



MASARYKOVA UNIVERZITA

Přírodovědecká fakulta

Ústav botaniky a zoologie



Metabolismus sacharidů **(se zaměřením na člověka)**

Diplomová práce

Autor: Tereza Večeřová

Vedoucí práce: RNDr. Jiří Pacherník Ph.D.

Brno 2013

Bibliografický záznam

Autor:	Bc. Tereza Večeřová Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Ústav botaniky a zoologie
Název práce:	Metabolismus sacharidů (se zaměřením na člověka)
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Učitelství chemie pro střední školy Učitelství biologie pro střední školy
Vedoucí práce:	RNDr. Jiří Pacherník Ph.D.
Akademický rok:	2013
Počet stran:	71
Klíčová slova:	Sacharidy, metabolismus, glukózy, glykolýza, glukoneogeneze, glykogen, glykogeneze, glykogenolýza, inzulín, glukagon, poruchy metabolismu sacharidů

Bibliographic Entry

Author: Bc. Tereza Večeřová
Faculty of Science, Masaryk University
Department of Botany and Zoology

Title of Thesis: Metabolism of sacharides (focusing on human)

Degree Programme: Chemistry

Field of Study: Upper Secondary School Teacher Training in Chemistry
Upper Secondary School Teacher Training in Biology

Supervisor: RNDr. Jiří Pacherník Ph.D.

Academic Year: 2013

Number of Pages: 71

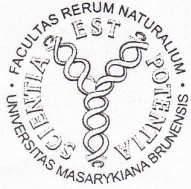
Keywords: Saccharides, metabolism, glucose, glycolysis, gluconeogenesis, glycogen, glycogenesis, glycogenolysis, insulin, glucagon, disorders of saccharides metabolism

Abstrakt

Tématem této diplomové práce zpracovávané formou rešerše je funkce a metabolismus sacharidů se zaměřením na člověka. V první části práce se zabývám obecným postavením sacharidů ve stravě a jejich biochemií, tedy strukturou a vlastnostmi. Tato část je velmi důležitá pro pochopení role sacharidů v lidském organismu a uvědomění si jejich nezaměnitelnosti. Hlavní část práce je rozdělená na tři celky, první se zabývá glukózou, nejdůležitějším sacharidem lidského organismu, a jeho metabolismem. V této části je podrobně rozebrána glykolýza, její enzymy, průběh, regulace a odbourávání jejího produktu. Dále se věnuji mechanismu glukoneogeneze a jeho srovnání s obrácenou glykolýzou. Druhou hlavní část práce tvoří informace o zásobním polysacharidu glykogenu a jeho metabolismu, tedy glykogeneze a glykogenolýza. Ve třetí části se pak věnuji hormonům ovlivňujícím metabolismus sacharidů, konkrétně glukagonu, jeho působení, metabolismu a regulaci sekrece a v neposlední řadě také inzulínu. Kapitola o inzulínu pojednává mimo jiné o vzniku, sekreci a metabolismu inzulínu, o inzulínových receptorech, intracelulární inzulínové kaskádě, translokaci GLUT4 transportérů a samozřejmě také o účincích inzulínu a jejich možném ovlivnění. Závěrečná část práce je věnována přehledu nemocí a chorob, které jsou způsobené poruchou metabolismu sacharidů. Zde se zaměřuji například na hyperglykémii, diabetes mellitus a jeho typy, hypoglykémii, glykogenózy, ale také poruchy metabolismu fruktózy, galaktózy a laktózy. Tento přehled chorob není kompletní, spíše má upozornit na různorodost poruch a tím také na důležitost role sacharidů v lidském těle.

Abstract

The aim of my master thesis, written as a literary review, is function and metabolism of carbohydrates, focusing on humans. The first part deals with the general status of carbohydrates in the diet and their biochemistry, ie structure and properties. This part is very important for understanding the role of carbohydrates in the human body and realizing their uniqueness. The main part is divided into three parts, the first is dealing with glucose, the most important carbohydrate in human body and its metabolism. There is examined in detail glycolysis, the enzymes, process, controlling and degradation of the product in this section. Then I describe the mechanism of gluconeogenesis and its comparison with reverse glycolysis. The second part consists of the main storage polysaccharide glycogen metabolism and, therefore, glycogenesis and glycogenolysis. The third part is concentrated to hormone affecting carbohydrate metabolism, specifically glucagon, its function, metabolism, and regulation of secretion and, ultimately, insulin. The chapter on insulin deals with formation, secretion and metabolism of insulin, the insulin receptors, intracellular insulin cascade, translocation of GLUT4 transporters and, of course, on the effects of insulin and their possible interaction. The final part of the work is aimed to an overview of illnesses and diseases that are caused by disorder of carbohydrate metabolism. And there, for example, I describe hyperglycemia, diabetes mellitus and its types, hypoglycemia, glycogenosis, but also fructose, galactose and lactose metabolic disorders. This list of diseases is not complete, but rather to highlight the diversity of disorders and thus also the important role of carbohydrates in human body.



Vysoká škola: Masarykova univerzita

Fakulta: přírodovědecká

Pracoviště: Ústav experimentální biologie

Akademický rok: 2010/2011



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Magisterský studijní program: Biologie

Studijní obor: Obecná biologie

Student(ka): Bc. Tereza Večeřová

Vedoucí diplomové práce Vám ve smyslu zákona vlády ČR č. 111/1998 Sb., čl. o státních závěrečných zkouškách a státních rigorózních zkouškách, určuje tuto diplomovou práci:

Název tématu: Metabolismus sacharidů (se zaměřením na člověka)

Název tématu anglicky: Metabolism of sacharides (focusing on human)

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Jiří Pacherník, Ph.D.

Jazyk práce: český

Zásady pro vypracování

Anotace: Studie shrne poznatky o mechanismech metabolismu sacharidů, počínaje jejich příjmem v potravě přes regulaci jejich distribuce v těle po jejich přeměnu na energii vázanou v ATP.

Časový harmonogram řešení (postup): dle požadavků oboru

Rozsah diplomové práce: dle požadavků oboru

Rozsah grafických příloh: dle požadavků oboru

Doporučená literatura:

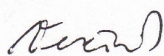
1. Lékařská fyziologie, Trojan Stanislav, vyd. GRADA - Avicenum 2003
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Datum zadání diplomové práce: 3.11.2010

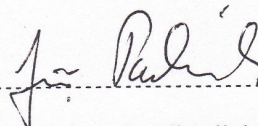
Termín odevzdání diplomové práce:

Termín odevzdání diplomové práce dle harmonogramu příslušného akademického roku.

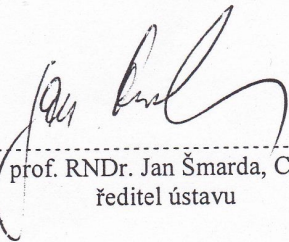
V Brně dne 3.11.2010.



podpis studenta



podpis vedoucího diplomové práce



prof. RNDr. Jan Šmarda, CSc.
ředitel ústavu

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především panu RNDr. Jiřímu Pacherníkovi Ph.D. za vedení, podporu, pomoc, neocenitelné rady i čas, který mi věnoval při vypracování mé diplomové práce. Další velké poděkování patří моým rodičům, za podporu a pomoc.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala zcela samostatně pouze pod vedením RNDr. Jiřího Pacherníka Ph.D., nezneužila jsem žádné informace ani cizí práce a řádně jsem odcitovala všechny použité literární i odborné zdroje.

Dále prohlašuji, že souhlasím s uložení této diplomové práce v knihovně Ústavu botaniky a zoologie PřF MU v Brně, případně v jiné knihovně MU, s jejím veřejným půjčováním a využitím pro vědecké, vzdělávací nebo jiné veřejně prospěšné účely, a to za předpokladu, že převzaté informace budou řádně citovány a nebudou využívány komerčně.

