

PORUCHY METABOLIZMU

MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ



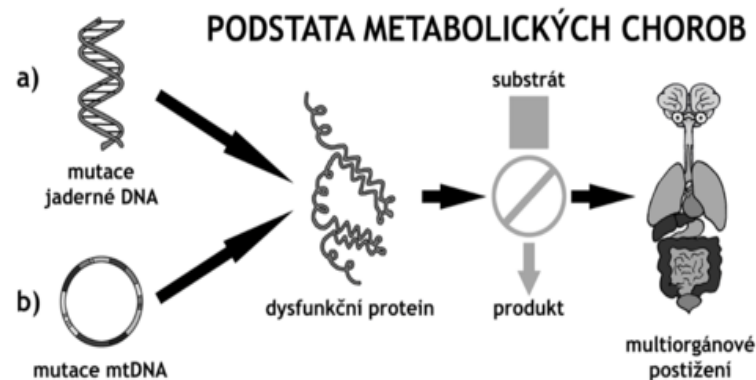
MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH.D.

Poruchy metabolismu

- Bílkoviny
 - Sacharidy
 - Tuky
 - Makronutrienty
 - Vitamíny a stopové prvky
-
- Poruchy výživy
 - Poruchy příjmu potravy

Poruchy MTB

- porucha rovnováhy mezi tvorbou, vstřebáváním, ukládáním a vylučováním určitých látek v organismu a zvýší se produkce odpadních metabolitů
- přes 700 popsaných chorob
- **etiologie** - nejčastěji **nedostatek některého enzymu, dysfunkcí transportního proteinu** či **poruchou jiného proteinu** souvisejícího s některou MTB dráhou
- **dědičnost** - AR, GR, GD, mt
- **klinika** - nespecifická vs. specifická (př. zápach zpocených nohou u pacientů s izovalerovou acidurií)



Patogeneze DPM

- DPM jsou choroby vznikající na molekulární úrovni
- Příčinou DPM je změna genetické informace (genu, DNA) → chybný přepis do mRNA → chybná syntéza proteinu → protein o změněné struktuře
- 1 gen kóduje syntézu 1 molekuly proteinu

Klasifikace DPM

1. Podle rychlosti nástupu klinických příznaků
2. Podle jednotlivých metabolických systémů
3. Podle subcelulární lokalizace změněného proteinu
4. Podle analytické metodiky používané pro průkaz DPM

1. Podle rychlosti nástupu klinických příznaků - onemocnění:

- Akutní metabolická
- S intermitentním průběhem
- Chronicky progredující

Akutní metabolická onemocnění

- **Začátek:** obvykle v časném novorozeneckém či raném kojenecké období
- **Projevy:** respirační selhání, sepse, křeče, poruchy vědomí, protrahovaná žloutenka, rozvíjející se RDS či DIC atd.
- **Příklady:** poruchy metabolismu AMK, galaktózy, ureageneze, organických kyselin, βoxidace mastných kyselin

Metabolická onemocnění s chronickým průběhem

- **Charakteristika:** střídání bezpříznakových období s atakami, které se typicky objevují po zátěži např. změna výživy (bílkovinná zátěž), horečnaté období (zvýšená energetická potřeba organismu v průběhu katabolismu)...
- **Příklady:** pozdní formy deficitu OTC (ornitintranskarbamylyáza), některé poruchy β oxidace MK

Chronicky progredující metabolická onemocnění

- **Charakteristika:** zpočátku normální psychomotorický vývoj se po určitém období zastavuje případně dochází k jeho regresi
- **Příklady:** strádavá onemocnění (mukopolysacharidózy, neurodegenerativní onemocnění...)

2. Podle jednotlivých metabolických systémů - poruchy metabolismu

- aminokyselin
- sacharidů
- lipidů
- purinů a pyrimidinů
- vysokomolekulárních látek
- barviv atd.

3. Podle subcelulární lokalizace změněného proteinu - DPM:

- cytosolové
- mitochondriální
- lysozomální
- peroxisomální
- Golgiho aparátu
- iontových kanálů atd.

Klinika DPM

- Projevy DPM - v kterémkoliv věku od narození až do dospělosti
- Manifestace - pestrá, od mírných chronicky probíhajících forem až po akutní život ohrožující stavy
- Závažnost se odvíjí od stupně postižení změněného proteinu (např. aktivita enzymu 0-20%)

Laboratorní nespecifické nálezy

- Acidóza (např. laktátová při deficitu PDH)
- Alkalóza (např. deficit OTC)
- Hypoglykémie
- Hyperamonémie
- Hypoketóza (s hypoglykémií u poruch β oxidace)
- Hyperketóza (u některých org. Acidurií)
- Hypourikémie/hyperurikémie (porucha met.purinů)
- Hypocholesterolémie/hypercholesterolémie
(deficit 7-dehydrocholesterolu tzv. Smith-Lemli-Opitzův sy)

Laboratorní diagnostika DPM

1. Na úrovni metabolitů
2. Na úrovni enzymů
3. Na molekulární úrovni

1. Diagnostika na úrovni metabolitů

- **Charakteristika:** prokazujeme změněnou koncentraci nějakého metabolitu (substrát, produkt, abnormní metabolit). Nejstarší, nejjednodušší, nejrozšířenější.
- **Užití:** všude tam, kde defektním proteinem je enzym či transportní protein → v místě metabolického bloku dochází k hromadění substrátu a nedostatku produktu, případně k tvorbě jiných metabolitů v důsledku aktivace alternativních metabolických drah
- **Materiál:** sérum či plazma, moč, likvor, plná krev v podobě suché krevní skvrny na filtračním papírku

1. Diagnostika na úrovni metabolitů

- **Vyšetřované metabolity:** AMK, sacharidy, oligosacharidy, glykosaminoglykany, puriny, pyrimidiny, lipidy, steroidy atd.
- **Používané laboratorní techniky:**
 - chromatografie - papírová
 - tenkovrstvá
 - kapalinová (iontoměničová, vysokoúčinná
 - HPLC)
 - plynová (s hmotnostní spektrometrií GC/MS)
 - elektromigrační techniky
 - elektroforéza
 - kapilární elektroforéza
 - tandemová hmotnostní spektrometrie MS/MS

2. Diagnostika na úrovni enzymů

- **Charakteristika:** prokazujeme sníženou aktivitu postiženého enzymu. Vyšetření je náročnější (ekonomicky nákladnější, často větší zátěž pro pacienta - odběr materiálu).
- **Užití:** v prenatální diagnostice, pro potvrzení příslušné DPM, obvykle mu předchází vyšetření na úrovni metabolitů
- **Materiál:** leukocyty, erytrocyty a trombocyty izolované z periferní krve, sérum nebo plazma, kultura kožních fibroblastů, tkáň ze svalové či jaterní biopsie

3. Diagnostika na molekulární úrovni

- **Charakteristika:** diagnostika na úrovni DNA prokazuje přímo defektní gen. Ekonomicky nejnákladnější, indikovat uvážlivě
- **Užití:** k definitivnímu potvrzení diagnózy tam, kde tak nelze jednoznačně učinit na základě vyšetření metabolitů či enzymů, dále v genetickém poradenství
- **Materiál:** leukocyty z periferní krve, buňky z plodové vody získané amniocentézou, buňky choriových klků získané biopsií placenty

Léčba DPM

1. Na úrovni metabolitu
 2. Na úrovni enzymu
 3. Na buněčné úrovni
- **Jediná kauzální léčba - na buněčné úrovni.**
 - Léčba symptomatická a podpůrná - zmírňuje projevy, neodstraňuje příčinu.

