, svaly	pomalý růst, svalová slabost, hypoglykemie
IV – Andersenova	enzym větvící glykogen	játra, svaly	neprospívání, jaterní selhání, svalová slabost
V – McArdleho	fosforyláza (svalová)	svaly	svalová slabost, křeče
0	glykogensyntháza	játra	stearoza jater, hypoglykémie při hladovění
VI	Glykogefosforyláza (jaterní)	játra	Hepatomegalie, hypoglykémie při hladovění, ketonurie

Glykogenózy

- Dědičné, deficit aktivity enzymu, transportního proteinu (glykogenolýza, glykogenosyntézy), abnormální strukturu glykogenu, nebo jeho abnormální obsah v tkáních

Glykogenóza typu 0 (aglykogenóza)

Chybí **glykogensyntetázy** v játrech. Jaterní glykogen snížen pod 2 %. Těžké hypoglykémie s křečemi - poškození mozku a mentální retardaci.

Glykogenóza typ Ia (von Gierkova nemoc)

Porucha aktivity **glukóza-6-fosfatázy** kojeneckém věku progredující hepatomegalií a hypoglykemickými křečemi nalačno., opožděný

růst, nefromegalie a s ní související poruchy ledvin s hypertenzí dna, adenomy v játrech.

Glykogenóza typ Ib

Defekt **glc-6-P translokasy**, klinicky neodlišitelná od Ia, neutropenie s dysfunkcí neutrofilů → časté infekce respiračního traktu, močových cest a kůže; střevního zánětu

Glykogenóza typ II (generalizovaná, Pompeho choroba)

Glykogenóza typ III (Coriho nemoc, Forbesova nemoc)

porucha enzymů odbourávajících větvení glykogenu (debrancher **amylo-1,6-glukosidasy** a **oligo-1,4-glukantransferasy**). podobný obraz jako GSD I, má ale mírnější průběh.

Glykogenóza typ IV (Andersenova choroba)

vzácná, defektní enzym je **amylopektinosa** (větvicíh enzym) → hromadění polysacharidu bez větvicích bodů.

Glykogenóza typ V (McArdlerův syndrom)

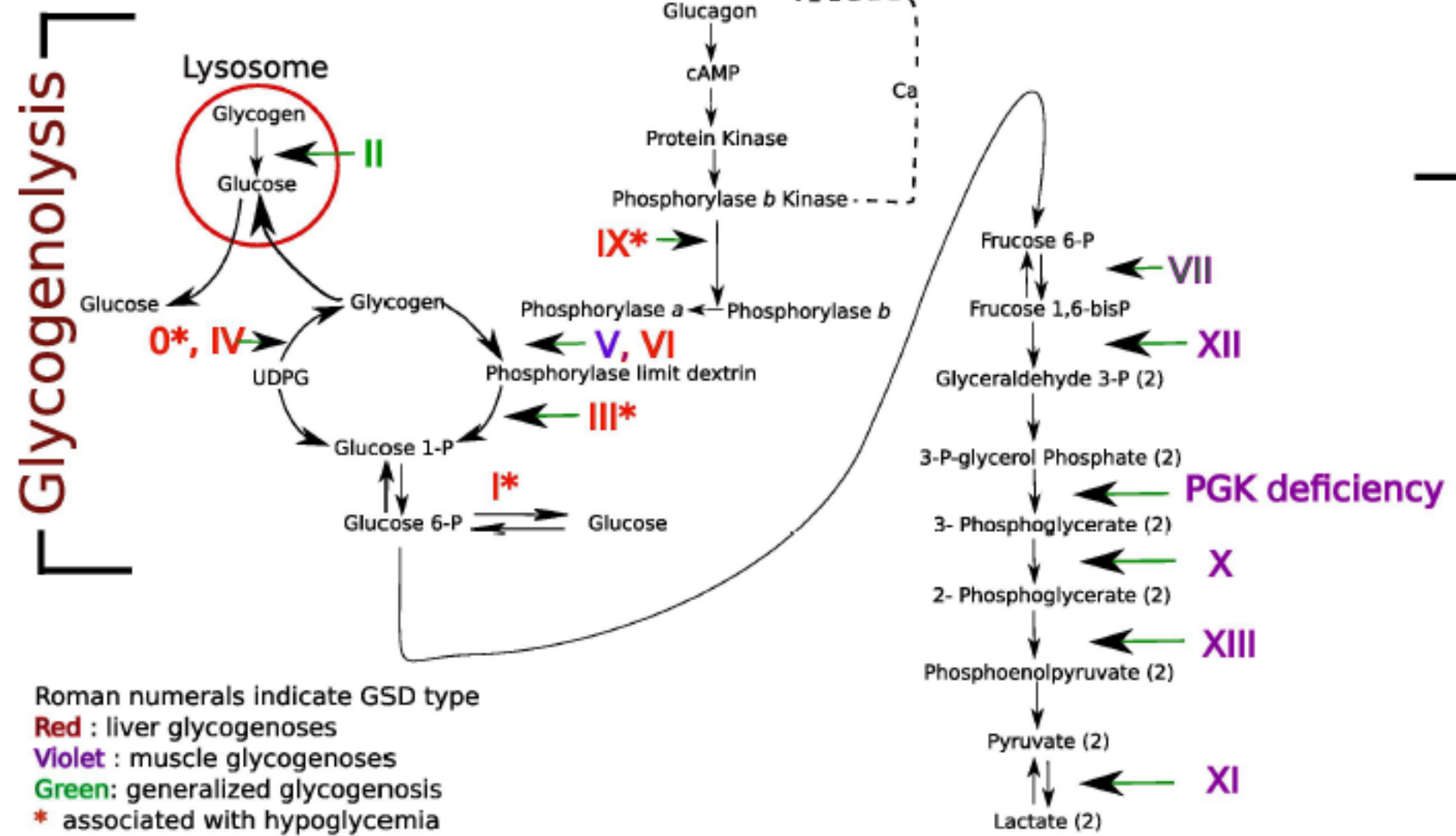
Deficit **myofosforylasy** → svaly mají zvýšený obsah glykogenu, který tvoří vakuoly (až 4 %)., Snížená tolerance tělesné námahy.

Glykogenóza typ VI (Hersova choroba), Deficit jaterní fosforylasy.

Glykogenóza typ VII (Taruiova choroba), Deficit fosfofruktokinasy ve svalech a erytrocytech., Snížená tolerance tělesné námahy, zvýšený obsah glykogenu ve svalech. hemolytické anémie.

Glykogenóza typ IX, Deficit kinasy fosforylasy.

Glycogen metabolism and glycogen storage disorders



Roman numerals indicate GSD type
Red : liver glycogenoses
Violet : muscle glycogenoses
Green: generalized glycogenosis
***** associated with hypoglycemia

Modified from [Kumar et al. In: Endocrinology of Child to Adult Transitions](#). Elsevier

Glykogenóza typu 0 (aglykogenóza)

- Chybění enzymu glykogensyntetázy v játrech (ve svalech, leukocytech a enterocytech nechybí). Jaterní glykogen je snížen pod 2 % obvyklého.
- **Klinický obraz:** Stavby těžkých hypoglykemií s křečemi - vedou k poškození mozku a k mentální retardaci. Vyskytují se hlavně ráno, po nočním hladovění, jsou provázeny ketonémií. Po aplikaci glukózy pozorujeme protrahovanou hyperglykémii a zvýšení laktátu v séru (játra netvoří glykogen, glukóza se metabolizuje na laktát).
- Neodkladná diagnostika je nezbytná k přežití dítěte.
- Epizodám hypoglykemií lze předcházet častým podáváním jídel bohatých na bílkoviny.

Glykogenóza typ Ia (von Gierkova nemoc)

Porucha aktivity **glukóza-6-fosfatázy** (přeměňuje glukóza-6-P na glukózu, ta je v případě potřeby uvolňována z jater do krve). **AR** dědičné onemocnění, **gen** je na 17. **chromosomu**.

Klinický obraz

Začíná v **kojeneckém věku** progredující hepatomegalií (jaterní funkce jsou normální, cirhóza se nerozvíjí) a hypoglykemickými křečemi nalačno.

- Během horečnatých stavů jsou hypoglykémie častější a doprovází je **laktátová acidóza** (hyperlaktacidémie je důsledkem nadbytku glukosa-6-fosfátu, který je při nemožnosti hydrolyzy na glukosu, metabolizován dále glykolýzou, jejímiž produkty jsou laktát a pyruvát) s **Kussmaulovým dýcháním**.
- **Charakteristická facies: „doll face“ (obličej panenky)**.
- Organismus se na hypoglykémii adaptuje - klesá sekrece **inzulinu**, to aktivuje lipázu v tukové tkáni → dojde k hyperlipoproteinémii → jejich zvýšeným odbouráváním vznikají **ketolátky**, které se spolu s laktátem podílejí na acidóze.
- Podání **glukagonu** nezvyšuje glukózu, ale laktát.
- Galaktóza, fruktóza a glycerol také vyžadují pro přeměnu v glukózu jaterní G-6-Pázu → podání sacharózy a laktózy vede k hyperlaktacidémii s pouze malým vzestupem hladiny glukózy v krvi.
- Zpomaluje se růst a puberta se opoždí uje.
- V dospělosti se mohou objevit **xantomy**, nefromegalie a s ní související poruchy ledvin s **hypertenzí**, **dna**, **adenomy** v játrech.

Laboratoř

- hypoglykémie nalačno (časté jen u **kojenců** a **batolat**)
- hyperlipidémie a hyperlaktacidémie, která blokuje vylučování kys. močové a podmiňuje hyperurikémii

Diagnostika

- **UZ**: hepatomegalie a nefromegalie, v játrech mohou být adenomy
- **Biopsie jater**: **steatóza** a zmnožení glykogenu

Terapie

Cílem je zabránit stavům těžké hypoglykémie a **MAc**

- dietní terapie - frekventní podávání výživy s omezením živočišných tuků, **laktózy**, **sacharózy** a **fruktózy**
 - Kalorickou potřebu hradíme hlavně **maltodextriny** a škroby.
- Od **batolecího věku** podáváme po každém jídle kukuřičný škrob.
- V noci je vhodná kontinuální výživa nazogastrickou sondou tak, abychom 30 % denního příjmu podali v noci.
- Při akutním metabolickém rozvratu s laktátovou acidózou během infekcí musíme podávat i.v. glukózu.
- **Podpůrná farmakoterapie**: podávání inhibitoru xantinoxidasy k prevenci dny a urátové nefropatie
 - (protože je však kys. močová silný antioxidant, je snaha udržet její hladinu v krvi na horní hranici normálního rozmezí);
 - při závažné hypertriacylglycerolémii - kys. nikotinová a fibráty (ke snížení rizika cholelithiázy a pankreatitidy).