V Brně dne

vlastnoruční podpis autora

Obsah

1. Úvod.....	12
2. Metabolismus.....	13
2.1. Úvod.....	13
2.2. Metabolismus.....	13
2.3. Sacharidy.....	14
3. Glukóza.....	16
4. Glykolýza.....	17
4.1. Význam.....	17
4.2. Enzymy na počátku glykolýzy.....	17
4.3. Průběh glykolýzy.....	18
4.4. Odbourávání pyruvátu.....	19
4.5. Regulace glykolýzy.....	21
4.5.1. Fosfofruktokináza.....	21
4.5.2. Fruktóza-2,6-bisfosfát.....	22
4.5.3. Hexokináza.....	22
4.5.4. Pyruvátkináza.....	23
4.5.5. Hormonální regulace glykolýzy.....	23
5. Glukoneogeneze.....	24
5.1. Význam.....	24
5.2. Mechanismus glukoneogeneze.....	24
5.3. Srovnání glykolýzy a glukoneogeneze.....	26
6. Glykogen.....	27
6.1. Úvod.....	27
6.2. Funkce glykogenu.....	27
6.3. Glykogeneze.....	27
6.4. Glykogenolýza.....	28
6.5. Enzymy metabolismu glykogenu.....	30
7. Regulace metabolismu sacharidů.....	32
7.1. Hormony.....	32
7.2. Inzulín.....	33
7.2.1. Vznik inzulínu.....	33
7.2.2. Sekrece inzulínu.....	34
7.2.3. Metabolismus inzulínu.....	35
7.2.4. Účinky inzulínu.....	35
7.2.5. Inzulínové receptory.....	36
7.2.6. Intracelulární inzulínová kaskáda.....	37
7.2.7. Translokace GLUT4.....	38
7.2.8. Ovlivnění účinků inzulínové stimulace.....	39
7.2.9. Inzulínová rezistence.....	40
7.2.10. Mozek a inzulínová rezistence.....	40
7.3. Glukagon.....	41

7.3.1. Působení glukagonu.....	42
7.3.2. Metabolismus glukagonu.....	42
7.3.3. Regulace sekrece glukagonu.....	43
7.4. Inzulín a glukagon.....	43
8. Transport glukózy do buňky.....	44
8.1. Facilitovaná difúze.....	44
8.2. Sekundární aktivní transport.....	44
9. Poruchy metabolismu sacharidů.....	45
9.1. Enzymatické poruchy.....	45
9.1.1. Pyruvátkinázový deficit	45
9.1.2. Deficit glukóza-fosfát izomerázy.....	45
9.1.3. Deficit fruktóza-1,6-bisfosfatázy.....	46
9.2. Glykogenózy.....	46
9.2.1. Glykogenóza typu Ia (von Gierkova choroba).....	46
9.2.2. Glykogenóza Ib typu.....	47
9.2.3. Glykogenóza II typu (Pompeho choroba).....	47
9.2.4. Glykogenóza III typu (Coriho nebo Forbesova choroba).....	47
9.2.5. Glykogenóza IV typu (Andersenova choroba).....	48
9.2.6. Glykogenóza V typu (McArdlerova choroba).....	48
9.2.7. Glykogenóza VI typu (Hersova porucha).....	48
9.2.8. Glykogenóza VII typu (Taruiho choroba).....	48
9.2.9. Glykogenóza IX typu.....	49
9.3. Maligní hypertermie	49
9.4. Hypoglykémie.....	49
9.5. Hyperglykémie.....	50
9.6. Diabetes mellitus.....	51
9.6.1. Definice diabetes mellitus.....	51
9.6.2. Diabetes mellitus – typ 1 – autoimunitní forma.....	52
9.6.3. Diabetes mellitus - typ 1 - forma idiopatická.....	53
9.6.4. Diabetes mellitus – typ 2.....	53
9.6.5. Gestační diabetes mellitus.....	54
9.7. Poruchy metabolismu fruktózy.....	55
9.7.1. Hereditární fruktózová intolerance.....	56
9.7.2. Esenciální fruktosurie (fruktosémie).....	57
9.8. Poruchy metabolismu galaktózy a laktózy.....	57
9.8.1. Galaktosémie.....	57
9.8.2. Laktózová intolerance.....	58
10. Závěr.....	60
Seznam použitých zkratk.....	61
Citace.....	63
Internetové zdroje.....	72

1. Úvod

Sacharidy jsou hojně rozšířeny u rostlin i živočichů, kde plní strukturní a metabolickou úlohu. U rostlin je hlavní cukr (glukóza) syntetizována z oxidu uhličitého a vody fotosyntézou a ukládána ve formě polymeru (škrobu) nebo přeměněna na celulózu, která je hlavní složkou rostlinného pletiva. Živočichové jsou schopni některé cukry syntetizovat z tuku a bílkoviny, avšak většina živočišných sacharidů je v konečné fázi získávána z rostlin.

Znalost struktury, vlastností a pochodů fyziologicky významných cukrů je nezbytná k pochopení jejich úlohy a významu v savčím organismu. Glukóza je nejrozšířenějším sacharidem. Většina cukrů je z potravy do krve resorbována ve formě glukózy nebo je na ni přetvořena v játrech. Je to právě glukóza, ze které si tělo vytváří všechny ostatní sacharidy, je hlavním metabolickým palivem všech savčích tkání (s výjimkou tkání přežvýkavců) a je univerzálním metabolickým palivem fétu. Je přeměňována na jiné sacharidy, které mají vysoce specifické funkce, např. glykogen jako zásobní forma energie, ribóza v nukleových kyselinách, galaktóza (v laktóze) v mléce, složité cukry v některých komplexních lipidech nebo v kombinaci s bílkovinou v glykoproteinech a proteoglykanech.

2. Metabolismus

2.1. Úvod

Pojem metabolismus doslova znamená „změna“ a používá se k označení všech chemických a energetických přeměn probíhajících v těle.

Živočišný organismus oxiduje sacharidy, proteiny a lipidy, a tak produkuje oxid uhličitý, vodu a energii nezbytnou pro životní procesy. Všechny tři produkty vznikají i spálením potravy mimo tělo, avšak v těle neprobíhá oxidace jako jednorázová, polovýbušná reakce, ale jako komplexní, pomalý a postupný proces, nazývaný katabolismus. Při něm se energie uvolňuje v malých využitelných množstvích. Energie v těle může být uskladněna ve zvláštních, energeticky bohatých fosfátových sloučeninách (ATP - adenosintrifosfát, ADP – adenosindifosfát, GTP-guanosintrifosfát apod.) a v látkách syntetizovaných z jednodušších molekul – proteinech, tucích a komplexních sacharidech. Tvorba těchto „zásobníků“ sloučenin energii spotřebovává a označuje se jako anabolismus.

Metabolismem tedy obecně rozumíme přeměnu a zpracování potravy na látky jednodušší, a pro tělo využitelné, za uvolnění energie. Tato energie je zpracovávána nebo ukládána. Množství uložené energie je závislé na stavu jedince – u hladovějících jedinců je nulové nebo záporné, u nepohybujících se (bez růstu, rozmnožování, nebo období laktace) jedinců, kteří dlouho nejedli, se energetický výdej projeví jako teplo. Standardní jednotkou tepelné energie je kalorie, která je definována jako teplo potřebné k ohřátí 1g vody o 1°C (z 15 na 16°C). Kalorimetrickou metodou byla zjištěna kalorická hodnota sacharidů, která činí 4,1kcal/g (pro tuky je to 9,3kcal/g a 5,3kcal/g pro proteiny).

Veškerá tělesná energie pochází z potravy. Tato prochází trávicím traktem a podléhá procesům trávení, jejichž konečnými produkty jsou aminokyseliny, deriváty tuků a hexózy: fruktóza, galaktóza a glukóza. Tyto sloučeniny jsou v těle resorbovány a metabolizovány různými cestami. Hlavním produktem trávení cukrů a hlavním cirkulujícím cukrem je glukóza.

2.2. Metabolismus

Metabolismus je tedy pojem, který zahrnuje skladné a rozkladné děje v organismu,

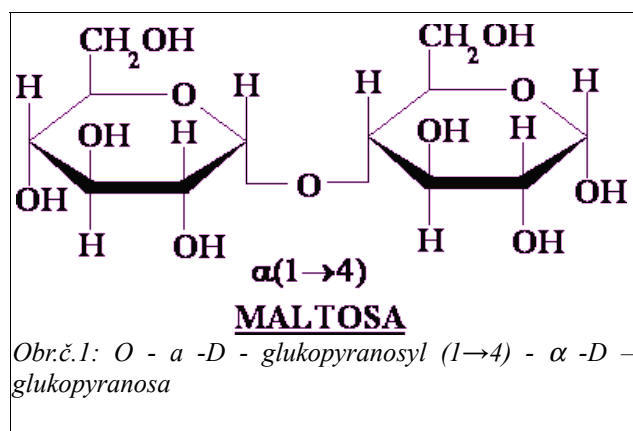
kteří vedou ke zpracování potravy a uvolnění energie. Skladnému metabolismu se říká anabolismus a rozkladnému pak katabolismus.