1. Léčba na úrovni metabolitu

- a) **Omezení příjmu či vzniku toxických metabolitů** (např. dieta u PKU, galaktosémie, prevence katabolismu u aminoacidopatií, org.acidurií)
- b) **Odstranění toxických metabolitů** (peritoneální dialýza, hemodialýza, výměnná transfúze) a využití alternativních metabolických drah (např. podávání benzoátu u hyperamonémií)
- c) **Podávání metabolických inhibitorů** (např. allopurinol při hyperurikémii)
- d) **Náhrada deficitních produktů** (např. argininu u poruch močovinového cyklu, tyrosinu u PKU)

2. Léčba na úrovni enzymu

- a) **Aktivace enzymu** dodávkou koenzymů ve farmakologických dávkách (např. pyridoxinu u deficitu cystathionin β -synázy)
- b) **Dodávka deficitního enzymu** přímo - enzymoterapie (např. u Gaucherovy či Fabryho choroby, některých typů mukopolysachyridóz či glykogenóz)

3. Léčba na buněčné úrovni

- **Genová terapie** s virovými či nevirovými vektory (zatím u žádné DPM není užívána rutinně, má svá úskalí)
- Zvláštní postavení v léčbě pak zaujímá **transplantace orgánů a tkání** (např. jater u tyrosinémie, ledvin u cystinózy, kostní dřeně u adrenaleukodystrofie)

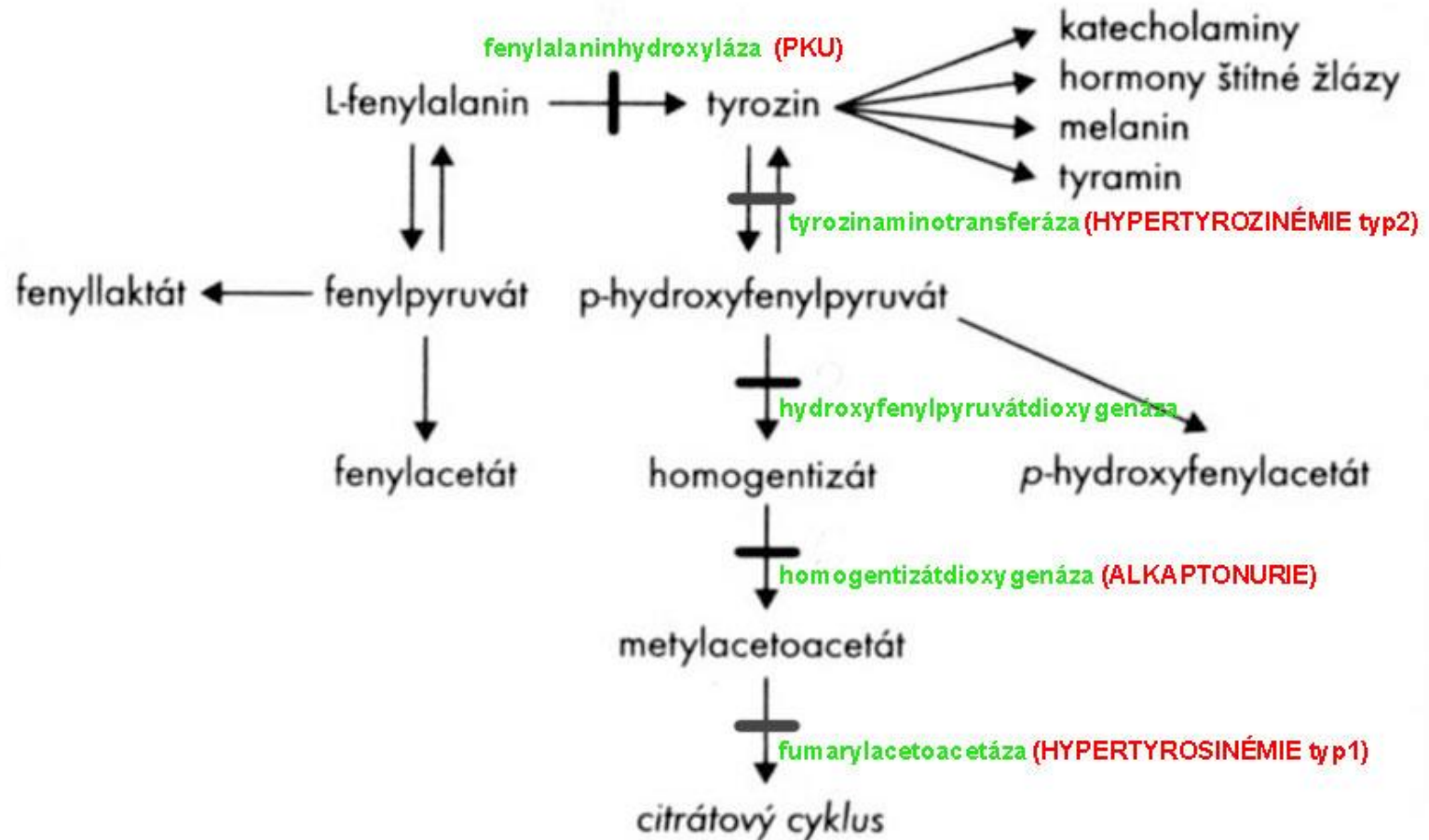
Příklady nejznámějších DPM

- Poruchy metabolismu AMK
- Organické acidurie
- Poruchy metabolismu sacharidů
- Poruchy metabolismu lipoproteinů
- Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů
- Poruchy metabolismu vysokomol. látek

AMK

	incidence	postižený enzym
hyperfenylalaninémie	1:6500 (ČR), 1:13 000 (svět)	fenylalaninhydroxyláza (98 %), tetrahydrobiopterin (2 %)
tyrozinémie I	1:100 000 (svět)	fumarylacetoacetáthydroxyláza
tyrozinémie II	vzácná	tyrozinaminotransferáza
tyrozinémie III	vzácná	4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenáza
alkaptonurie	1:100 000 - 1:1 000 000 (svět), 1:19 000 (Slovensko)	homogentisát-1,2-dioxygenáza
homocystinurie	1-9:1 000 000 (svět)	cystationin β-syntáza
cystinurie	1:7000 (USA)	defekt renálního transportu některých aminokyselin
nemoc javorového sirupu	1:185 000	dehydrogenáza větvených alfa-ketokyselin
izovalerová acidemie	1:230 000 (svět)	isovaleryl-CoA dehydrogenáza
glutarová acidurie	1:40 000 (běloši)	glutaryl-CoA dehydrogenáza
methylmalonová acidurie	vzácná	methylmalonyl-CoA mutáza
propionová acidemie	vzácná	propionyl-CoA karboxyláza
poruchy cyklu močovin	1:30 000 (svět)	