Komplikace

Jaterní adenomy, osteopenie, **anémie**, polycystická onemocnění, **sacharidy**, **deprese** (vyčerpávající léčba).

Prognóza

V dětství je dobrá, v dospělosti hrozí rozvoj jaterních, renálních a kardiovaskulárních komplikací.

Glykogenosa I typu (deficit glukosa-6-fosfatázy, von Gierkova nemoc)

Excesivní akumulace glykogenu v játrech, ledvině a střevní mukose

První projevy bývají v kojeneckém věku s hepatomegalií a hypoglykemiemi, hyperlaktacidemií po krátkém lačnění

Dna, hyperlipidemie (hypertriglyceridemie), kožní xanthomy

Panence podobná tvář, hubené končetiny, malý vzrůst, velké břicho (hepatomegalie), zánětlivé střevní onemocnění

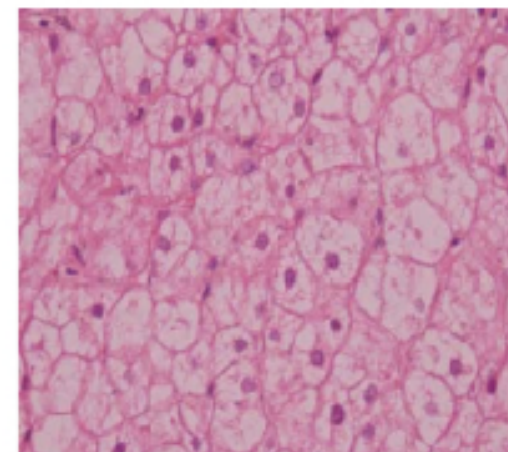
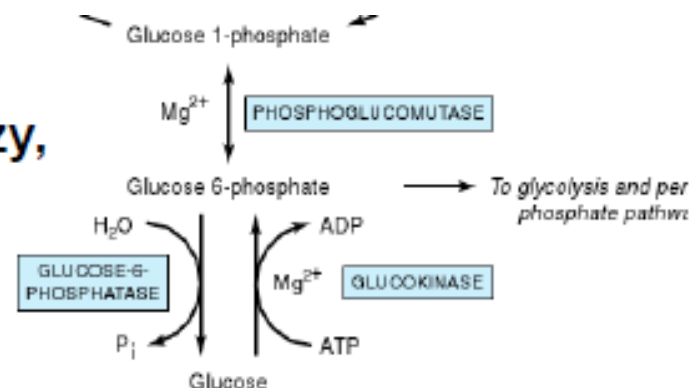
Jaterní fobrosa, jaterní adenomy (cave: maligní zvrst)
Aterosklerosa

Tolerance lačnění se zlepšuje s věkem, pozdní komplikace

Léčba: časté krmení, v kojeneckém věku noční nasogastrická sondou, nevařený kukuřičný škrob, transplantace jater

Autosomálně recesivní dědičnost, celosvětově incidence cca 1:100000, častější v Aškenázské populaci

Diagnosa je založena na klinických projevech, abnormálních koncentracích glukosy, laktátu, triglyceridů, kyseliny močové a ověřena molekulárně genetickým testováním (nějn. enzymologií)

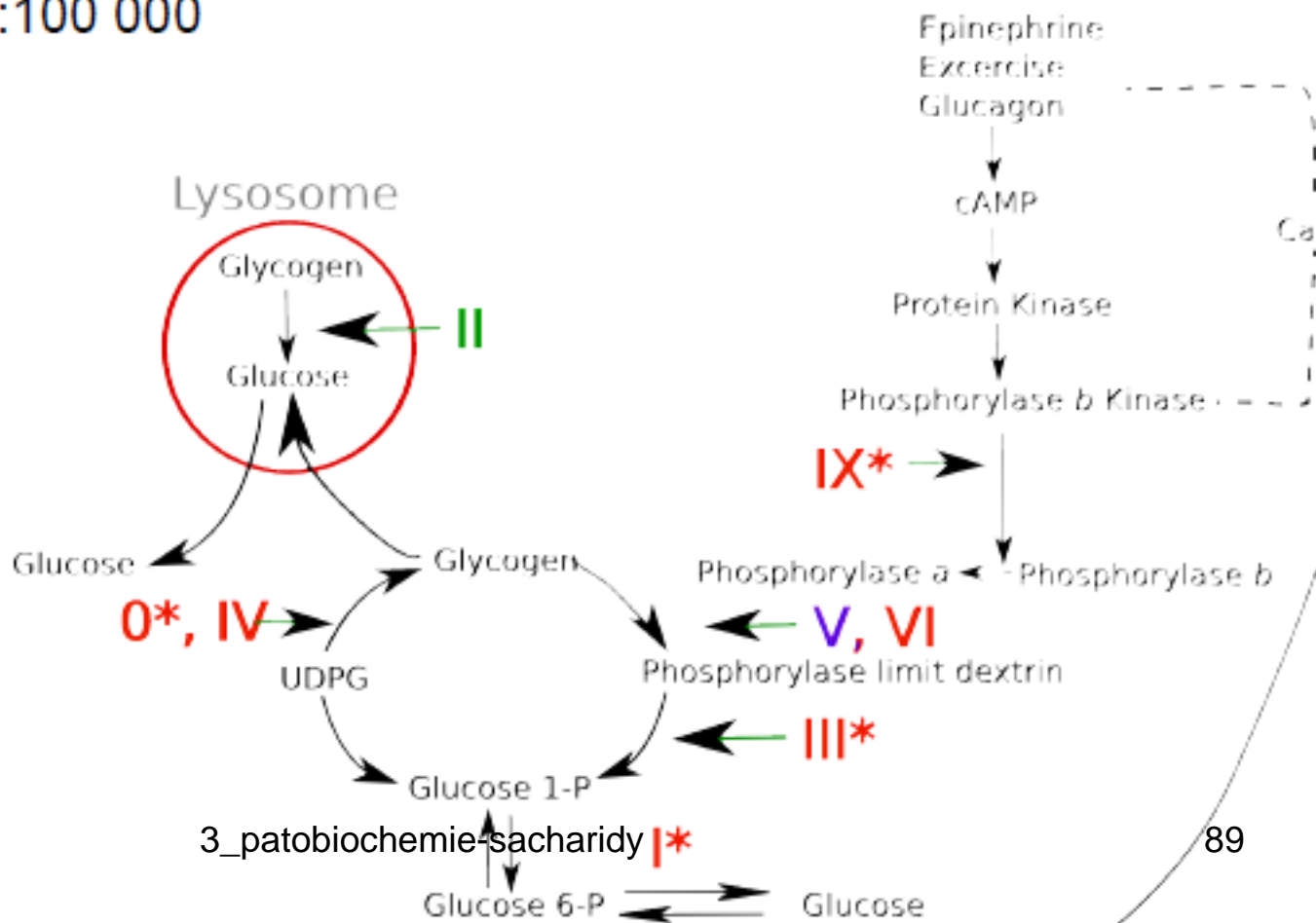


Jaterní glykogenózy

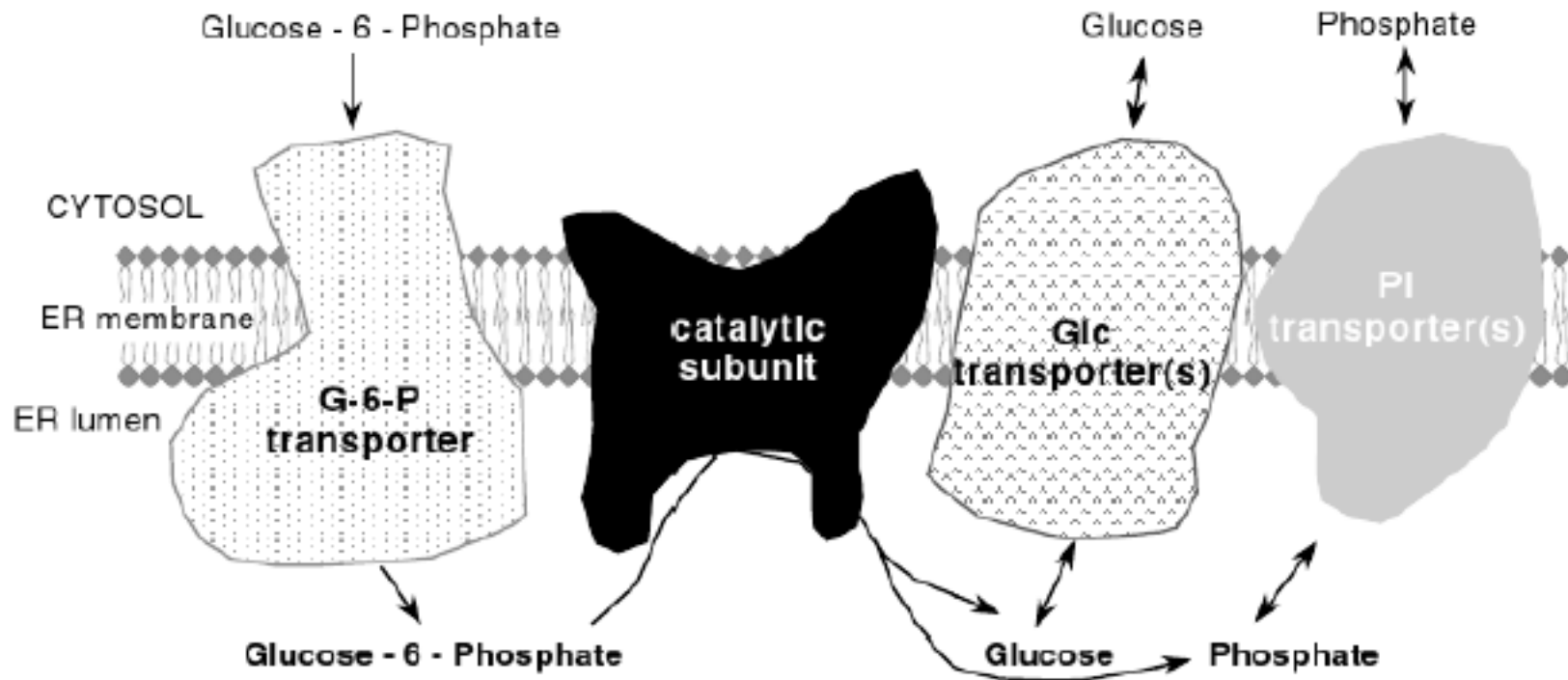
hypoglykemie na lačno, hepatomegalie, porucha rústu nebo hepatomegalie bez sklonu k hypoglykemiím