Obecně se pod pojmem metabolismus myslí katabolismus, tedy rozklad jednotlivých složek potravy za účelem jejího zpracování, odbourání a získání energie. Existují různé druhy katabolismů pro různé látky, například tuky se katabolizují pomocí β -oxidace, bílkoviny se odbourávají postupně různými enzymy (v trávicím traktu) a dochází k hydrolyze peptidické vazby. Jednotlivé zplodiny katabolismu bílkovin pak putují do ornithinového a citrátového cyklu. Nás ale bude nejvíce zajímat metabolismus sacharidů.

Sacharidy jsou ve stravě zastoupeny nejvíce (podle dietologů tvoří sacharidy optimálně 60% stravy) a jsou tak nejvýznamnějším nositelem energie pro tělo. Sacharidy je možné rozdělit z biochemického hlediska na mono-, oligo- a polysacharidy. Z každé této skupiny přijímáme některé zástupce ve stravě (glukózu a fruktózu za monosacharidy, sacharózu a laktózu jako zástupce oligosacharidů a škrob jako polysacharid). Katabolismus sacharidů je spojen s enzymatickým štěpením na nejjednodušší sacharidy (hlavně glukózu), které následně tělo rozkládá v procesu zvaném glykolýza.

2.3. Sacharidy

Sacharidy jsou látky, jež se skládají z uhlíku, kyslíku a vodíku. Můžeme říct, že sacharidy jsou obecně polyalkoholy, které obsahují navíc ještě aldehydickou nebo ketonickou skupinu. Z chemického hlediska pak dochází k zacyklení monosacharidových podjednotek za vzniku poloacetalů, přičemž poloacetalový hydroxyl je velmi reaktivní.



V případě disacharidů můžeme mluvit o dvou možnostech navázání. Proto je důležité si povšimnout, které hydroxyly se zúčastní vazby mezi sacharidovými jednotkami. V prvním případě (obr. 1) je to hydroxyl na prvním a na čtvrtém uhlíku, tyto disacharidům se nazývají redukující. Na obrázku 2 je uveden příklad

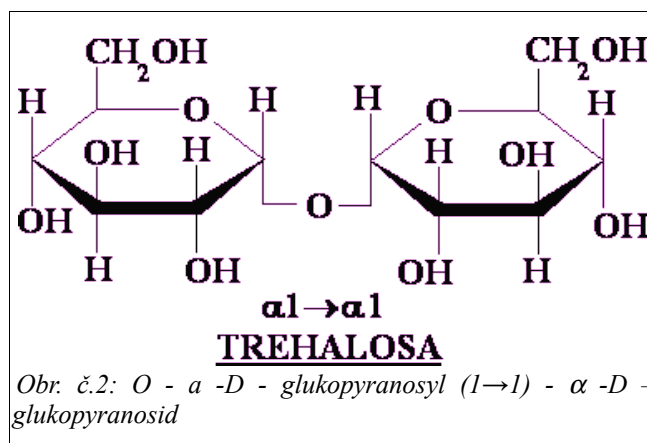
neredukujícího sacharidu, který je spojen 1-1, tedy vazbou mezi hydroxyly, které jsou oba na prvním uhlíku. Redukující oligosacharidy (na rozdíl od neredukujících) redukují Tollensovo a

Fehlingovo činidlo, které slouží k jejich důkazu.

Disacharidy přijímané v potravě jsou ve střevě nejdříve štěpeny na své monosacharidové podjednotky, které jsou vstřebávány. Nejrozšířenějším disacharidem je sacharóza, která se na své monosacharidové podjednotky (glukózu a fruktózu) rozkládá tzv. inverzí a vzniklá směs se v průmyslu používá jako invertní cukr.

Sacharidy obsažené ve stravě

jsou převážně polysacharidy hexózových podjednotek (z nichž nejvýznamnější je glukóza, galaktóza a fruktóza). Většina monosacharidů přítomných v lidském těle jsou D-izomery. Hlavním produktem trávení cukrů je glukóza, která je také hlavním sacharidem kolujícím v lidském těle.



3. Glukóza

Glukóza je jednoduchý cukr, který slouží jako hlavní zdroj energie pro všechny buňky v těle. Zvláště nezbytná je pro mozek a červené krvinky, neboť výrazný pokles glukózy v krvi může vyvolat jejich poruchu. Hladina glukózy v krvi je proto udržována v relativně úzkém rozmezí. Její normální koncentrace ve venózní krvi nalačno je 3,9-5,6 mmol/l (70-110 mg/100ml) u dospělého člověka bez ohledu na pohlaví, u dětí (6 týdnů – 15 let) je pak fyziologická koncentrace glukózy 3,3 – 5,4 mmol/l a u novorozenců do šesti týdnů 1,7 – 4,2 mmol/l.

Pokud není glukóza buňkami přímo využita jako zdroj energie (nepodléhá glykolýze), ukládá se jako glykogen (polysacharid, který slouží jako energetická zásobárna s výskytem hlavně v játrech) a při nedostatku se z něj uvolňuje. Nadbytek glukózy přijatý potravou může být také po přeměně na triacylglyceroly (tuky) skladován v tukové tkáni.

Pokud ovšem dojde ke snížení hladiny glukózy v krvi, existuje nástroj, kterým si tělo dokáže glukózu samo nasyntetizovat a tím je glukoneogeneze.

Mezi hlavní hormony, které ovlivňují hladinu glukózy v krvi (glykémii), patří inzulin, glukagon, adrenalin a kortizol. Inzulin (hormon tvořený slinivkou břišní) jako jediný glykémii snižuje a jeho vylučování výrazně závisí na koncentraci glukózy v krvi. Ostatní zmíněné hormony glykémii zvyšují.

4. Glykolýza

4.1. Význam

Glykolýza je hlavní metabolickou dráhou glukózy a probíhá v cytosolu všech buněk. Její zvláštnost spočívá v tom, že může využívat kyslík (je-li dostupný) a fungovat tedy aerobně, nebo může probíhat bez kyslíku, tedy anaerobně. Nicméně oxidace glukózy dále než k pyruvátu jako konečnému produktu glykolýzy vyžaduje nejen přítomnost molekulárního kyslíku, ale také systém mitochondriálních enzymů, jako jsou pyruvát-dehydrogenázový komplex, citrátový cyklus a dýchací řetězec.

Klíčový význam glykolýzy spočívá v tom, že je schopná poskytovat ATP i v nepřítomnosti kyslíku, čímž umožňuje kosternímu svalstvu vysokou výkonnost i tehdy, jestliže se stává aerobní oxidace nedostatečnou.