Aromatické AMK - schéma přeměny



Hyperfenylalaninémie/ fenylketonurie

- **Charakteristika:** nedostatečná přeměna Phe na Tyr
- **Příčina:**
 - 1) Deficit fenylalaninhydroxylázy
 - 2) Porucha metabolismu koenzymu tetrahydrobiopterinu
- **Výskyt:** asi 1:10 000, patří mezi nejčastější DPM
- Existuje novorozenecký screening- u nás od r. 1975 celoplošně - Guthrieho test

Odběr krve na novorozenecký screening



Klinika, diagnostika a terapie PKU

- **Klinika:** u neléčených PMR, epilepsie, ekzém, nízké IQ. Postižené děti-světlé vlasy, modré oči, bledá pokožka, typický je zápach moči po myšíně.
- **Diagnóza:** potvrzena kvantitativním stanovením Phe ze séra, lze potvrdit vyšetřením na molekulární úrovni
- **Terapie:** dietní - omezení příjmu Phe (vynechání přirozených bílkovin, náhrada směsmi esenciálních AMK bez Phe). Terapie celoživotní, do 15 let přísná, stejně tak u žen v prekoncepčním období a v těhotenství

Hypertyrosinémie

- **Charakteristika:** heterogenní skupina dědičných onemocnění, u kterých vážně přeměna tyrosinu
- **Příčina:** deficit fumarylacetoacetázy (typ I) nebo tyrosinaminotransferázy (typ II)
- **Klinika u typu I:**
 - a) akutní forma-u kojenců- zvracení, poruchy růstu, žloutenka, hypoglykémie, koagulopatie, sepse, vitamin D rezistentní rachitis
 - b) chronická forma-děti školního věku- zvětšení jater, poruchy růstu, tubulární dysfunkce, Ca jater

Hypertyrosinémie

- **Diagnostika:** vysoká hladina Tyr v krvi, vysoký AFP, v moči tyrosylurie, průkaz metabolitu sukcinylacetonu. Je možná diagnostika na molekulární úrovni
- **Terapie:** dieta s omezením Phe a Tyr málo úspěšná, podává se preparát NTBC, který inhibicí fenylpyruvát-dioxygenázy zabraňuje tvorbě toxických produktů. Transplantace jater indikována.

Alkaptonurie

- **Charakteristika:** nedostat.přeměna Phe a Tyr
- **Příčina:** deficit homogentisát dioxygenázy v ledvinách a játrech → hromadí se kyselina homogentisová a její polymer ochrnotický pigment, zejména v pojivových tkáních (ochronóza)
- **Výskyt:** relativně vzácná, na Slovensku častá, asi 1:19 000, nejvyšší incidence na světě
- **Diagnostika:** průkaz kys.homogentisové v moči, klinika, diagnostika na molekulární úrovni je možná

Alkaptonurie

- **Klinika:** závisí na věku pacienta, od narození tmavá barva moče, později projevy ukládání ochronotického pigmentu do sklér, chrupavek ušních a kloubních, zelenomodré zbarvení podpaží, ušního mazu. Nejzávažnější je artropatie.
- **Terapie:** není známá, jen omezení přísunu bílkovin, šetření kloubního aparátu

AMK s rozvětveným uhlíkatým řetězcem

Leucinóza=nemoc javorového sirupu=MSUD

- **Příčina:** deficit dekarboxylázového systému větvených AMK (valin, leucin, izoleucin)→hromadění jejich oxokyselin v organismu
- **Klinika:** krátce po narození metabolická acidóza, letargie, křeče, kóma. Typický zápach moče po javorovém sirupu, karamelu, Maggi koření
- **Diagnostika:** vysoká hladina Leu, Val, Isoleu v séru i moči, kde rovněž přítomen alloisoleucin
- **Terapie:** symptomatická úprava vnitřního prostředí, chronicky omezení přísunu bílkovin s adekvátní náhradou AMK bez Leu, Val, Isoleu

Poruchy AMK močovinového cyklu

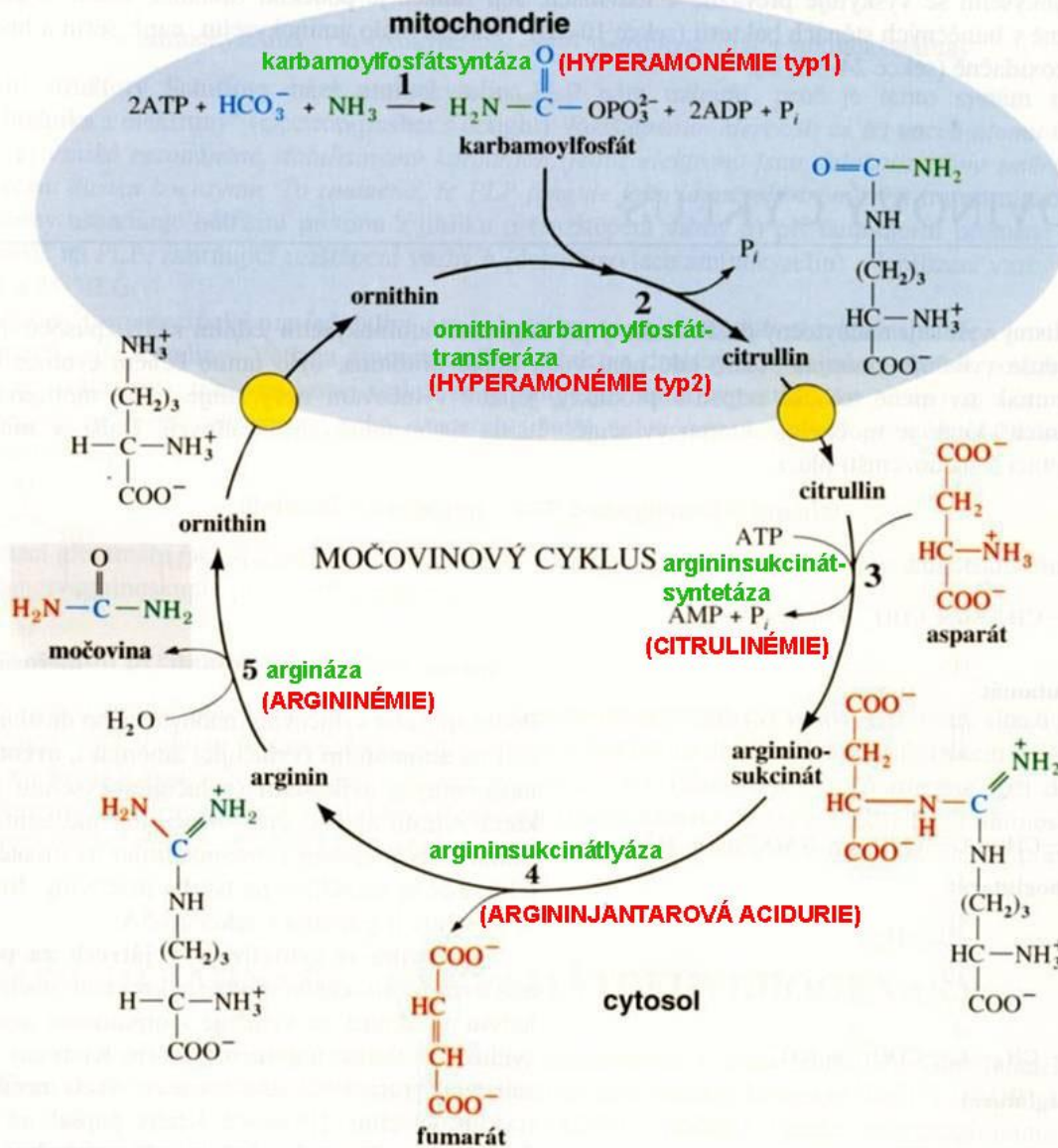
Charakteristika: skupina několika DPM,
společným

projevem je zvýšená hladina amoniaku v důsledku jeho sníženého odbourávání či zvýšené produkce