Typická GSD: GSD I - von Gierkeova choroba - deficit glukosa-6-fosfatázy, incidence cca. 1:100 000

běžná GSD: GSD IX: deficit kinázy fosforylázy: incidence cca. 1:100 000



Glukosa-6-fosfatázový systém



Katalytická podjednotka je na luminální straně ER

GSD Ia : defici aktivity fosfatázy

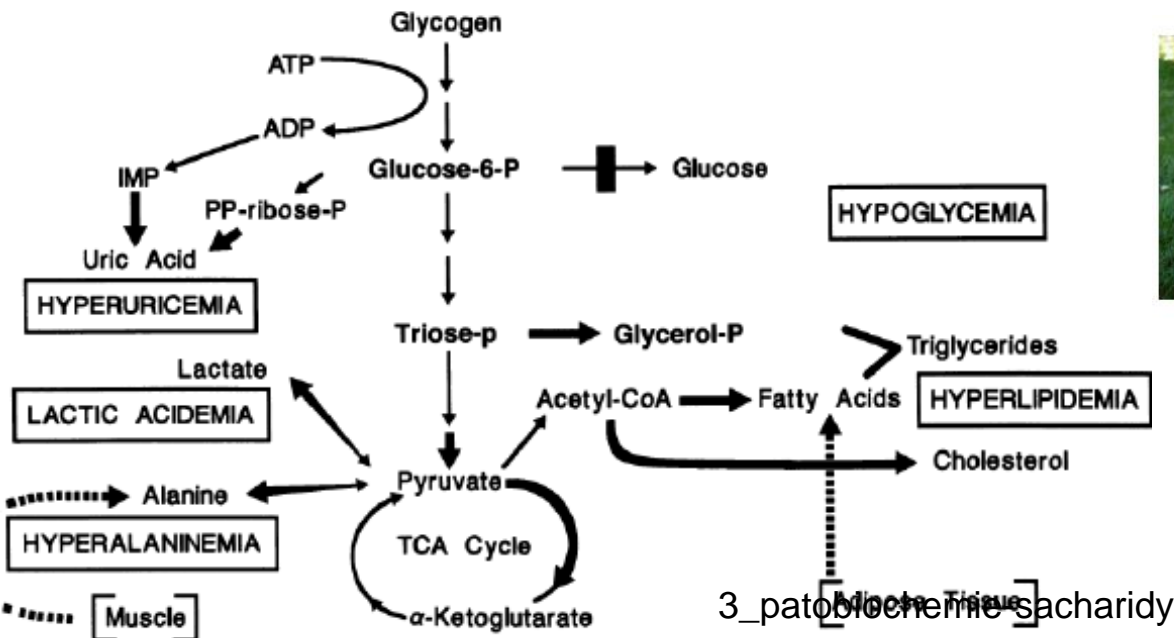
GSD Ib : deficit mikrosomálního membránového systému pro glukosa-6-fosfát

GSD Ic : deficit transportéru pro fosfát a pyrofosfát

Typy b a c jsou asociovány s neutropenií

2) Glykogenóza typ Ib

- Defekt glc-6-P translokasy (transportér glukosa-6-fosfátu přes membránu ER).
- **Klinický obraz** Je neodlišitelná od Ia.
- Mezi příznaky patří - neutropenie s dysfunkcí neutrofilů → časté infekce respiračního traktu, močových cest a kůže.
- Většina pacientů má projevy nespecifického střevního zánětu (protrahované průjmy).
- Farmakoterapie
- Profylaxe s cotrimoxazolem; podávání GCSF (granulocyte colony-stimulating factor, faktor stimulující tvorbu granulocytů) → dlouhodobě však vede k hypersplenismu, karcinomu ledvin, AML.



<http://www.curegsd.org/faces.htm>



Glykogenóza typ II (generalizovaná, Pompeho choroba)

V roce 1932 popsal tuto chorobu holandský patolog dr. J. C. Pompe^[2]. Jedná se o AR dědičné onemocnění způsobené **mutací genu pro lysozomální kyselou α -1,4-glukosidázu (GAA)**.

Gen pro GAA byl lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q23)^[2].

Následkem deficitu nebo nedostatečné aktivity enzymu GAA dochází k akumulaci lysozomálního glykogenu v mnoha tkáních, především v kosterních svalech a u kojenců i v myokardu, v menší míře také v endotelu cévního systému, v CNS (především v astrocytech), v játrech a ledvinách^[2].

Incidence: 1:40 000, v ČR jsou v současnosti diagnostikováni 4 pacienti (předpokládá se ale značné poddiagnostikování této choroby díky nedostatečnému novorozeneckému screeningu)^[2].

Prenatální diagnostika je možná - nález abnormálních lyzozomů v amniocytech.

Klinický obraz

Klasická infantilní forma (IIa)

Postihuje kojence (enzymopatie) - vždy letální.

Během týdnů a měsíců se dítě stane zcela hypotonickým - chabě saje (\rightarrow neprospívání), dýchá povrchně (\rightarrow náchylnost k respiračním infekcím a spánkové apnoe).

Zřetelná kardiomegalie, na EKG vysoké P, zkrácený PQ a převodové poruchy.

Játra mírně zvětšená, popsána také makroglosie.

Vědomí není porušeno, intelekt také ne.

Časté aspirační pneumonie s atelektázami

Smrt kolem 2 let na respirační selhání.

Laboratorní nález

Zvýšená hladina jaterních a svalových enzymů v krvi (ALT, AST, LDH, CK). V moči přítomnost oligosacharidů.

3_patobiochemie-sacharidy

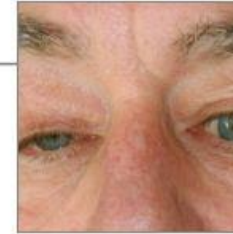
Infantiele vorm

Late-onset vorm

Macroglossie



Cardiomegalie



Ptosis

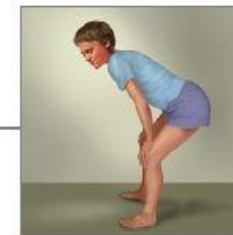
Respiratoire insufficiëntie

Respiratoire insufficiëntie

Scoliose



Hypotonie



Proximale spierzwakte
(Gowers' sign)

M.Pompe

Deficit kyselé alfa-glukosidázy (kyselé maltázy)

Lysosomální střádání glykogenu normální struktury

Infantilní typ:

V prvních měsících života : kardiomegalie, svalová slabost, makroglossie

Progresivní zhoršení, smrt kardiorepiračním selháním v prvních dvou letech života

Adultní typ

Pomalu progredující myopatie nebo pomalu progredující respirační selhání

Intermediární fenotypy

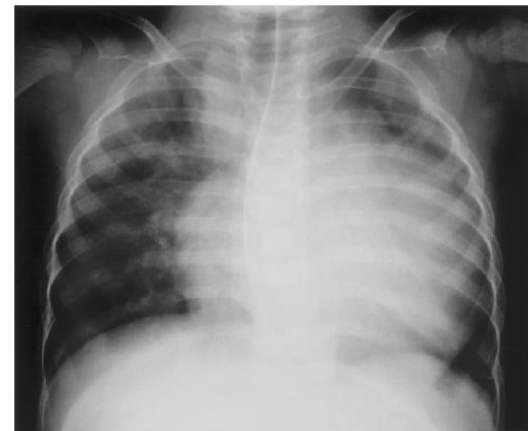
Diagnostika:

Nález střádání glykogenu ve tkáních
stanovení enzymové aktivity

Léčba

enzymová substituční terapie (Myozyme)

Generalizovaná glykogenoza - Morbus Pompe



Pozdní typ – juvenilní a adultní forma (IIB)

- Postihuje starší děti a dospělé (enzymopenie)
- Klinicky heterogenní (dáno množstvím různých mutací, které se mohou v genu pro *GAA* vyskytovat; bylo jich popsáno již přes 200) → závažnost je dána zbytkovou aktivitou enzymů.
- kardiomegalie je menší, EKG normální, často arytmie.
- Smrt obvykle okolo 30. až 40. roku života (podle věku manifestace). Někdy nemusí zkracovat délku života, umožňuje sedavé zaměstnání.
- Příznaky
- Dominuje postižení svalů (svalová slabost, hypotonie) pánevního pletence (obtížné vstávání) a faryngu (problémy s příjmem potravy), zasaženo je také respirační svalstvo (apnoické pauzy ve spánku, dušnost) → nejčastější příčinou smrti je respirační selhání; myokard však postižen nebývá.
- Diagnostika Klinické vyšetření.
- Laboratorní nález snížené aktivity *GAA* v leukocytech nebo fibroblastech.
- Molekulárně-biologicky zjištěná mutace genu pro daný enzym.
- Průkaz depozit glykogenu v bioptickém vzorku (svalu).
- Biopsie kůže - elektronovým mikroskopem zjistitelná abnormalita lysosomů.
- Léčba
- Pouze zpomaluje progresi; enzymová substituční terapie (ERT - enzyme replacement therapy) preparátem Myozyme® (infuzní formou), obsahuje prekurzor *GAA* α -glukosidázu, která je kyselým prostředím v lysosomech přeměněna na aktivní enzym.
- Symptomatická terapie (rehabilitace, podpurná medicína, balneoterapie).