Vyskytuje se malý počet chorob, při nichž mají glykolytické enzymy (např. pyruvátkináza) nedostatečnou aktivitu. Tyto stavy se projevují jako hemolytické anémie, nebo, pokud se vyskytují v kosterním svalstvu, jako únava.(URL 9)

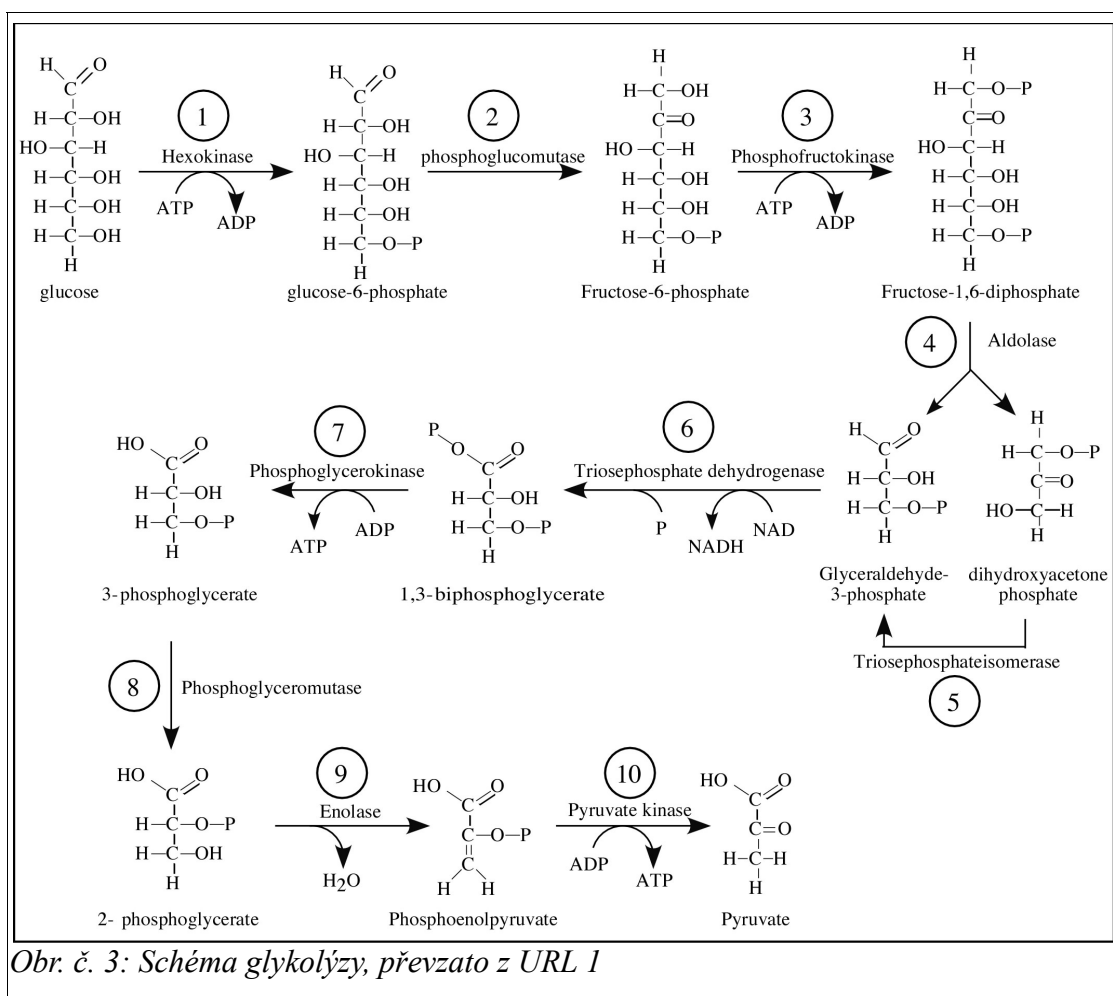
4.2. Enzymy na počátku glykolýzy

Sacharidy kolující v krvi se metabolizují až po jejich vniknutí do buňky a následně fosforylaci. Z čehož vyplývá, že transport glukózy a její fosforylace jsou pevně spojené procesy (Perriott et al.,2001). Enzym, který katalyzuje fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát se nazývá hexokináza (HK I-IV). Hexokinázy I-III jsou jednořetězcové peptidy, které mají vysokou slučivost s glukózou. HK-IV se také nazývá glukokináza a její afinita vůči glukóze je nižší. (Muhammad a DeFronzo, 2010) Glukokináza se vyskytuje v jaterních parenchymových buňkách a v buňkách pankreatických ostrůvků, má pro glukózu vyšší specificitu a na rozdíl od hexokinázy se její hladina zvyšuje působením inzulínu a snižuje se při hladovění a diabetu. Funkcí hexokinázy je zajišťovat dodávku glukózy tkáním i při nízkých koncentracích glukózy v krvi, a to tak, že fosforyluje veškerou glukózu, která do buňky vstoupí, a tím udržuje vysoký gradient koncentrace glukózy mezi krví a intracelulárním prostředím. Funkce glukokinázy je odstraňovat z krve glukózu po požití potravy. Na rozdíl od hexokinázy působí nejlépe při vysokých koncentracích glukózy v krvi (více než 5 mmol/l) a

je specifická pro glukózu. Glukóza-6-fosfát je důležitou sloučeninou na spojce několika metabolických drah (glykolýzy, glukoneogeneze, pentózafosfátové dráhy, glykogeneze a glykogenolýzy).

4.3. Průběh glykolýzy

Štěpení glukózy na pyruvát nebo laktát se nazývá glykolýza. Na obrázku číslo 3 si můžete prohlédnout schéma glykolýzy. Každý krok je vyznačen číslem tak, aby přehlednost schématu byla co nejlepší. V kroku 1 dochází k fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát pomocí HK I-III, pokud k fosforylaci dochází v játrech, účastní se i HK IV. Při fosforylaci se spotřebuje jedna molekula ATP, která je donorem fosfátu, a odchází ADP. V mnoha reakcích, které souvisí s fosforylací, reaguje jako komplex Mg-ATP. Reakce je provázena značnou ztrátou volné energie ve formě tepla a proto může být považována za fyziologických podmínek za nezvratnou. Hexokináza je allostericky inhibována produktem reakce, tedy



glukóza-6-fosfátem.

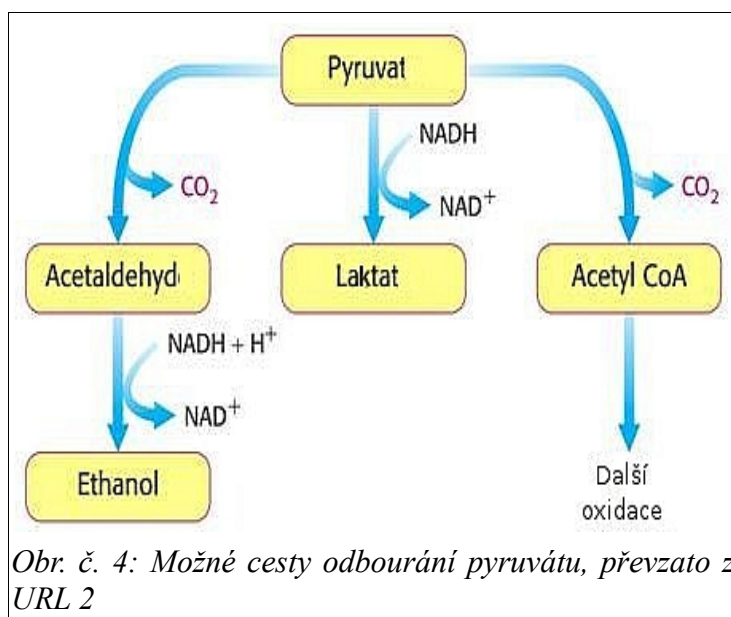
Ve druhém kroku dochází k přesmyku na fruktóza-6-fosfát pomocí fosfoglukomutázy. Další fosforylaci zajišťuje fosfofruktokináza spolu s molekulou ATP a opět odchází ADP. Nyní máme fruktózu-1,6-difosfát, který se pomocí aldolázy ve čtvrtém kroku rozštěpí na dvě tříuhlíkaté sloučeniny – glyceraldehyd-3-fosfát a dihydroxyacetonfosfát. Obě tyto složky ovšem v glykolýze nepokračují, tudíž se v pátém kroku přemění vzniklý dihydroxyacetonfosfát na glyceraldehyd-3-fosfát pomocí enzymu triózafosfátizomerázy.