→ ireparabilní poškození mozku

- Hyperamonémie typ I
- Hyperamonémie typ 2
- Citrulinémie
- Argininjantarová acidurie
- Hyperornitinémie
- Hyperamonémie z deficitu resyntézy NH_3

AMK močovinového cyklu



Hyperamonémie typ I

- **Příčina:** deficit karbamoylfosfátsyntetázy
- **Klinika.** Akutní příznaky intoxikace amoniakem, zvracení, porucha vědomí, příznaky se objevují krátce po narození, zhoršení po začátku kojení(přísun bílkovin)
- **Terapie:** intenzivní, úprava vnitřního prostředí, omezení přísunu bílkovin, dialýza k odstranění amoniaku, detoxikace podáním benzoanu sodného
- **Dědičnost:** AR

Hyperamonémie typ II

- **Příčina:** deficit ornitinkarbamoylfosfátsyntetázy (OTC)
- **Klinika:** obdobně jako u typu I (akutní průběh jen u chlapců, dívky jsou heterozygotky - mohou mít neurol. příznaky)
- **Dědičnost:** GR
- **Diagnostika:** hyperamonémie, v moči vysoká koncentrace kyseliny orotové, v likvoru vysoký glutamin

Citrulinémie

- **Příčina:** deficit argininsukcinátsyntetázy
- **Diagnostika:** zvýšený amoniak, v séru i moči zvýšený citrulin
- **Klinika:** závisí na stupni postižení, průběh akutní až chronický, projevuje se odmítáním stravy, poruchy svalového tonu, křeče, koma
- **Dědičnost:** AR
- **Terapie:** identická jako v předchozích případech, omezení bílkovin

Organické acidurie

- **Charakteristika:** skupina těžkých DPM s obvykle akutním průběhem, provázené metabolickou acidózou
- **Patogeneze:** porucha metabolismu AMK, mastných kyselin či sacharidů v důsledku snížené aktivity některého z enzymů event.kofaktoru enzymu, v důsledku chybné funkce respiračního řetězce či elektrotransportních systémů→akumulace organických kyselin v organismu
- **Klinika:** neurologické příznaky (poruchy vědomí, křeče, změny svalového tonu), poruchy vnitřního prostředí(metabolic.acidóza, hypoglykémie)

Dikarboxylová acidurie

- **Příčina:** deficit enzymu acyl-CoA dehydrogenáz o středně dlouhých řetězcích, který se účastní β oxidace mastných kyselin → nedostatečná tvorba ketolátek v játrech jako alternativního zdroje energie pro mozek, kosterní a srdeční sval při nedostatku glukosy
- **Klinika:** spavost, letargie, křeče, bezvědomí, zvětšená játra, obvykle v atakách při vyčerpání zásob glukosy (hladovění, infekce, horečka)
- **Laboratorní diagnostika:** hypoglykémie pod 2,5 mmol/l bez ketózy!, vysoké hladiny dikarboxylových kyselin v krvi i moči

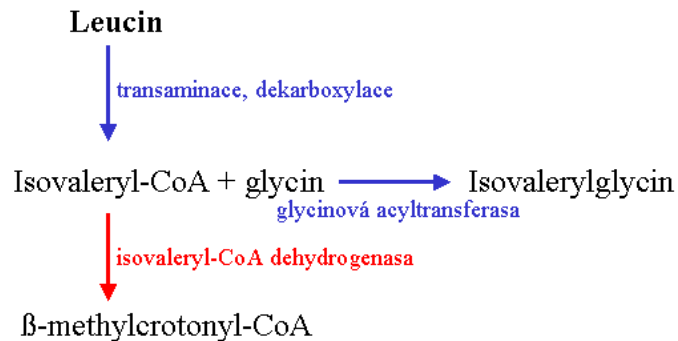
Methylmalonová acidurie (ketotická hyperglycinémie)

- **Příčina:** deficit některého z enzymů methylmalonyl-CoA-mutázy, methylmalonyl-CoA-racemázy, deficit v syntéze deoxyadenosylkobalaminu nebo methylkobalaminu
- **Klinika:** závisí od tíže enzymatického deficitu akutní u novorozenců či mírnější u starších dětí, zvracení, PMR, poruchy vědomí, ketonurie s těžkou acidózou, kóma, anémie
- **Diagnostika:** v séru i moči methylmalonát, 3-hydroxybutyrát, 3-hydroxypropionát, zvýšený glycin

Izovaleřová acidurie



- vylučování karboxylových kyselin v moči
- neschopností organismu zpracovávat leu díky deficitu isovaleryl-CoA dehydrogenázy



- **projev** - metabolická ketoacidóza → zápach zpocených nohou u pacientů, dehydratace, neprospívání...
- **léčba** - prevence katabolických stavů, supl. gly a karnitin, dieta
- **diagnostika** - prenatální - analýzou isovalerylglycinu v amniové tekutině a/nebo enzymatickou analýzou v choriových klcích