Glykogenóza typ III (Coriho nemoc, Forbesova nemoc)

- Vzácné AR dědičné onemocnění. Jedná se o poruchu enzymů odbourávajících větvení glykogenu (debrancher **amylo-1,6-glukosidasy** a **oligo-1,4-glukantransferasy**). Vyvolává podobný obraz jako GSD I, má ale mírnější průběh.

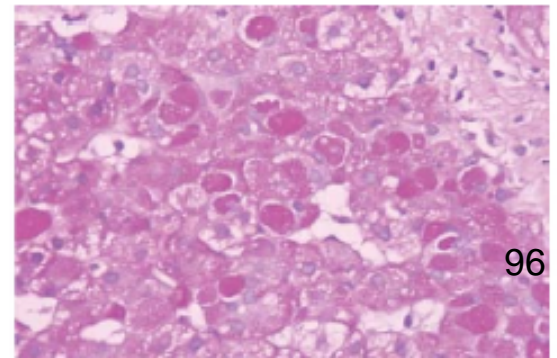
Glykogenosa III typu (Debrancher Deficiency; deficit amylo 1→6 glukosidasy; Limitní dextrinosa; Coriho nebo Forbesova choroba)

Postižena jsou jak játra, tak kosterní svaly: častou komplikací je cirhosa, myopatie. Typická ketotická hypoglykemie na lačno asi 15% pacientů má jen příznaky postižení jater, v dospělosti svalová forma
Abnormální glykogen: limitní dextrin

Glykogenosa IV typu (Branching Enzyme Deficiency, deficit amylo 1→4-1→6 transglukosidasy; amylopektinosa, Andersenova choroba)

Abnormální glykogen podobný amylopektinu s méně rozvětvenými

začátek v kojeneckém věku s jaterním selháním vedoucím k cirhose, vzácně hypoglykemie, kardiomyopatie, smrt ve 4-5 letech (bez jaterní transplantace)



Glykogenóza typ IV (Andersenova choroba)

- Vzácné AR dědičné onemocnění, dosud popsáno asi 10 případů. Defektní enzym je amylopektinosa (větvicí enzym) → hromadění polysacharidu bez větvicích bodů.
- Infantilní typ
- Projevy
- Těžké postižení jater (cirhóza, hepatosplenomegalie, portální hypertenze) a srdce, ascites; rychle progredující, s infaustní prognózou (smrt nastává obvykle následkem srdečního nebo jaterního selhání v 1. roce života)
- Juvenilní, adultní forma
- Atypická, manifestace je generalizovaná.

Glykogenóza typ V (McArdlerův syndrom)

- Deficit myofosforylasy → svaly mají zvýšený obsah glykogenu, který tvoří vakuoly (až 4 %).
- Projevy Snížená tolerance tělesné námahy.

Svalové glykogenozy (bez srdečního postižení)

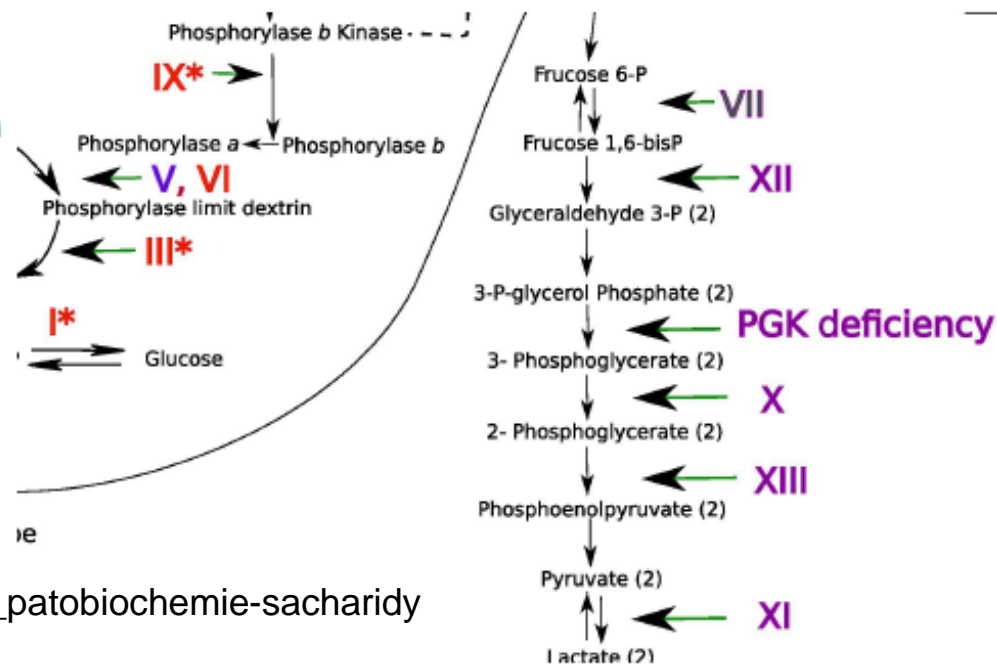
Intolerance svalové zátěže, často rhabdomyolýza

typické onemocnění: GSD V, McArdleova choroba, deficit myofosforylázy

bolest a ztuhlost cvičícího svalu, klid přináší úlevu, po cvičení často rhabdomyolýza, později atrofie svalů

AR dědičnost

není farmakologická léčba



- **Glykogenóza typ VI (Hersova choroba)**
- Deficit jaterní fosforylasy.
- **Glykogenóza typ VII (Taruiova choroba)**
- Deficit fosfofruktokinasy ve svalecth a erytrocytech.
- Projevy
- Snížená tolerance tělesné námahy, zvýšený obsah glykogenu ve svalecth. Mohou se vyskytovat i hemolytické anémie.
- **Glykogenóza typ IX**
- Deficit kinasy fosforylasy.

4A) Poruchy metabolismu fruktózy

Fruktosa, fruktóza (β -D-fruktofuranosa)

Med, ovoce, zelenina

Součást disacharidu sacharosy

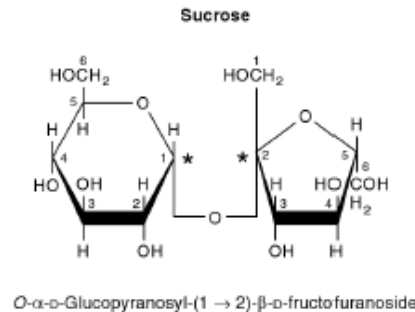
Fruktosa je hlavní cukr seminální tekutiny

rafinosa, stachyosa, inulin nehrají žádnou roli v lidské výživě

sorbitol: cukerný alkoh, běžný v ovoci, díky sorbitol dehydrogenase je zdrojem fruktosy

GLUT5 – isoforma glukosového transportéru je zodpovědná za transport fruktosy v tenském střevě

Fruktosa je do jater importována stejným transportním systémem jako glukosa and galaktosa



Po užití velkého množství sacharózy (řepného či třtinového cukru) dojde po jejím následném rozkladu k zvýšené hladině fruktózy. Fruktóza je [glykolýzou](#) v játrech rozložena podstatně rychleji než glukóza, což má za následek rychlý průtok některými jaterními metabolickými drahami, a následně dojde k zvýšené tvorbě [mastných kyselin](#), jejich esterifikaci, a sekreci VLDL – může dojít k vzestupu hladiny triacylglycerolů v séru. Nadbytek obsažené glukózy tento fenomén zesiluje.

Fruktóza pocházející ze sacharózy může být u lidí přeměněna na glukózu a [laktát](#) ještě před vstupem do [portálního oběhu](#). Společně s glucitolem je fruktóza obsažena v lidské čočce, kde se může hromadit při [diabetu](#) a způsobit vznik diabetické [katarakty](#). Je také obsažena v seminální plazmě a secernována do fetálního oběhu kopytníků a kytovců, kde funguje jako významný zdroj energie.

Poruchy metabolismu fruktózy

Denní příjem fruktosy v „západní“ stravě : 100 g

Fruktosa je metabolizována v játrech, ledvinách, tenkém střevě

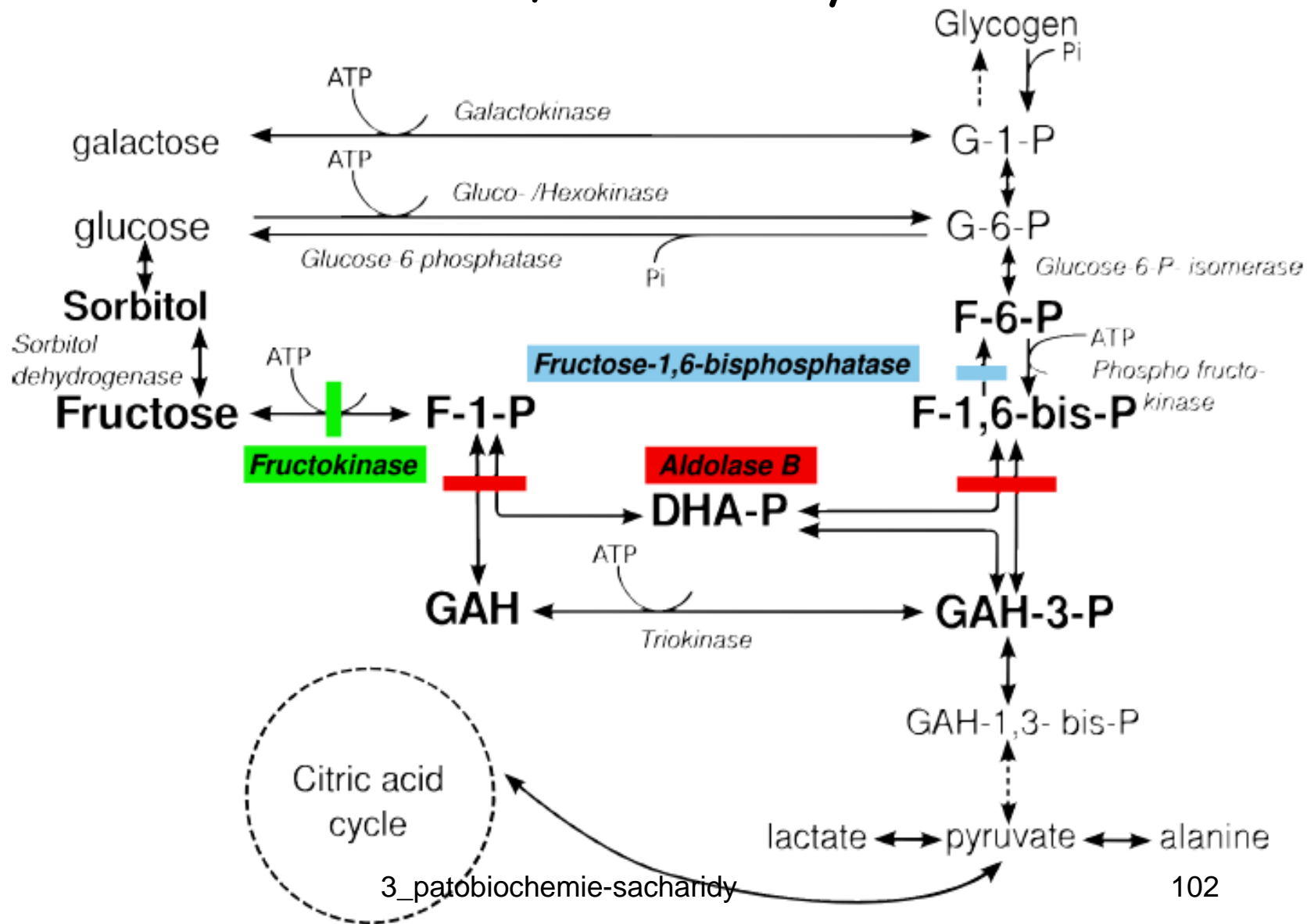
Intravenózní fruktosa ve velkých dávkách je toxická: hyperurikémie, hyperlaktacidémie, ultrastrukturální změny v játrech