Následuje další fosforylace a dehydrogenace pomocí enzymu triózafosfátdehydrogenázy a získáme 1,3-bisfosfoglycerát. V sedmém kroku pak pomocí fosfoglycerokinázy vzniká 3-fosfoglycerát a uvolněná energie a P-zbytek se spolu s ADP váží na ATP. V osmém kroku následuje přesmyk na 2-fosfoglycerát za přítomnosti fosfoglyceromutázy. Je pravděpodobné, že 2,3-bisfosfoglycerát (difosfoglycerát, DPG) je mezizplodinou této reakce. Následující krok je katalyzován enolázou a zahrnuje dehydrataci a redistribuci energie uvnitř molekuly, čímž se pozdvihuje fosfát v pozici 2 do vysoce energetického stavu za tvorby fosfoenolpyruvátu. Enoláza je inhibována fluoridem, enzym je také závislý na přítomnosti Mn^{2+} nebo Mg^{2+} . Makroergický fosfát z fosfoenolpyruvátu je přenesen na ADP enzymem pyruvátkinázou. Enolpyruvát je spontánně přeměněn na ketoformu a tato reakce je provázena značnou ztrátou volné energie v podobě tepla, proto ji považujeme za nezvratnou. (Teusink *et al.*, 2000)

4.4. Odbourávání pyruvátu

Redoxní stav tkáně je určující pro to, která ze dvou drah odbourávání pyruvátu je nastoupena. Jestliže převládají anaerobní podmínky, je pyruvát redukován na laktát pomocí nikotinamid adenin dinukleotidu v redukované formě (NADH), přičemž je tato reakce katalyzována laktátdehydrogenázou. Tkáně, které fungují za hypoxických podmínek, mají tendenci k tvorbě laktátu. Je tomu tak u kosterního svalstva, zvláště pak u bílých vláken, kde rychlost práce orgánu není limitována jeho oxygenační kapacitou. Glykolýza v erytrocytech je však zakončena tvorbou laktátu i za aerobních podmínek, jde o zvláštnost erytrocytů, jenž je způsobena absencí mitochondrií jež obsahují enzymové mechanismy pro aerobní oxidaci pyruvátu. Kromě bílých vláken kosterního svalstva, hladké svaloviny a erytrocytů existují

i další tkáň, které většinu své energie odvozují z glykolýzy a produkují laktát. Patří k nim mozek, gastrointestinální trakt, dřevň ledvin, sítnice oka a kůže. Játra, ledviny a srdce obvykle laktát spotřebovávají a oxidují, produkují jej pouze za hypoxických podmínek.



Oxidace pyruvátu na acetyl-koenzym A (acetyl-CoA) je nezvratnou cestou od glykolýzy k citrátovému cyklu. Před tím, než může pyruvát vstoupit do citrátového cyklu, musí být přenesen do mitochondrie prostřednictvím speciálního přenašeče pyruvátu, který umožňuje jeho průnik napříč vnitřní mitochondriální

membránou. Uvnitř mitochondrie je pyruvát oxidativně dekarboxylován za vzniku acetyl-CoA, reakce je katalyzována několika různými enzymy, které jsou označovány jako pyruvátdehydrogenázový komplex. Pyruvát je dekarboxylován pyruvátdehydrogenázovou složkou enzymového komplexu na hydroxyethylderivát thiazolového kruhu thiamindifosfátu vázaného na enzym, který zase reaguje s oxidovaným lipoamidem, prostetickou skupinou dihydrolipoyltransacetylázy za tvorby acetylipoamidu.. Acetylipoamid reaguje s koenzymem A za tvorby acetyl-CoA a redukovaného lipoamidu. Cyklus reakcí je dokončen, když je redukovaný lipoamid reoxidován flavoproteinem obsahujícím flavinadenindinukleotid (FAD) za přítomnosti dihydrolipoyldehydrogenázy. Nakonec je redukovaný flavoprotein oxidován pomocí oxivované formy nikotinamid adenin dinukleotidu (NAD⁺), který zase přeneše redukční ekvivalenty do dýchacího řetězce. (Wieland, 1983)

Z předchozích odstavců vyplývá, že fosfofruktokináza a pyruvátdehydrogenáza hrají významnou roli v metabolismu glukózy. Oba tyto enzymy se od sebe liší svou ovlivnitelností inzulínem. Inzulín nemá žádný vliv na činnost fosfofruktokinázy ve svalcích, zatímco pro pyruvátdehydrogenázu (PDH) je inzulínová regulace klíčová a ve svalce je PDH stimulována právě inzulínem (Mandarino *et al.*, 1986). Vzrůst aktivity nastává po podání inzulínu také v tukové tkáni, ne však v játrech (Anderson *et al.*, 1997). Bylo prokázáno, že v lidském

kosterním svalstvu je u osob s diabetem II. typu inzulínem stimulovaná činnost PDH snížena. (Kelley *et al.*, 1992, a Mandarino *et al.*, 1986)

4.5. Regulace glykolýzy

Glykolýza je enzymaticky regulována ve třech krocích představujících nerovnovážné reakce. Ačkoli je většina glykolytických reakcí zvrtných, tři z nich jsou výrazně exergonické a musí být proto z fyziologického hlediska považovány za nezvratné. Tyto reakce jsou katalyzovány hexokinázou (I-IV), fosfofruktokinázou a pyruvátkinázou a jsou tedy hlavními místy regulace glykolýzy.

4.5.1. Fosfofruktokináza

Hlavním regulačním bodem glykolýzy je enzym fosfofruktokináza. Jedná se o allosterický enzym, který je regulován jak aktivátory, tak i inhibitory. Pokud roste poměr ATP / AMP (adenosin monofosfát), aktivita enzymu je inhibována, tudíž dochází také k inhibici glykolýzy, neboť ta vede ke vzniku dalších molekul ATP. ATP je v tomto případě substrátem a zároveň inhibitorem tohoto enzymu, na rozdíl od AMP, který fosfofruktokinázu aktivuje. Nadbytek ATP tudíž zabraňuje další spotřebě glukózy jako živiny.

Dalším inhibitorem fosfofruktokinázy je citrát. Pokud jsou oxidovány mastné kyseliny, vzniklý acetyl-CoA inhibuje pyruvátdehydrogenázu a tím veškerý pyruvát směřuje do karboxylace na oxalacetát. Je-li dostatek acetyl-CoA i oxalacetátu, je syntetizován citrát, který se hromadí před enzymem isocitrátdehydrogenázou, citrát uniká do cytosolu a blokuje regulaci enzymu glykolýzy, protože v mitochondrii je dostatek meziproduktů citrátového cyklu a tudíž není zapotřebí vyrábět další.

Pokles pH fosfofruktokinázu také inhibuje. Zabraňuje se tak tvorbě nadměrného množství laktátu a tím acidóze krve. (Duška a Trnka, 2006)

V játrech je tento enzym aktivován inzulínem, inhibuje ho pak glukagon. Nedochozí přímo ke kovalentní modifikaci 6-fosfofrukto-1-kinázy, v důsledku působení inzulínu je aktivována 6-fosfofrukto-2-kináza, která katalyzuje reakci: $F-6-P + ATP \leftrightarrow ADP + F-2,6-PP$ (tedy fruktóza-6-fosfát spolu s ATP reagují za vzniku ADP a fruktóza-2,6-bisfosfátu), která působí jako aktivátor 6-fosfofrukto-1-kinázy. V přítomnosti glukagonu probíhá tento děj obráceně, tedy zprava doleva.

4.5.2. Fruktóza-2,6-bisfosfát

Zvláště v játrech se uplatňuje enzym fruktóza-2,6-bisfosfát jako aktivátor glykolýzy, v případě poklesu hladiny tohoto enzymu se glykolýza zpomalí. Fruktóza-2,6-bisfosfát se tvoří za katalýzy fosfofruktokinázy 2 a je hydrolyzována fruktózabisfosfatázou 2, což je bifunkční enzym. Existuje v pěti isoenzymových formách. V játrech převažuje forma L a ve svalech forma M. Forma L se podílí na udržování homeostázy krevní glukózy.

Při vysoké hladině glukózy v krvi (signalizuje inzulín) se současně zvyšuje hladina fruktóza-6-fosfátu v játrech, což vede ke zvýšené tvorbě fruktóza-2,6-bisfosfátu a tím ke zvýšení aktivity fosfofruktokinázy.

Při nízké hladině glukózy (signalizuje glukagon přes proteinkinázovou kaskádu s cyklickou formou adenosin monofosfátu - cAMP) dojde k fosforylaci bifunkčního enzymu proteinkinázou A, což má za následek aktivaci fruktózabisfosfatázy 2 a inhibici fosfofruktokinázy 2. Snižuje se hladina fruktóza-2,6-bisfosfátu a zpomaluje se glykolýza.

Při vysoké hladině glukózy, ztrácí bifunkční enzym fosfát, aktivuje se fosfofruktokináza 2 a inhibuje fruktózabisfosfatáza 2, zvyšuje se hladina fruktóza-2,6-bisfosfátu a zrychluje glykolýza.