Poruchy metabolismu sacharidů

Galaktosémie

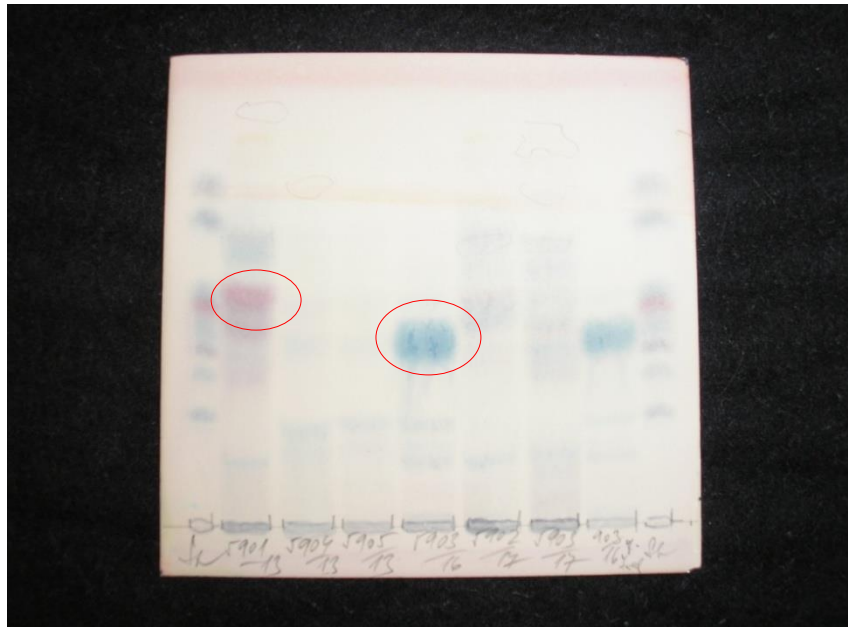
- Laktóza → galaktóza + glukóza
- **Typy galaktosémie:**
 1. Z deficitu galaktóza-1-fosfát uridytransferázy
 2. Z deficitu galaktokinázy
 3. Z deficitu galaktózo-4-epimerázy
- **Klinika:** rozmanitá, od benigního průběhu u deficitu epimerázy, přes kataraktu u deficitu galaktokinázy až po život ohrožující formu u deficitu transferázy (tzv. klasická galaktosémie). Přetrvávající žloutenka po narození, zvracení, hypoglykémie...
- **Diagnóza:** TLC, potvrzení cíleným enzymatickým vyšetřením v erytrocytech, DNA analýza možná
- **Terapie:** bezlaktózová a bezgalaktózová dieta (bez mléka)
- **Dědičnost:** AR

Poruchy metabolismu fruktózy

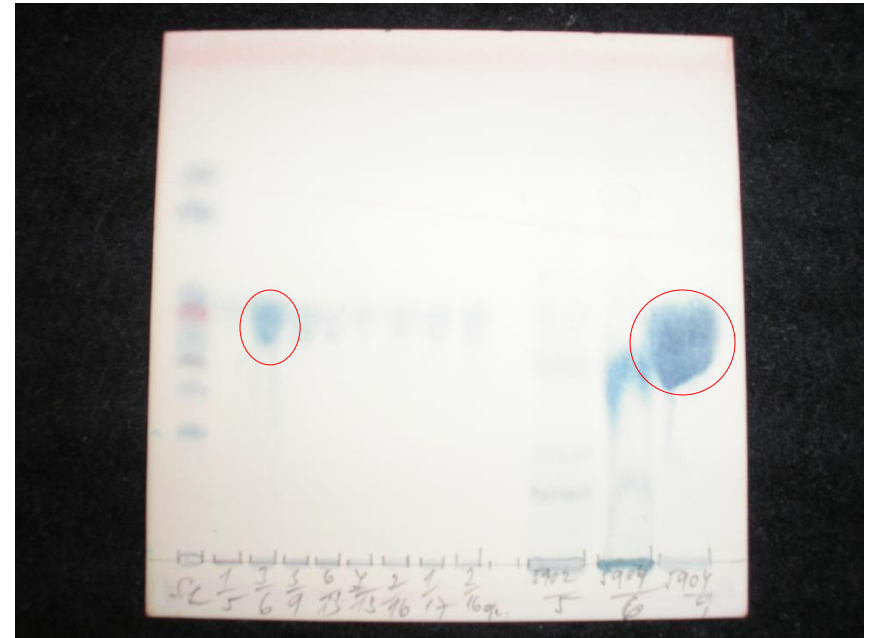
- **Typy:**
 1. Hereditární intolerance fruktózy z deficitu aldolázy-závažné onemocnění GIT, hypoglykémie, odpor k ovoci, anorexie, zástava růstu
 2. Esenciální fruktosurie-benigní odchylka, není hypoglykémie
 3. Intolerance fruktózy z deficitu fruktóza-1,6-difosfatázy-hypoglykémie, laktátová acidóza
- **Diagnostika:** fruktosurie-pozitivní redukční!!! zkouška na cukry (ne na glukózu!), albuminurie, hyperaminoacidurie
- **Terapie:** vyloučení fruktózy ze stravy
- **Dědičnost:** AR

Vyšetření sacharidů metodou TLC

Pozitivní nález fruktózy a galaktózy v moči



Pozitivní nález galaktózy v séru i moči



Glykogenózy

- **Charakteristika:** skupina asi 10 DPM, jimž je společný deficit některého enzymu, který se uplatňuje při syntéze či odbourávání glykogenu
- **Typy:**
 - GSD 1a- Gierke - jaterní
 - GSD 2 - Pompe-generalizovaná
 - GSD 3 - Cori-jaterní
 - GSD 4 - Anderson-generalizovaná
 - GSD 5 - McArdle-svalová
 - GSD 6 - Hers atd.-jaterní
- **Diagnostika:** vyšetření defektního enzymu po svalové či jaterní biopsii, případně zátěžové testy