- 1) **Esenciální fruktosurie (deficit fruktokinázy)**
- 2) **Hereditární intolerance fruktosy (deficit aldolázy B)**
- 3) **Hereditární deficit fruktoso 1,6-bisfosfatázy**

Z počátku není odbourávání fruktózy závislé na glukóze, následné metabolické kroky mohou vstupovat do [glykolýzy](#). Možnou komplikací je *hereditární intolerance fruktózy* zapříčiněna nepřítomností jaterní aldolázy B, která metabolizuje fruktóza-1-fosfát na glycerol a glyceron-3-fosfát, či defekt fruktóza-1,6-bisfosfatázy, která způsobuje hromadění fruktózo-1-fosfátu vedoucí k inhibici glykolýzy a glykogenolýzy, následně vede k [hypoglykémii](#). Ačkoli dochází k fosforylaci fruktózy, buňka nemá dostatek ATP a fosfátu a nemůže se dále odbourávat. Při chronickém příjmu fruktózy může dojít k ireverzibilní destrukci jater. Léčba spočívá v dietním režimu se sníženým obsahem fruktózy.

- 1) Esenciální fruktosurie (deficit fruktokinázy)
- 2) Hereditární intolerance fruktosy (deficit aldolázy B)
- 3) Hereditární deficit fruktoso 1,6-bisfosfatázy



1) Esenciální fruktosurie **Benigní fruktosurie**
deficit *fruktokinázy*, fruktóza resorbovaná střevem
nemůže být v organismu nijak metabolicky užita a
vylučuje se močí bez klinických příznaků

Pacienti mají **hyperfruktosemii** a **hyperfruktosurii** –
diferenciálně diagnostický význam při odlišení ostatních
poruch metabolismu fruktosy

2) Hereditární intolerance fruktózy
AR dědičné onemocnění, 1:40 000, deficit *E fruktosa-6-P*
aldolasy v játrech
patogeneze: fruktóza-6-P se hromadí v játrech, působí
kompetitivní inhibici fosforylázy a brání štěpení
glykogenu na glukózu, což vyvolává těžkou **hypoglykémii**,
příznaky po narození, shodné s klasickou galaktosémií

Hereditární intolerance fruktosy

Deficit fruktoaldolasy **B** v játrech, kůře ledvin
(jeden z izoenzymů A,B,C)

Těžká hypoglykemie po požití fruktosy

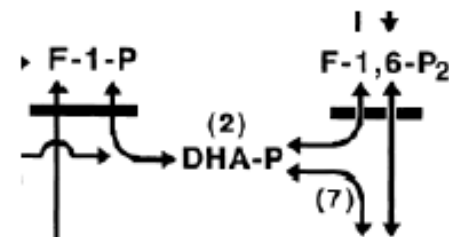
Při prolongované přívodu fruktosy: zvracení ,
hepatomegalie, hepatopatie, žloutenka,
krvácení, proximální tubulární renální porucha,
jaterní selhání, může končit smrtí

Pacienti mají silný odpor vůči pokrmům
obsahujícím fruktosu

Fruktosa -1- fosfát inhibuje glukoneogenesu:
fosforylasu a aldolasu

Na bezfruktosové dietě jsou pacienti bez
zdravotních potíží

Diagnostika: (dříve i.v. Fruktosový toleranční
test). Vvšetření DNA. enzymologie



Toxicita fruktosy

Rychlá akumulace fruktosa-1-fosfátu

Utilizaci F-1-P limituje triokinasa

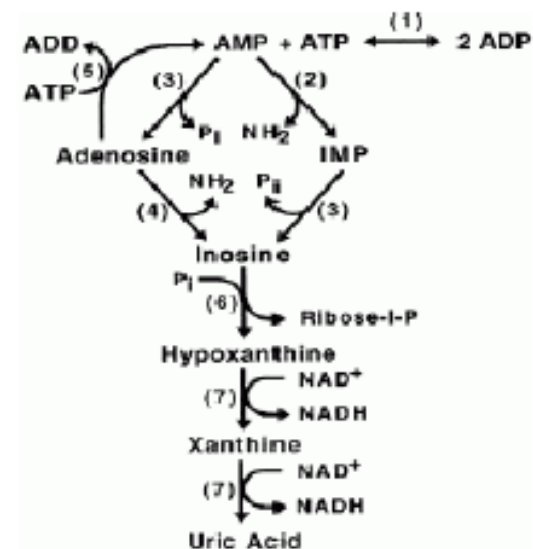
Deplece ATP ATP

Hyperurikémie

Hyperurikemický účinek fruktosy je důsledkem odbourávání adeninových nukleotidů (ATP).

Adeninové nukleotidy → → → kyselina močová

Vzestup koncentrace laktátu



3) Hereditární deficit fruktosa 1,6-bisfosfatázy

Fruktosa-1,6-bisfosfatasa katalyzuje ireverzibilní štěpení fruktosa 1,6-bisfosfátu na fruktosa 6-fosfát a anorganický fosfát (P)

Autozomálně recesivní nemocnění

Těžná poruch aglukoneogeneze, u pacientů se po depleci glykogenu se akumulují prekurzory glukoneogeneze (aminokyseliny, laktát, ketolátky)

Epizody hyperventilace, apnoe, hypoglykémie, ketózy a laktátové acidemie, mohou mít letální průběh

Epizody často spouští hladovění a infekce

Pacienti nemají odpor k jídlům obsahujícím fruktosu, tolerance vůči hladovění se zlepšuje s věkem

Dědičné poruchy metabolismu galaktosy

Hlavními zdroji galaktosy v potravě jsou mléko a mléčné výrobky.

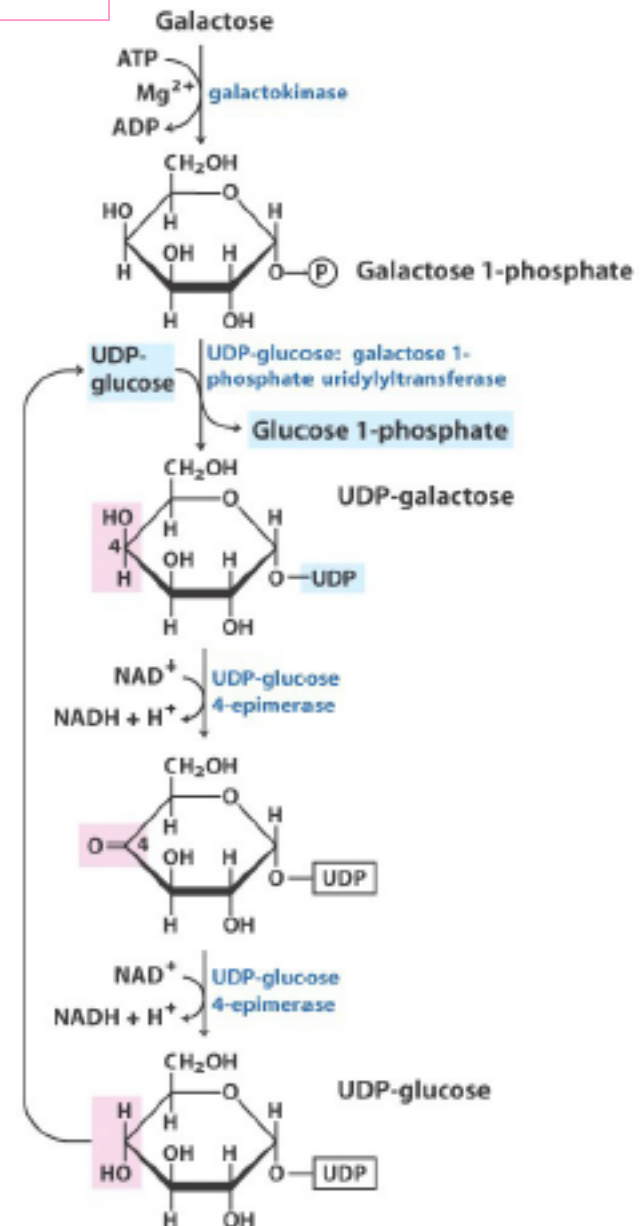
Galaktosa je přítomna v disacharidu **laktose** (β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucose)

Dědičné deficity enzymů:

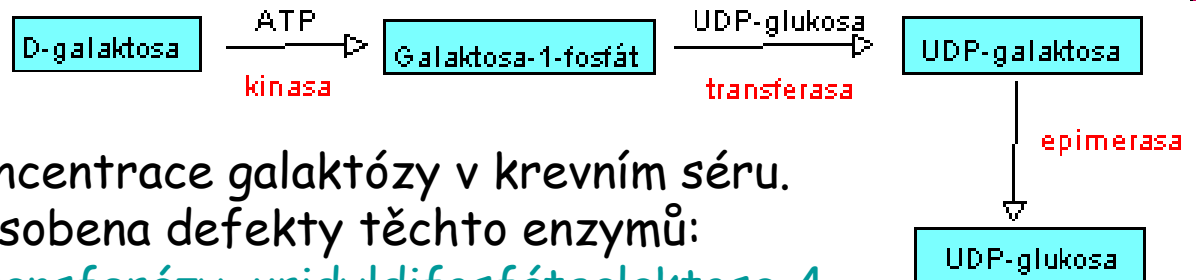
Galaktokináza

Galaktosa-1-fosfát uridylyltransferáza

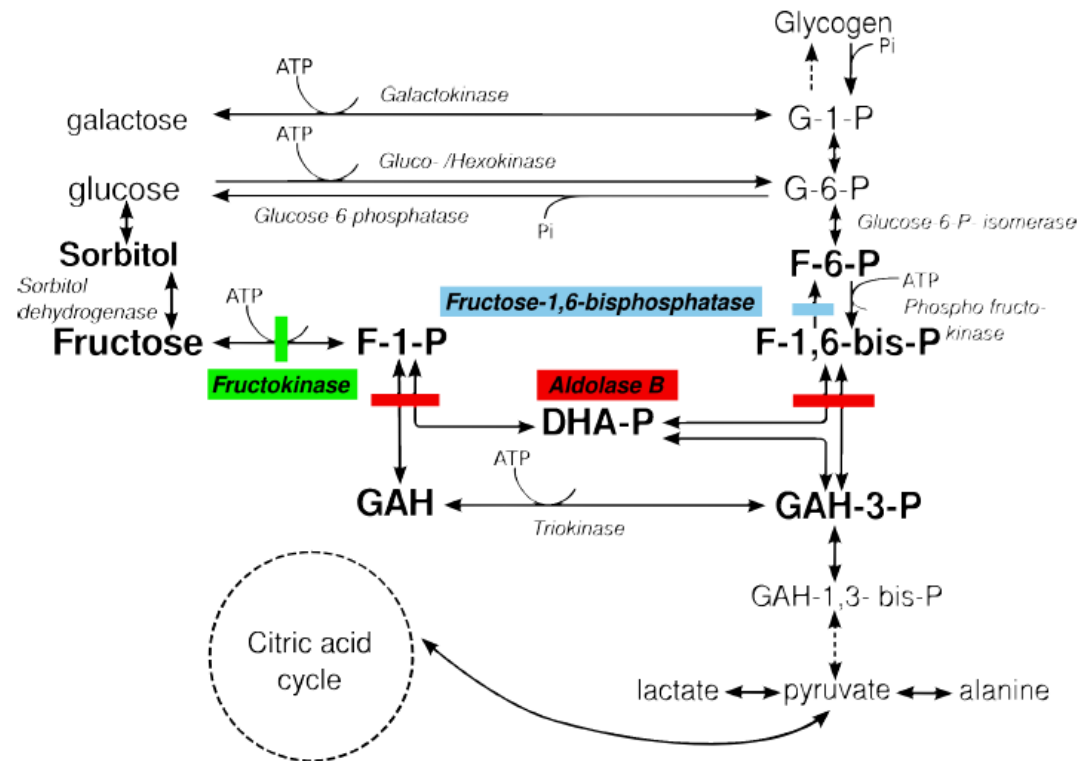
Uridindifosfát galaktoso 4-epimeráza



4B_Poruchy metabolismu galaktosy

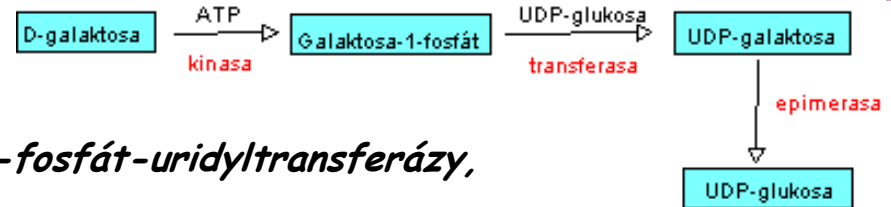


Galaktosémie je zvýšení koncentrace galaktózy v krevním séru. Galaktosémie může být způsobena defekty těchto enzymů: galaktosa-1-fosfát-uridytransferázy, uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy a galaktokinázy.



Poruchy metabolismu galaktózy

Galaktosémie - zvýšení koncentrace galaktózy v séru - defekty : *galaktosa-1-fosfát-uridylyltransferázy*, *uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy* *galaktokinázy*.



1) Klasická galaktosémie

AR dědičné onemocnění, 1:50 000, **deficit galaktózy-1-fosfát-uridylyltransferázy**, která metabolizuje galaktóza-1-fosfát

Patogeneze: galaktóza-1-fosfát se hromadí v játrech, ledvinách, mozku a v oční čočce; alternativní cestou se metabolizuje na galaktitol, který působí toxicky, příznaky po narození, hepatomegalie, progredující ikterus, letargie, křeče, příznaky připomínají akutní septické onemocnění s jaterním a ledvinným selháním, u neléčených - edém mozku a často oboustranná katarakta

2) Deficit galaktokinázy

AR dědičné onemocnění, 1:200 000, deficit *galaktokinázy*, která katalyzuje přeměnu galaktosy na galaktosa-1-fosfát

Patogeneze: galaktóza a galaktitol se hromadí v oční čočce a způsobují její osmotický edém, bilaterální katarakty, pseudotumor cerebri

3) Deficit uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy

AR dědičné onemocnění, deficit *uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy*, připomínající klasickou galaktosemii, psychomotorická retardace

1) Klasická galaktosémie

- Závažné **AR** dědičné onemocnění, incidence 1:50 000
- **Příčina:** chybění **galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy**, která metabolizuje galaktóza-1-fosfát
- **Patogeneze:** galaktóza-1-fosfát se hromadí v **játrech**, **ledvinách**, **mozku** a v oční čočce; alternativní cestou se metabolizuje na **galaktitol**, který působí toxicky

Klinický obraz: příznaky začínají mezi 4.- 9. dnem AR dědičné onemocnění, 1:50 000, *deficit galaktózy-1-fosfát-uridylyltransferázy*, která metabolizuje galaktóza-1-fosfát

Patogeneze: galaktóza-1-fosfát se hromadí v játrech, ledvinách, mozku a v oční čočce; alternativní cestou se metabolizuje na galaktitol, který působí toxicky, příznaky po narození, hepatomegalie, progredující ikterus, letargie, křeče, příznaky připomínají akutní septické onemocnění s jaterním a ledvinným selháním, u neléčených - edém mozku a často oboustranná katarakta, **zvracení**, **hepatomegalie**, progredující **ikterus**, **letargie** nebo **křeče**

- Příznaky připomínají akutní septické onemocnění s **jaterním** a **ledvinným selháním**
- U neléčených se vyvíjí **edém mozku** a často oboustranná **katarakta**
- U **NNPH** se projevy objeví až po převedení na mléčnou stravu
- **Diagnóza:** průkaz zvýšené koncentrace galaktitolu v moči a galaktóza-1-fosfátu v **erythrocytech**, Nutné je ale vždy potvrzení na enzymatické a molekulární úrovni
- **Terapie:** při vyslovení podezření ihned vysazujeme mléčnou stravu
 - Při potvrzení diagnózy je indikována celoživotní bezlaktózová strava
- **Prognóza:** nemusí být příznivá ani u včas rozpoznaných, protože dítě bylo galaktóze vystaveno již intrauterinně
 - Nejčastěji pak vzniká porucha řeči a u dívek **hypergonadotrofní hypogonadismus**

2) Deficit galaktokinázy

- Vzácné **AR** dědičné onemocnění, incidence 1:200 000
- **Příčina:** chybění galaktokinázy, která katalyzuje přeměnu galaktosy na galaktosa-1-fosfát
- **Patogeneze:** galaktóza a **galaktitol** se hromadí v oční čočce a způsobují její osmotický edém
- **Klinický obraz:** obvykle bilaterální katarakty, **pseudotumor cerebri**
- **Terapie:** onemocnění je léčitelné dietou s omezením laktátu, katarakty mohou vymizet^[1]

Deficit galaktokinázy

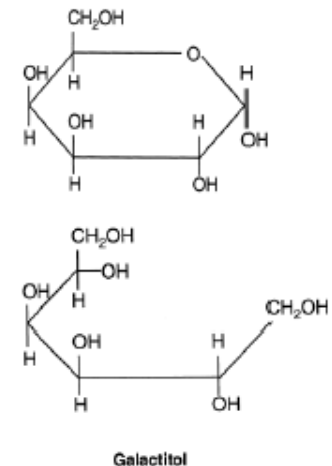
Katarakty - obvykle bilaterální a detekovatelné v prvních týdnech života

Pseudotumor cerebri

Galaktitol – osmotický edém čočky

Onemocnění je léčitelné dietou s omezením galaktosy, katarakty mohou vymizet

3_patobiochemie-sacharidy
Autosomálně recesivní, vzácné onemocnění (cca 1:200 000)



3) Deficit uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy

- Vzácné AR dědičné onemocnění
- **Příčina:** chybění uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy
- **Klinický obraz:**
 - Mírná forma: částečný deficit enzymu, benigní
 - Těžká forma: zvracení, neprospívání, hepatopatie u novorozenců připomínající klasickou galaktosemii, psychomotorická retardace

Těžká forma:

Těžký deficit epimerázové aktivity

Novorozenci se zvracením, neprospíváním, hepatopatií připomínající klasickou galaktosemii.