4.5.3. Hexokináza

Enzym hexokináza je silně inhibován svým vlastním produktem, tedy glukóza-6-fosfátem. Vysoká koncentrace glukóza-6-fosfátu je signálem, že buňka má dostatek energie a vznikající glukóza-6-fosfát může být zabudován do glykogenu. Zvýšená hladina glukóza-6-fosfátu je komunikačním signálem mezi fosfofruktokinázou a hexokinázou, protože dalším inhibítorem hexokinázy je právě fosfofruktokináza. Když je fosfofruktokináza inaktivní, roste hladina fruktóza-6-fosfátu a tím i glukóza-6-fosfátu.

V játrech je glukokináza, která fosforyluje glukózu při velkých koncentracích (obecně má glukokináza, tedy hexokináza IV, vůči glukóze asi 60x nižší afinitu než ostatní hexokinázy). Proto je glukokináza určena hlavně k fosforylaci glukózy pro tvorbu glykogenu. (Lowry a Passonneau, 1964)

4.5.4. Pyruvátkináza

Pyruvátkináza katalyzuje třetí ireverzibilní krok glykolýzy za tvorby ATP a pyruvátu. Inhibítorem pyruvátkinázy je samotné ATP, pokud je nadbytek energie uložené právě v této

makroergní molekule, není potřeba, aby glykolýza dále probíhala. Také alanin, který je syntetizován z pyruvátu, inhibuje pyruvátkinázu. Opět tato inhibice značí dostatek stavebních jednotek a tudíž aktuální nadbytečnost tvorby dalších. Pyruvátkináza je také regulována kovalentní modifikací pod vlivem inzulínu / glukagonu. (Lowry a Passonneau, 1964)

4.5.5. Hormonální regulace glykolýzy

Glykolýza celkově je aktivována inzulínem a inhibována kontraregulačními hormony, tedy hlavně glukagonem. Inzulín snižuje intracelulární koncentraci cAMP (převažují defosforylační děje), zatímco glukagon a katecholaminy působí naopak vzestup koncentrace cAMP (převaha fosforylací). (Duška a Trnka, 2006)

5. Glukoneogeneze

5.1. Význam

Glukoneogeneze je mechanismus, který zajišťuje dostatek glukózy v případě, že není dostupná z potravy. Je to mechanismus, který slouží k přeměně necukerných složek na glukózu a glykogen. Hlavními substráty jsou glukogenní aminokyseliny, laktát, pyruvát a glycerol. Ke glukoneogenezi dochází v játrech a ledvinách, neboť tyto orgány obsahují úplnou výbavu potřebných enzymů.

Plynulá dodávka glukózy je nezbytná jako zdroj energie hlavně pro nervový systém a erytrocyty. Klesne-li hladina krevní glukózy pod kritickou hodnotu, dojde k poruše mozkové funkce, která může způsobit koma i smrt. Je zřejmé, že i v případě, že tuk může uspokojit většinu energetických nároků organismu, existuje přesto vždy určitá potřeba bazální glukózy.

Glukóza je také důležitým prekurzorem mléčného cukru – laktózy, který se nachází v mléčné žláze a je využíván plodem. (Buchalter et al, 1989) Kromě toho slouží glukoneogenetický mechanismus k odstranění produktů metabolismu z jiných tkání, např. laktátu vytvořeného ve svalu, nebo glycerolu, který je neustále produkován tukovou tkání.

5.2. Mechanismus glukoneogeneze

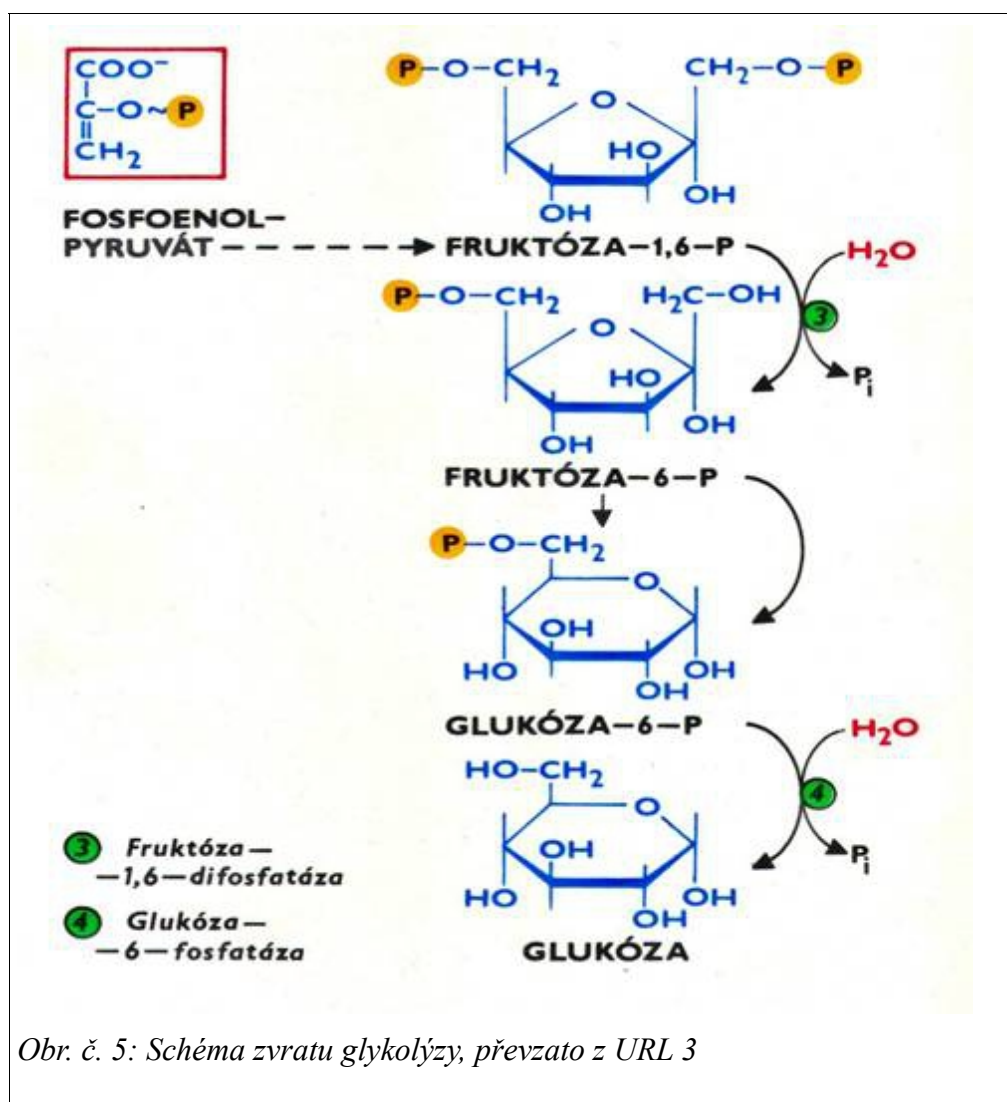
Glukoneogeneze využívá glykolýzy, citrátového cyklu a některých dalších speciálních reakcí, ovšem prostému obratu glykolýzy brání termodynamické bariéry. Krebs zdůraznil, že v glykolýze dochází ke vzniku tří energetických bariér, tedy mezi pyruvátem a fosfoenolpyruvátem, mezi fruktóza-1,6-bisfosfát a fruktóza-6-fosfátem a mezi glukóza-6-fosfátem a glukózou. Tyto reakce jsou nerovnovážné, uvolňuje se při nich spousta energie ve formě tepla, a proto jsou fyziologicky nezvratné. V rámci glukoneogeneze dochází k obcházení těchto kroků speciálními reakcemi. (Krebs, 1964)

V mitochondriích se vyskytuje enzym pyruvátcarboxyláza, který za přítomnosti ATP, vitamínu biotinu a oxidu uhličitého přeměňuje pyruvát na oxalacetát. Druhý enzym, fosfoenolpyruvátcarboxykináza katalyzuje přeměnu oxalacetátu na fosfoenolpyruvát. K reakci je zapotřebí energetická makromolekula GTP a uvolňuje se CO_2 .