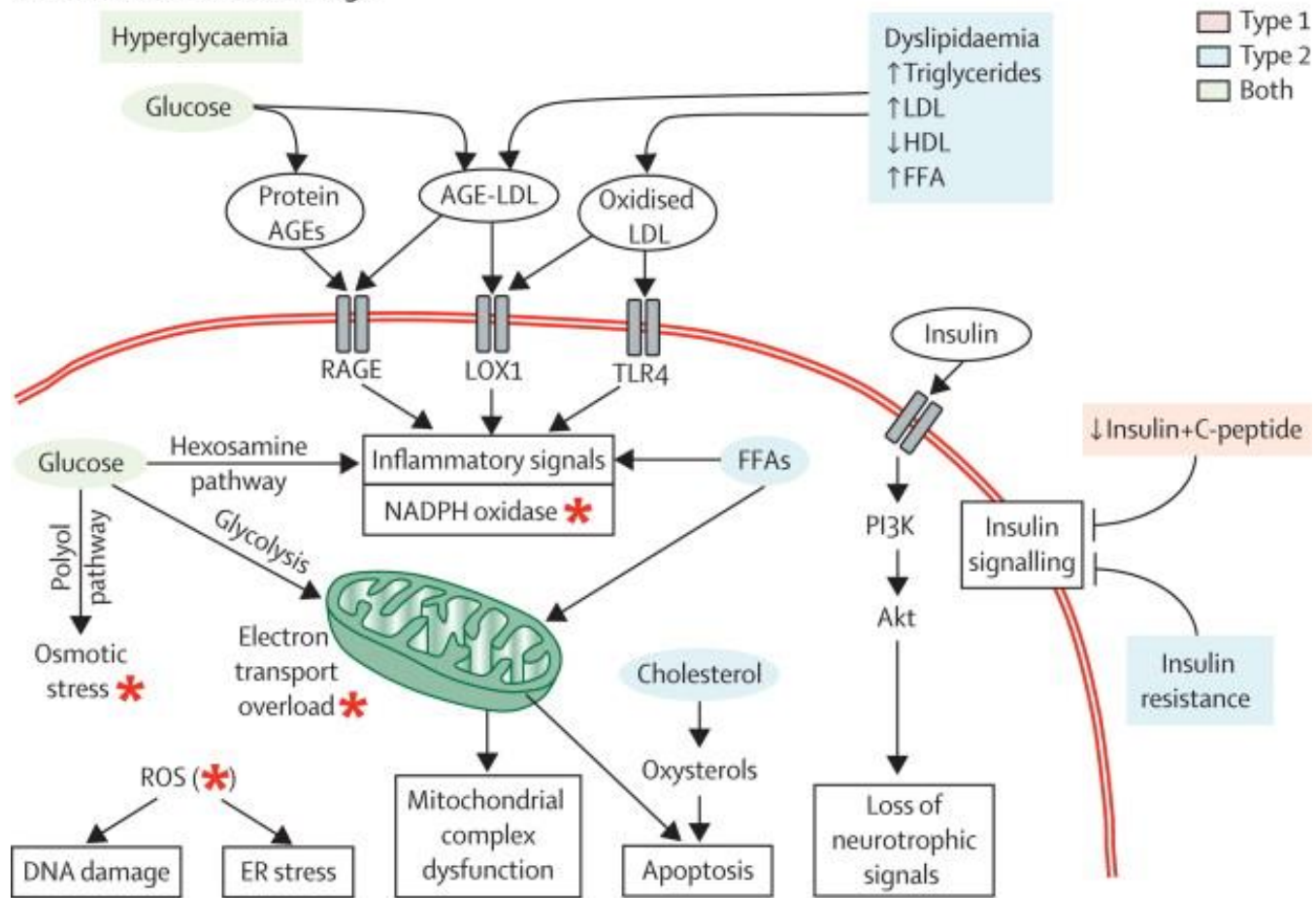
Glykogenózy

- **Klinika:** **jaterní** - hepatomegalie, hypoglykémie, hyperlaktacidémie, dyslipidémie. **Svalové**-svalová slabost, zvýšená únavnost, bolesti svalů, nejsou hypoglykémie, není hyperlaktacidémie, je vyšší CK, ALT, AST, **s postižením myokardu** - hypertrofická kardiomyopatie
- **Terapie:** většinou jen symptomatická
- **Dědičnost:** AR, jen typ IX vázaná na X-chromozom

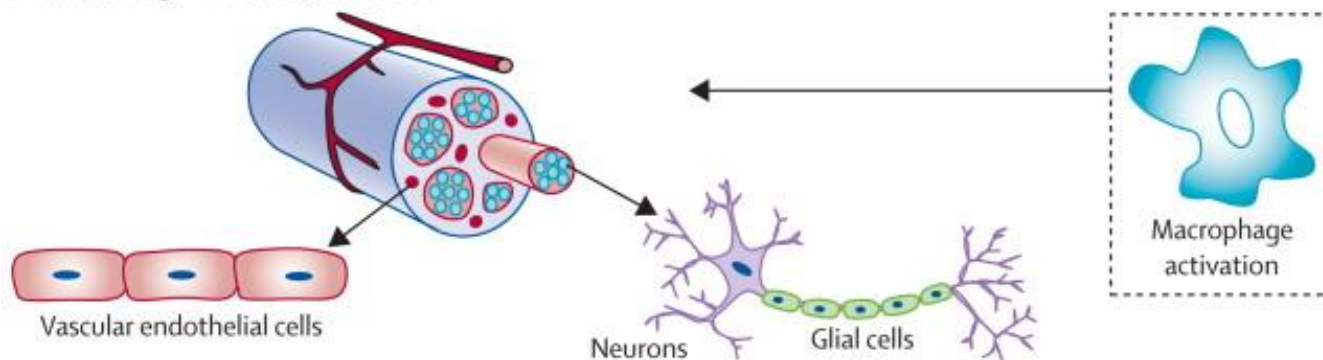
Diabetes mellitus

- absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu
- zvýšená koncentrace glukózy v krvi (hladina glykémie)
- T1DM, T2DM, gestační DM, LADA, MODY
- Sekundární komplikace DM - neuropatie, retinopatie, nefropatie, vaskulární poruchy (poruchy mikro a makrocirkulace - diabetická noha), parodontitida

A Mechanisms of cell damage

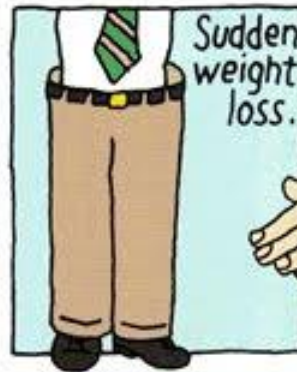


B Cell damage → nerve dysfunction



DIABETES

KNOW THE SYMPTOMS



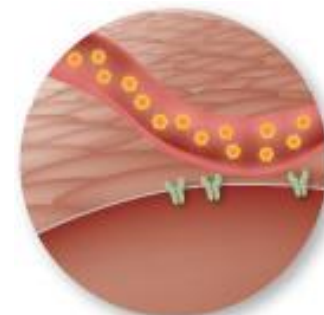
T1DM (IDDM)

- polygenní autoimunitní choroba, **absolutní nedostatek inzulínu, juvenilní (v 15 letech)**
- genetická predispozice kombinovaná s: virová infekce, toxiny, stres (několik let, 5-10 % nepoznaných diabetiků)
- B-lymf označí svými protilátkami β -buňky slinivky břišní jako cizorodou část těla (= autoantigen), čímž je nastartována imunitní reakce. T-lymf, makrofágy a cytokiny takto označené buňky bezhlavě ničí.
- **insulitis** (lymfocytová infiltrace ostrůvkových buněk, zánět). Insulitida snižuje počet funkčních β -buněk v pankreatických buňkách - poruchy syntézy a sekrece inzulínu.

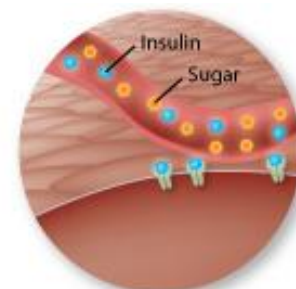
T2DM (NIDDM)

- multifaktoriální choroba - dědičné predispozice a faktory vnějšího prostředí (obezita, stres...)
- 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, dysregulace produkce glukózy v játrech

	T1DM	T2DM
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



Type I Diabetes
No insulin signal



Type II Diabetes
No response

Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů

- **Charakteristika:** vznik v důsledku zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání lipoproteinových částic
- **Typy:** dříve klasifikace dle Fredricksona, dnes členění na
 1. Familiární hypercholesterolémie
 2. Familiární defekt apolipoproteinu 100B
 3. Polygenní hypercholesterolémie
 4. Familiární smíšená hyperlipidémie
 5. Familiární hypertriacyglycerolémie
- **Incidence:** vysoká (1:400)
- **Dědičnost:** převážně AD, proto tak časté

Familiární hypercholesterolémie

- **Charakteristika:** v důsledku deficitního LDL receptoru izolované zvýšení celkového cholesterolu bez zvýšení TGL. Hodnoty TCh 7-10mmol/l u heterozygotů, u homozygotů přes 20 mmol/l.
- **Klinika:** velmi časně aterosklerotické změny, šlachové a kožní xantomy, arcus lipoides cornea, ICHS, IM v mládí u homozygotů, u heterozygotů do 50 let.
- **Diagnostika:** klinika, biochemické vyšetření tukového spektra, molekulárně genetické vyšetření
- **Terapie:** nízkocholesterolová dieta, statiny

Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů

- **Charakteristika:** heterogenní skupina onemocnění popsaná teprve v nedávné době, příčinou deficit některého z enzymů purinového či pyrimidinového metabolismu
- **Klinika:** různorodá, projevy neurologické, imuno hematologické, metabolické, průběh akutní, intermitentní až chronický, závažnost benigní až život ohrožující
- **Diagnostika:** hladina kyseliny močové v krvi a moči, hematologické vyš. (megaloblastová anémie), vyšetření purinových a pyrimidinových metabolitů v krvi a moči metodou HPLC, stanovení aktivity dotčených enzymů v erytrocytech či leukocytech, u některých možné molekulárně genetické vyšetření

Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů- pokračování

- **Typy:** příklady
 1. **Leschův-Nyhanův sy**-deficit hypoxantinguanin-fosforibosyltransferázy-dnavý syndrom, urolitiáza
 2. **Deficit adenosindeaminázy**-sy těžkého kombinovaného imunodeficitu
 3. **Deficit xantinoxidázy**-xantinurie, moč. kameny
 4. **Orotové acidurie**-PMR, těžká hypochromní anémie
- **Léčba:** symptomatická, podávání allopurinolu snižuje následky vysoké hladiny kyseliny močové (dnavý syndrom), dieta s nízkým obsahem purinů (masové vývary, vnitřnosti, černý čaj, Maggi koření...)

Poruchy metabolismu vysokomolekulárních látek

- **Charakteristika:** nesourodá skupina chorob vzniklých v důsledku deficitu některého z lysozomálních enzymů, resp. jejich aktivátorů či inhibitorů s následným hromaděním typických metabolitů → strádání → strádavé choroby = tesaurismózy
- **Typy:**
 1. Mukopolysacharidózy
 2. Oligosacharidózy
 3. Gangliosidózy atd.

Mukopolysacharidózy

- **Klinika:** po relativně dlouhém bezpříznakovém období se objevuje kraniofaciální dysmorfie, PMR, hepátosplenomegalie, kardiomyopatie, poruchy růstu, poruchy chování atd.
- **Charakteristika:** dochází ke střádání glykosaminoglykanů=mukopolysacharidů (chondroitínsulfát, heparansulfát, dermatan-sulfát, keratansulfát).
- **Diagnostika:** zvýšené vylučování GAG v moči, elektroforétou vyšetříme spektrum GAG, definitivní dg. založena na průkazu enzymového deficitu v leukocytech či fibroblastech, u některých typů možná molekulárně genetická diagnostika

Další DPM

- **DPM mitochondriálního metabolismu**
(mitochondrie dodávají buňkám energii činností cca 50 enzymů - nejdůležitější pyruvátdehydrogenázový komplex, enzymy respiračního řetězce a cyklu trikarboxylových kyselin)-deficit → nedostatečný energetický metabolismus
- **DPM peroxisomu** (např. Zellwegerův syndrom - deficit oxidace velmi dlouhých MK=VLCFA)
- **DPM mědi, zinku, železa** (např. Wilsonova choroba - hepatolentikulární degenerace - v krvi nízká hladina Cu a ceruloplasminu, vylučování Cu močí vysoké, ukládání mědi v jatrech a pak prakticky všude v org.)

Vitamíny rozpustné v tucích

Název	DDD	Zdroj	Význam	Projevy nedostatku
Vitamin A (retinol, axeroftol)	1,8 až 2 mg	mléčný tuk, žloutek, játra, rybí tuk i maso, zdrojem provitaminů (karotenů) je barevná zelenina (mrkev)	zajišťuje vidění - tvoří oční purpur, podílí se na tvorbě bílkovin v kůži a ve sliznicích	šeroslepost až slepota, rohovatění kůže a sliznice, ucpávání vývodů žláz, postižení skloviny a zuboviny
Vitamin D (vitamin anti-rachitický)	0,15 mg	rybí tuk, v malém množství vzniká v kůži po ozáření UV paprsky, banány	podílí se na řízení metabolismu Ca a P v těle	organismus ztrácí Ca a P, a snaží se jej nahradit z kostí - za vývoje vzniká křivice, v dospělosti měknutí kostí, ovlivňuje plod matky
Vitamin E (tokoferol)	5 - 30 mg)	obilné klíčky	podporuje činnost pohlavních žláz a správný průběh těhotenství	některé gestační poruchy
Vitamin K (vitamin antihemor-rhagický)	1 mg	listová zelenina, kvasnice, v tlustém střevě je tvořen činností mikroorganismů (Bakterium coli)	oxidoreduktasa, významný pro tvorbu protisrážlivé látky protrombinu	krvácení do tkání a tělesných dutin, krvácení mozku může být příčinou smrti

Vitamíny rozpustné ve vodě

Název	DDD	Zdroj	Význam	Projevy nedostatku
Vitamin B ₁ (thiamin, aneurin)	1,5 mg	obiloviny (zejm. klíčky), játra, vepřové maso	zasahuje především do metabolismu cukrů, zejména v centrálním nervstvu a ve svalech, podporuje činnost trávicího ústrojí	zvýšená únava, sklon ke křečím svalstva, srdeční a trávicí poruchy, dispozice k zánětům nervů až onemocnění beri-beri
Vitamin B ₂ (riboflavin, laktoflavin)	1,8 mg	mléka, maso, kvasnice	jako účinná složka žlutého dýchacího fermentu je v každé buňce, kde se účastní oxidací živin	zardělost a palčivost jazyka, zduření rtů, bolavé ústní koutky, poruchy sliznice hrtanu a hltanu
Vitamin B ₅ (kyselina pantotenová)	7 - 10 mg	játra, kvasnice, hrách, maso, ryby, mléko, vejce	má účast v oxireduktasách a umožňuje syntézu bílkovin, jako koenzym A má centrální postavení v metabolismu	různé degenerace, u člověka pálení chodidel
Vitamin B ₆ (pyridoxin)	2 mg	kvasnice, obilné klíčky, maso, mléko, luštěniny	podporuje účinek vitaminů B ₂ a B ₁	pomalé hojení zánětů, zhoršená regenerace sliznic
Kyselina nikotinová (vitamin PP, niacin)	15 - 20 mg	játra, ledviny, maso, kvasnice, houby	klíčová pro syntézu ribonukleových kyselin a bílkovin	záněty kůže, celková sešlost, poškození mozku
Kyselina listová (folová)	0,5 - 1 mg	listová zelenina, játra	zasahuje do metabolismu aminokyselin, je nutná pro tvorbu červených krvinek	chudokrevnost
Vitamin B ₁₂ (kobalami)	1 mg	játra, maso, činnost bakterií	nutný pro udržení normální krevtvorby	perniciosní anémie
Vitamin C (kyselina askorbová)	50 - 70 mg	syrové ovoce a zelenina	katalyzuje oxidaci živin, udržuje dobrý stav vaziva a chrupavek, podporuje tvorbu protilátek	únava, snížená odolnost proti nakažlivým nemocem, krvácení, vypadávání zubů, při avitaminose smrtelné onemocnění - kurděje
Biotin (vitamin H)	0,15 - 0,3 mg	kvasnice, játra, ledviny, k úhradě přispívá biosyntéza ve střevě	je ve všech živočišných buňkách, podporuje jejich růst a dělení	záněty kůže, atrofie papil jazyka, únavnost, deprese, svalové bolesti, nechutenství

GMO produkující vitamíny

GM rostliny s „přidanou hodnotou“

"Zlatá rýže" (zrna rýže žlutou barvu)

rýže obsahující beta-karoten -výchozí látka pro tvorbu vitamínu A
1999 - švýcarští a němečtí vědci

Výhody : Levná a výnosná tvorba plodiny, která napomáhá lidskému zdraví.