Mentální retardace

Mírná forma:

Částečný deficit epimerázové aktivity

U většiny pacientů se jedná o benigní stav

5_ Dědičné metabolické poruchy komplexních molekul

- [2] jsou geneticky podmíněné poruchy syntézy, transportu nebo katabolismu makromolekul.
- Postihují buněčné organely, v nichž dochází k jejich syntéze či degradaci, jako jsou lyzosomy a peroxizomy, případně transportní proteiny a manifestují se pak jako poruchy buněčného transportu a zpracování.
- Často se jedná o choroby *strádatvé*.
- Mezi makromolekuly, jejichž metabolismus může být postižen, patří sfingolipidy, glykosaminoglykany (mukopolysacharidy),
- oligosacharidy, myelin, mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem, eterfosfolipidy (plazmalogeny), fytanát a další.

- **Glykoproteinózy**
- **Mukopolysacharidózy**

<http://www.wikiskripta.eu/index.php/Mukopolysacharid%C3%B3zy>

Mukopolysacharidózy

- **dědičné poruchy aktivity lyzomálních enzymů** (částečné odbourávání buněčných metabolitů, kt. se hromadí intracelulárně + působí toxicky na orgánové systémy: CNS, oko, skelet, viscerální orgány)
- **typické disproporční poruchy růstu s deformitami skeletu**
- **mukopolysacharidy se ukládají v hepatocytech a Kupfferových buňkách, zvětšená játra, Játra jsou zvětšená. Fibróza ani cirhóza nejsou vzácné.**

Mukopolysacharidóza I. typu (syndrom Hurlerové, gargoylismus)

deficit *α -L-iduronidasy*, exoglykosidasy, která odštěpuje IdUA z neredukujícího konce Dermatansulfátu, Heparasulfátu, hromadění **dermatansulfátu**, AR dědičnost, zvětšení lebky, silné vlasy, výraz „chrlič“ (nízké čelo, široký nos, zvětšené rty), slepota, hluchota, výrazná mentální retardace, deformity hrudníku, hepatosplenomegalie,

Mukopolysacharidóza II. typu (Hunterův syndrom)

deficit enzymu *L-iduronosulfátasulfatasy*, hromadění **heparansulfátu** (GR dědičnost, muži)

těžká forma : rychlejší progresi a úmrtí do 15. roku života, srdečního selhání, makrocefalus, malformace zubů, hepatosplenomegalie poruchy sluchu, demence, kardiomegalie, zúžení koronárních cév

lehká forma: postižení se mohou dožít i 50 let, zpomalený růst, flekční držení prstů rukou, re pigmentosa, normální intelekt, častá nedoslýchavost



Mukopolysacharidóza III. typu (Sanfilipův syndrom)

hromadění **heparansulfátu**, dominuje postižení CNS, mentální retardace, hyperaktivita, agresivita

Mukopolysacharidóza IV. typu (Morquiův syndrom)

hromadění **keratansulfátu** a **chondroitinsulfátu** významné postižení skeletu

Mukopolysacharidóza V. typu (dříve Scheieův syndrom) mírné skeletální projevy

Mukopolysacharidóza VI. typu (Marotauxův-Lamyho syndrom)

hromadění **dermatansulfátu**, nízký vzrůst, systémové orgánové postižení, skeletální deformity

Mukopolysacharidóza VII. Typu AR dědičnost, mutace *β -glukuronidasy*

TEST

Glykoproteinózy

- zpravidla AR dědičnost
- *příznaky jsou podobné jako u mukopolysacharidos, avšak nedochází ke strádání mukopolysacharidů ani k mukopolysacharidurii*
- v moči jsou přítomny fragmenty glykoproteinů
- dochází k lysosomální distenzi a sekundárně indukované zvýšené aktivitě lysosomálních enzymů

Glykoproteiny

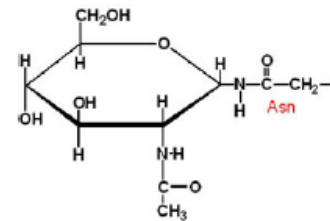
- jsou bílkoviny, které mají na centrální řetězec kovalentně navázané oligosacharidy
- váhový podíl sacharidů v molekule je 1% až 85%
- sacharidové jednotky se na rozdíl od glykosaminoglykanů nestřídají pravidelně
- mají převážně neutrální charakter
- velmi častými sacharidy jsou fukóza a sialová kyselina
- mají různé funkce, například jako antigeny, enzymy
- jsou standardní součástí membrán, mají katalytické funkce, jsou nositeli imunologické specifity, jsou součástí hlenu a taky extracelulární matrix

N-glykosylace

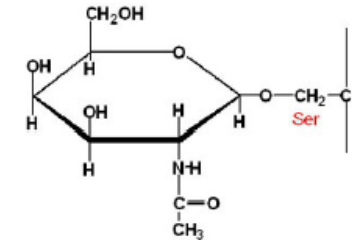
O-glykosylace

Poruchy glykosylace :

CDGs (dříve známé jako carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes)



N-glykosylace
Asn-X-Ser/Thr



O-glykosylace
Thr, Ser

proteinový nosič je syntetizován na drsném ER, v GA jsou na něj navazovány sacharidy dvojím způsobem:

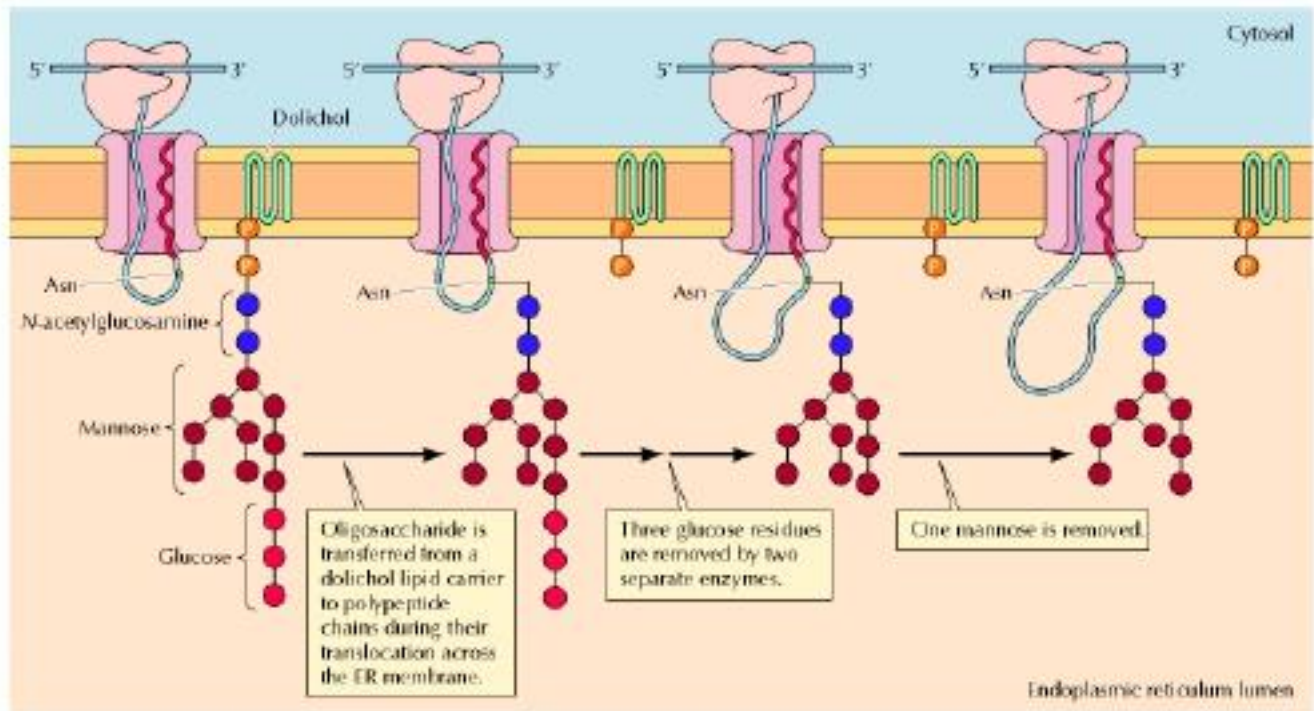
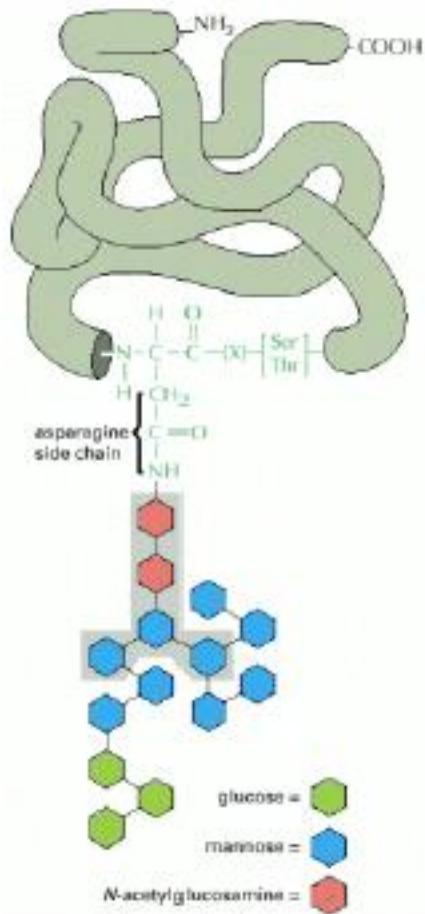
O-glykosidovou vazbou na OH skupinu Serinu nebo Threoninu proteinu pomocí N-acetylglukosaminu sacharidového řetězce

N-glykosidovou vazbou na NH₂ skupinu Asparaginu proteinu pomocí N-acetylglukosaminu, na který byl sacharidový řetězec přenesen z dolicholpyrofosfátového nosiče

degradace v lyzosomech endoglykosidasami (fukosidasa, aspartylglukosaminidasa) a exoglykosidasami (galaktosidasa, neuraminidasa, hexosaminidasa, mannosidasa)

Většina proteinů syntetizovaných v ER je glykosylována přidáním společného N-vázaného oligosacharidu (Common N-linked Oligosaccharide)

Prekursorový oligosacharid je vázán na membránu ER dolicholem



Vrozené poruchy glykosylace dědičné poruchy metabolismu cukrů

Onemocnění způsobená defekty syntézy N-glykanů

Vrozené poruchy glykosylace (CDG, congenital disorders of glycosylation) jsou onemocnění, jejichž příčina leží v defektech enzymů zúčastněných při syntéze oligosacharidových řetězců glykoproteinů. Tato onemocnění zahrnují nemoci s poruchou

N-glykosylace, O-glykosylace, kombinované poruchy N-a O-glykosylace, i poruchy glykosylace lipidů.