Další enzym nezbytný pro obrat glykolýzy je fruktóza-1,6-bisfosfatáza, která zajišťuje

přeměnu fruktóza-1,6-bisfosfátu na fruktóza-6-fosfát. Pro tento enzym je specifická i další vlastnost, a to že určuje svou přítomností, zda je tkáň schopná syntetizovat glykogen nejen z pyruvátu, ale také z triozafosfátů. Tento enzym se vyskytuje v játrech, v ledvinách a byl prokázán také v příčně pruhované svalovině. Předpokládá se, že v hladké a srdeční svalovině se nevyskytuje.

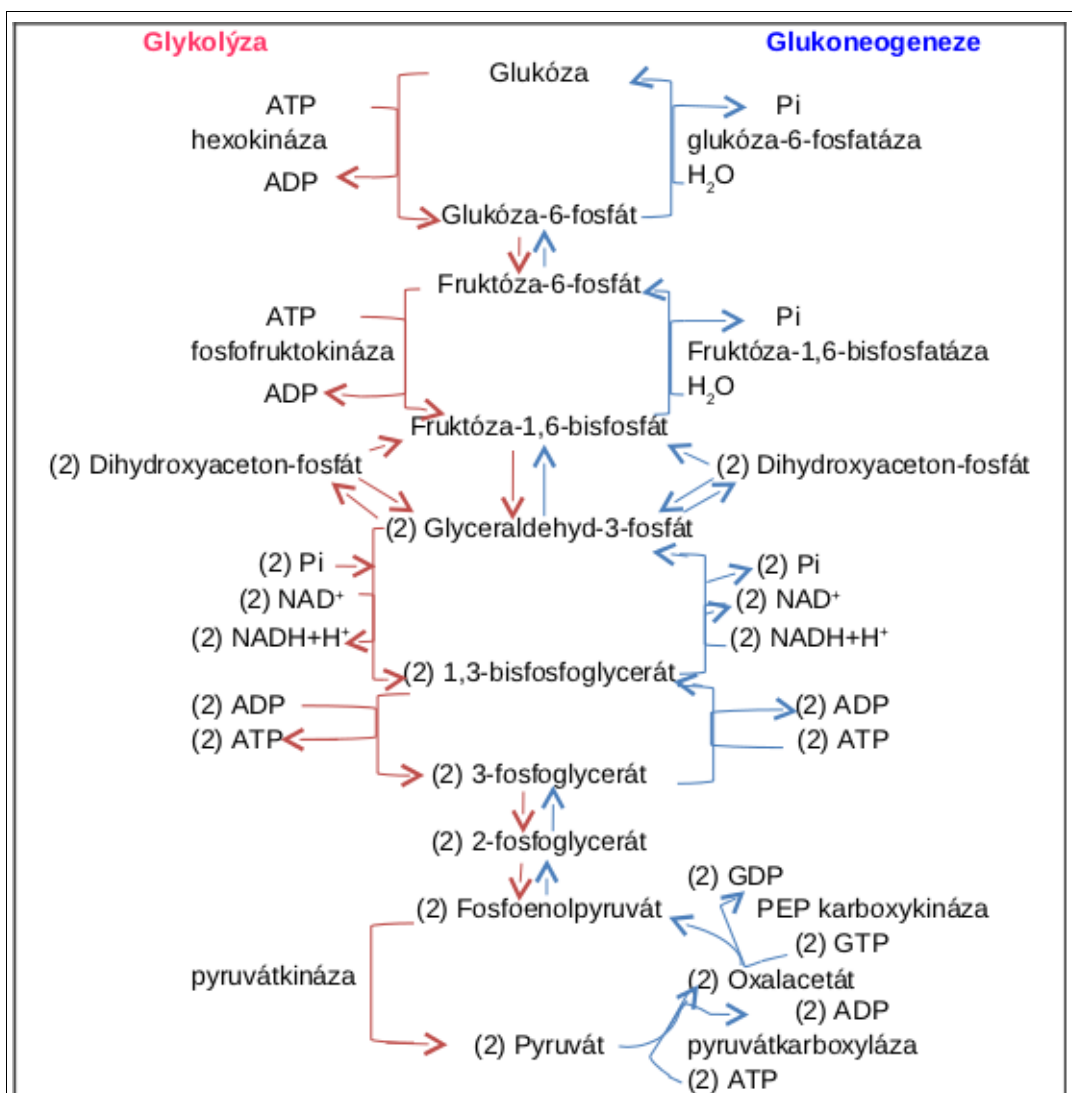
Další specifická fosfatáza, konkrétně glukóza-6-fosfatáza, je zodpovědná za přeměnu glukóza-6-fosfátu na glukózu. Tento enzym je přítomen v játrech a v ledvinách, ne však ve svaích nebo v tukové tkáni. Jeho přítomnost umožňuje tkáni dodávat glukózu do krve.



5.3. Srovnání glykolýzy a glukoneogeneze

Glykolýza a glukoneogeneze jsou reakce velmi podobné, ne však striktně protichůdné. Obě tyto reakce probíhají v cytosolu a mají společných sedm kroků, které jsou vratné a účastní se jich stejné enzymy. Obě tyto reakce jsou však také ireverzibilní. Jako společnou vlastnost lze považovat i regulaci obou reakcí, neboť tyto jsou mezi sebou vzájemně propojeny.

Jak už jsem dříve zmínila, tři reakce glykolýzy jsou však nevratné – proto jsou tyto tři kroky katalyzovány jinými enzymy. Obrázek číslo 6 je přehledným schématem obou protichůdných mechanismů.

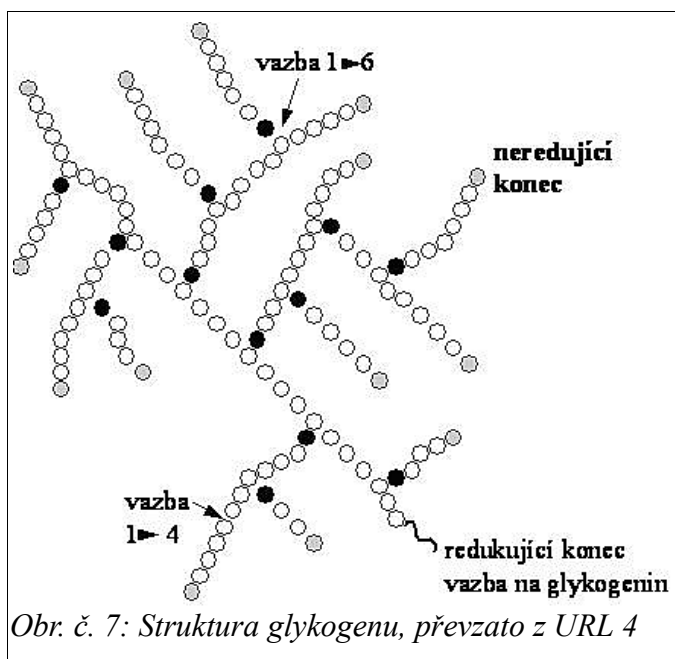


Obr. č. 6: Porovnání mechanismů glykolýzy a glukoneogeneze, převzato a upraveno podle (Nelson a Cox, 2005)

6. Glykogen

6.1. Úvod

Glykogen je polymerní zásobní látka složená z podjednotek glukózy (Lo *et al.*, 1970). Jednotlivé molekuly glukózy jsou spojeny glykosidovou vazbou a (1→4), která tvoří hlavní řetězec, větvení je potom realizováno pomocí vazby a (1→6). Ve formě glykogenu je glukóza skladována převážně v kosterním svalstvu a v



játrech. Proces tvorby glykogenu se nazývá glykogeneze a jeho rozklad glykogenolýza.

6.2. Funkce glykogenu

Funkcí svalového glykogenu je poskytovat zásobu a zdroj hexózových podjednotek pro glykolýzu. Jaterní glykogen je hlavně zásobní látka, může také dodávat glukózu do krve, zejména v období mezi jídly. Glykogen z jater se vyčerpá po zhruba 12-18 hodinách hladovění, kdežto svalový glykogen může být vyčerpán pouze při dlouhodobé a intenzivní svalové námaze.