Betakaroten - působí antioxidačně, chrání tělní buňky, sliznice a kůži, ochrana před UV zářením.,

obrana proti nádorům, infekčním chorobám, dně a překyselení organismu,

nezbytný pro správnou funkci zraku.

Nová zlatá rýže - původní zlatá rýže -1,6 mikrogramu provitaminu A/1 gram rýže

nyní - 37 mikrogramů provitaminu.

Arabidopsis thaliana - zvýšení obsahu vitamínu C o 100 %.

"Chemické továrny"

GM mikroorganismy produkující vitamíny B2 a B12, E , A, C

Výhody: rychlý růst, nenáročná kultivace, " environmentally friendly" (minimum energie a odpadu, větší výtěžky)

Makronutrienty

Prvek	Funkce	Uložení v těle	Doporučená denní dávka	Zdroje
Draslík (K)	osmotický tlak (nitrobuněčný)	150 g - 90% v nitrobuněčné tekutině	900 - 3500 mg	rostlinné potraviny
Fosfor (P)	výstavba kostí, součást buněčných struktur, výměna energií, prostup membránami	500 - 800 g - 80% v kostře	800 mg	mléčné, moučné a masné výrobky, vejce
Hořčík (Mg)	výstavba kostí, aktivace enzymů	20 - 30 g - 50% v kostře	300 - 400 mg	luštěniny, drůbeží maso, ryby, zelenina
Chlor (Cl)	osmotický tlak (mimobuněčný), tvorba kyseliny v žaludku	80 - 100 g - 90% v mimobuněčné tekutině	9 g	solené potraviny a pokrm
Sodík (Na)	osmotický tlak (mimobuněčný), aktivace enzymů	100g - 60% v mimobuněčné tekutině	5 - 15 g soli	solené potraviny a pokrm
Vápník (Ca)	nervosvalová dráždivost, výstavba kostí, srážení krve, stahy svalů	1000 - 1500 g - 90% v kostře	800 - 1200 mg	mléčné výrobky, mák, moučné výrobky, zelenina

Mikronutrienty

Prvek	Funkce	Uložení v těle	Doporučená denní dávka	Zdroje
Fluor (F)	brždění enzymů, ochrana před zubním kazem	2 - 3 mg (96% v kostře)	max. 3 mg	maso, vejce, ovoce, zelenina
ChróM (Cr)	aktivace enzymů, faktor tolerance glukózy	6 - 12 mg (kůže, svaly a jiné orgány)	0,025 mg	maso, výrobky z celozrné mouky, med
Jód (I)	tvorba hormonů štítné žlázy	10 - 15 mg (99% ve štítné žláze)	0,15 mg	mořské ryby, vejce, mléko
Kobalt (K)	stavební kámen vitamínu B12, aktivace enzymů	1 - 2 mg (ledviny a jiné orgány)	0,001 mg	luštěniny, kořenová zelenina, ořechy
Křemík (Si)	posiluje mineralizaci, pomáhá při stavbě kostí	cca 2 g (slinivka, nadledvinky, hypofýza, plíce, svaly, krev)	20 - 30 mg	otruby, ovesné vločky, černý chléb, přeslička rolní, truskavec
Lithium (Li)	antisklerotikum, aktivuje kostní dřeň, chrání srdce, snižuje krevní tlak, brzdí vznik cukrovky	<i>zjistím a doplním</i>	?	minerální vody, nadzemní části rostlin (hl. růžovitých)
Mangan (Mn)	aktivace enzymů	10 - 40 mg (kostra, játra, hypofýza, mléčné žlázy aj.)	2,5 - 7 mg	obiloviny, špenát, listová zelenina, játra, ledviny
Měď (Cu)	stavební látka enzymů, křetvorba, tvorba elastinu	80 - 100 mg (45% ve svalstvu, 20%v játrech, 20% v kostře)	1,2 - 3 mg	luštěniny, játra, ořechy
Molybden (Mo)	stavební látka enzymů, aktivace enzymů	8 - 10 mg (játra, ledviny a jiné orgány)	0,15 - 0,5 mg	luštěniny, obiloviny, játra, ledviny, listová zelenina
Nikl (Ni)	aktivace enzymů, srážení krve, brždění enzymů	10 mg (krev, kosti a jiné orgány)	0,1 - 0,5 mg	luštěniny, sýry, ryby, obiloviny
Selen (Se)	synergista tokoferolu a aminokyselin obsahujících síru	10 - 15 mg (ledviny, štítná žláza a jiné orgány)	0,01 - 0,08 mg	maso, obiloviny, ryby
Síra (S)	váže se na aminokyseliny, enzymy a některé vitaminy (vitamin B ₄ a biotin), účastní se metabolických procesů	<i>zjistím a doplním</i>	200 mg	sýry a obiloviny
Vanad (V)	brždění syntézy cholesterolu, mineralizace kostí a zubů	10 - 43 mg (ledviny, játra, slezina a jiné orgány)	0,02 mg a více	rostlinné oleje s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin
Zinek (Zn)	aktivuje vitamin A, pomáhá formovat kosti, působí při vývoji mužských pohlavních žláz	2,2 g - 2,3 g (svaly, játra, ledviny, mužské pohlavní žlázy)	15 mg	otruby, klíčky, semena dýní, luštěniny
Železo (Fe)	stavební látka enzymů, hemoglobinu a myoglobinu	4 - 5 g (26% v hemoglobinu a myoglobinu, 16% ve ferritinu a hemosiderinu)	10 - 20 mg	maso, výrobky s krví, játra, špenát, celozrnný chléb

Poruchy příjmu potravy

- hladovění/hyponutricie
- **Malnutricie - kwashiorkor a marasmus**
- kachexie
- psychická onemocnění
 - mentální anorexie
 - bulimie (přejídání a následné vyvracení potravy)
 - záchvatová přejídání (přejídání způsobené stresem)
- obezita

energetická rezerva (tuk) u štíhlého člověka
(tj.tuk pod 20% na cca 2-3 měsíce)

biochemická charakteristika hladovění:

- glukagon + (pokles sekrece inzulínu)
- vyčerpání zásob jaterního glykogenu za 12-14h
- vzestup koncentrace adrenalinu, glukagonu, glukokortikoidů
- zvýšená glukoneogeneze
- zvýšená lipolýza se zvýšenou ketogenezí (metabolická acidóza)
- bílkoviny se relativně šetří, pokud je normální fyzická aktivita