Nejčastější příčinou CDG je defektní syntéza N-glykanu. Dosud je známo 21 enzymů v syntéze N-glykanu, které mohou být defektní. Termín N-glykan se používá pro N-vázané oligosacharidy i polysacharidy.

- Zatím bylo objeveno přes **dvacet typů vrozených poruch glykosylace**.
- Předpokládá se, že většina CDG bude teprve objevena. Kongenitální poruchy glykosylace
- jsou rozděleny do dvou skupin - I a II, podle defektu biochemické cesty.
- Každá z těchto dvou skupin obsahuje ještě podskupinu, podle defektního enzymu.
- **Typ I CDG** - porucha **assemblace** včetně poruch tvorby dolicholfosfátu
- **Typ II CDG** - porucha **transportu** (processing)

Vybrané poruchy N-glykosylace bílkovin

CDG-Ia, deficit fosfomanomutasy 2

Invertované bradavky, abnormální podkožní tuk (lipodystrofie), strabismus, hypoplasie mozečku, faciální dysmorfie, křeče a psychomotorická retardace.

Episody podobné cévní mozkové příhodě, periferní enuropatie, abnormality skeletu.

Klinický průběh ve třech stadiích

1. multisystémové onemocnění kojeneckém věku,
2. ataxie a mentální retardace v pozdním kojeneckém věku a dětství,
3. stabilní postižení v dospělosti

CDG-Ib, deficit fosfomanoso isomerasy

Fosfomanosoisomerasa : krok v syntéze GDP-manosy: fruktosa-6-P → manosa-6-fosfát

Opakované zvracení, závažné hypoglykemie, neprospívání, jaterní fibrosa, enteropatie se ztrátami proteinu, nekonstantně poruchy koagulace. Bez neurologického postižení.

LÉČBA !: manosa 1g/kg/den (hexokinasa: manosa → manosa-6-fosfát)

CDG-Ic.

Mírné až středně těžké neurologické postižení s hypotonií, vývojovým opožděním, ataxií, strabismem a křečemi. Průběh bývá mírnější než u CDG Ia

Poruchy O-glykosylace

Početná skupina vzácných onemocnění s velmi variabilním klinickým obrazem

Příklady:

α -Dystroglykanoptie – skupin a nemocí způsobených deficitem enzymů v cestě, která přidává sacharidové zbytky k α -dystroglykanu

Klinicky se jedná o kongenitální svalové dystrofie



X -vázaná paroxysmální noční hemoglobinurie

Defekt v syntéze GPI-kotvy (gen PIG-A)

Walker-Warburgův syndrom

malformace oka a mozku, svalová dystrofie
porucha syntézy manosylovaných O-vázaných oligosacharidů

Mnohočetné hereditární dysostomy

Dominantní onemocnění
deficit glukosyltransferas podílejících se na syntéze heparan sulfátu



Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy

Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (deficit G6PD) neboli fabismus či favismus celosvětově patří mezi nejčastější enzymatické defekty.

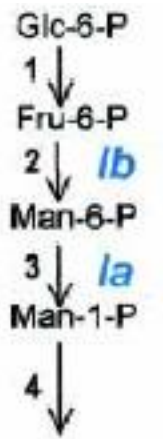
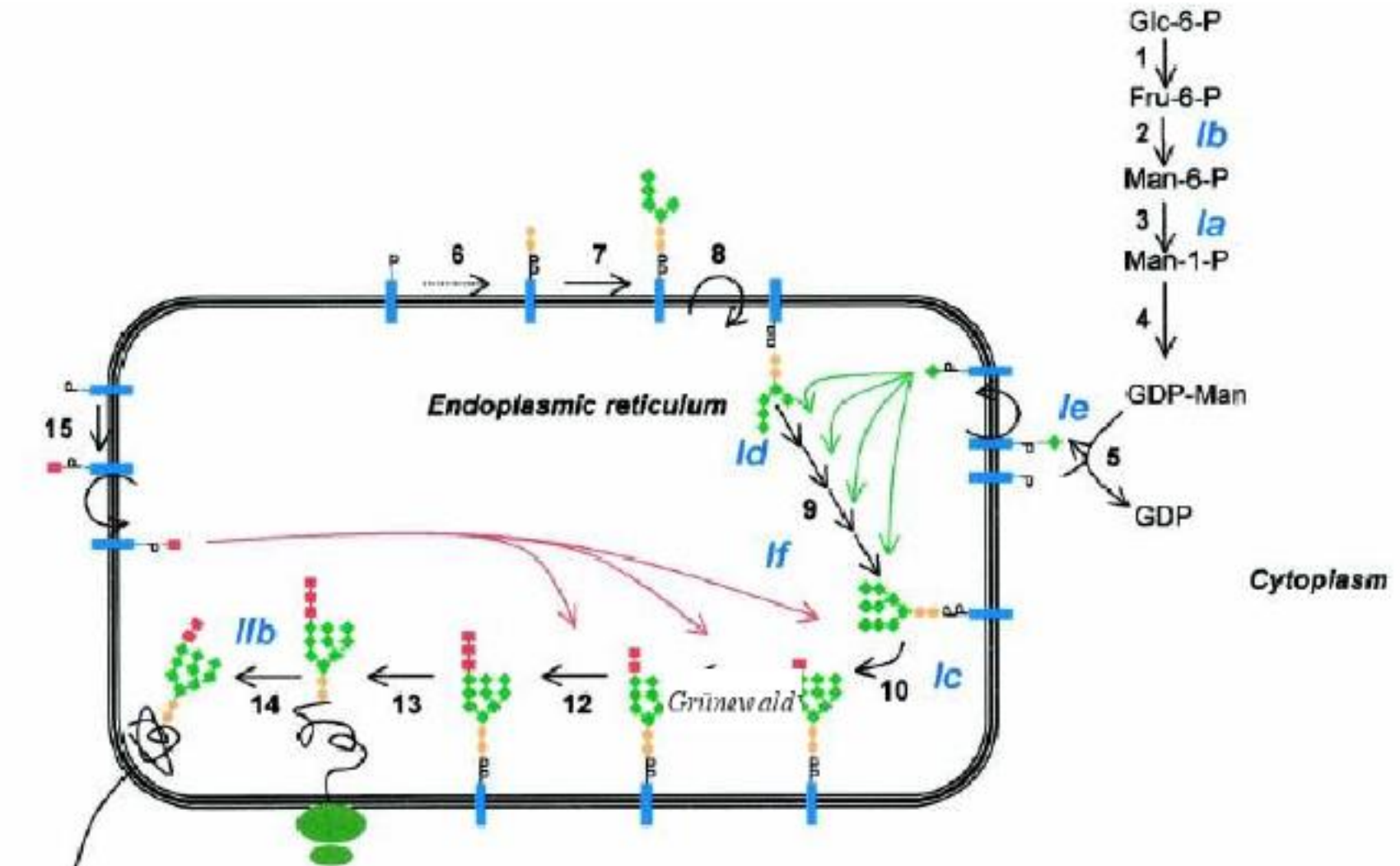
Deficit G6PD zvyšuje citlivost erytrocytů vůči oxidačnímu stresu.




Klinicky se projevuje novorozeneckou žloutenkou, akutní hemolýzou a vzácněji chronickou hemolytickou anémií. Lidé s tímto onemocněním mohou být i asymptomatictí.

Jedná se o X-vázané dědičné onemocnění, které se vyskytuje především v Africe, Asii, Středomoří a Středním Východě. Počet postižených se odhaduje na 400 miliónů lidí. Jsou známy různé typy genetické mutace v genu G6PD (Xq28, OMIM: 305900) zodpovědné za různé typy G6PD s různě závažnými klinickými projevy.[1][2]

Patofyziologie

Glukózo-6-fosfát dehydrogenáza (G6PD) katalyzuje redukci NADP^+ na NADPH v pentózovém cyklu. NADPH chrání buňky před oxidačním stresem. Protože erytrocyty nedokáží produkovat NADPH jiným způsobem, jsou ve srovnání s jinými buňkami citlivější vůči oxidativnímu stresu. V důsledku oxidačního stresu dochází ke změně buněčné struktury erytrocytů, hemoglobin precipituje za vzniku Heinzových tělísek (denaturovaný hemoglobin), což následně vyvolá rozpad erytrocytů (hemolýzu).^{[1][2]} Protože se NADPH účastní reakcí tzv. respiračního vzplanutí fágů (konkrétně reakce katalyzované NADPH-fagosom oxidázou), vede nedostatek NADPH také k imunodeficitu. Je snížena schopnost fagocytů destruovat pohlcený materiál^[3].



-  Dolichol-P
-  Glucose (Glc)
-  Mannose (Man)
-  N-Acetylglucosamine
-  pyrophosphate

Golgi

- **Mukopolipidosa I (Sialidosa)**
- deficit sialidasy (neuraminidasa)
- **Normosomatická forma**
- masivní myoklonie (křečovité záškuby svalů) indukované emocí a pohybem , červené skvrny na očním pozadí
- **Dysmorfická forma**
- dysmorfie hurleroidního typu
- **Mukopolipidosa II (Inklusní choroba, I-cell disease)**
- mutace GlcNAc-fosfotransferasy
- nedochází k normálnímu přenosu GlcNAc-1-fosfátu na nově syntetizované lyzozomální enzymy a tím těmto enzymům chybí Man-6-fosfát, který by je adresoval do lyzozomů
- v lyzosomech chybí hydrolasy, hromadí se v nich materiál, což dává vznik inklusním tělískám ;klinická manifestace jako dysmorfie hurleroidního typu
- **Mannosidosa**
- deficit kyselá α -mannosidasy
- výrazná dysmorfie obličeje
- neprůhlednost čočky, paprskovitý zákal čočky
- poruchy skeletu
- **Fukosidosa**
- deficit α -L-fukosidasy
- klinicky se manifestuje po prvním roce iniciální hypotonií, mentální a motorickou retardací ;končí decerebrační rigiditou často před 6. rokem života
- mírná dysmorfie obličeje