6.3 Glykogeneze

Glukóza je fosforylována na glukóza-6-fosfát v reakci, která stojí na počátku glykolýzy a je katalyzována hexokinázou ve svalech a glukokinázou v játrech. Stejně jako v glykolýze je další krok katalyzován fosfoglukomutázou a vzniká glukóza-1-fosfát. Enzym je sám fosforylován a fosfoskupina se účastní zvrtné reakce, v níž je meziproduktem glukóza-1,6-bisfosfát. V dalším kroku glukóza-1-fosfát reaguje s uridintrifosfátem (UTP) a vytváří aktivní nukleotid uridindifosfátglukózu (UDPGle). (Shimazu a Fujimoto, 1971) Reakce mezi glukóza-1-fosfátem a uridintrifosfátem je katalyzována enzymem UDPGle-pyrofosforylázou.

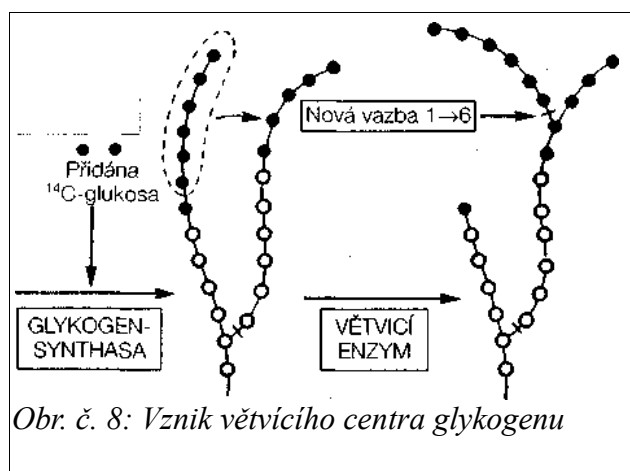
Tuto reakci pohání hydrolyza vzniklého difosfátu enzymem difosfatázou.



Vlastní syntézu glykogenu aktivuje jediný enzym – glykogensyntáza. Jde o enzym ze skupiny transferáz, který katalyzuje spojování molekul glukózy a – 1, 4 – glykosidickou vazbou a tím prodlužuje polymerní řetězec glykogenu. Glykogensyntáza váže vzniklý UDPGly, přičemž se uvolní UDP a vzniká glukosyloxoniový meziprodukt, který atakuje 4' hydroxyl koncové glukózy glykogenu. Připojování glukosylového zbytku k již existujícímu glykogenovému řetězci, neboli „primeru“, se děje na neredukujícím, vnějším konci molekuly, takže se jednotlivé větve prodlužují postupným vytvářením 1→4 vazeb. (Shimazu a Fujimoto, 1971)

Jakmile byl řetězec prodloužen na minimální délku (11 glukosylových zbytků), přichází na řadu druhý enzym –

amylo [1→4] → [1→6] – transglukosidáza nebo glukan – 1, 6 – transferáza, která přenesou část 1→4 řetězce (minimálně však 6 glykosylových zbytků) na sousední řetězec za vzniku 1→6 vazby, čímž se v molekule vytvoří větvící centrum (viz obrázek č. 8). Souběžně se vzrůstem počtu neredukujících terminálních zbytků vzrůstá v molekule také celkový počet reaktivních míst, čímž se urychluje glykogeneze i glykogenolýza.



6.4. Glykogenolýza

Glykogenolýza není obratem glykogeneze, naopak představuje zvláštní metabolickou dráhu. Degradace glykogenu je totiž spojena s odvětšovacím mechanismem, což je krok, který je katalyzován fosforylázou a tím určuje rychlost této reakce. Tento enzym je specifický pro fosforolytické štěpení (fosforolýzu) 1→4 vazeb glykogenu za vzniku glukóza – 1 – fosfátu. Postupným odštěpováním terminálních glukosylových zbytků z vnějších řetězců glykogenové molekuly umístěných na nejzazší periferii dochází k redukci glukosylových zbytků tak, že na každé straně nejbližšího větvení 1→6 zůstávají přibližně 4 glukosylové

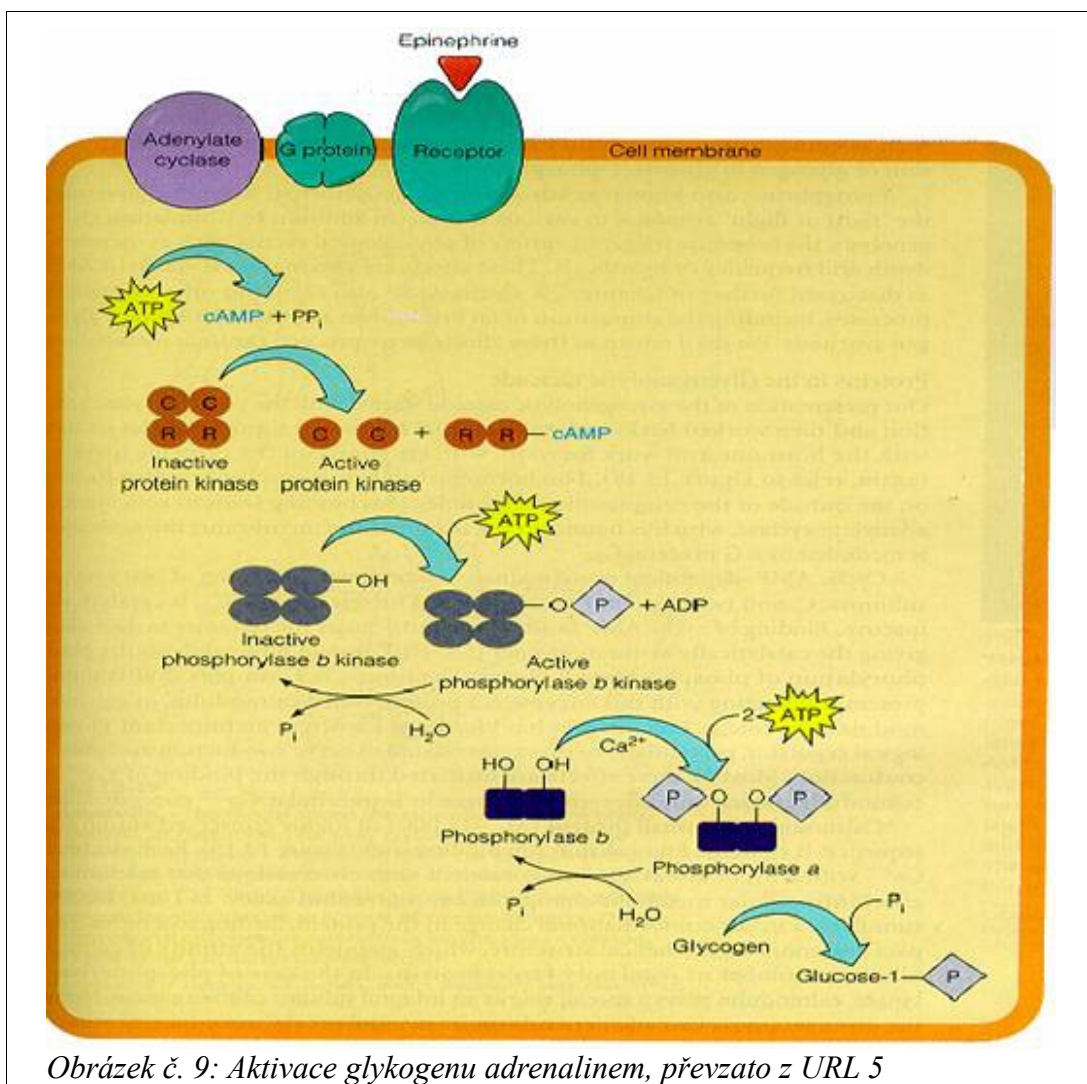
zbytky (spojené 1→4).

Zapojením dalšího enzymu – transglykosylázy dochází k přenosu trisacharidové jednotky z jedné větve na druhou, čímž se obnaží větvící centrum 1→6. Hydrolytické štěpení 1→6 vazeb vyžaduje přítomnost specifického odvětovacího enzymu (amyló [1→6]-glukosidázy). Po odstranění větvícího centra může pokračovat fosforyláza v dalším štěpení 1→4 vazeb. (Hems a Whitton, 1971)

Kombinovanou činností fosforylázy a dalších výše uvedených enzymů nastává úplná degradace glykogenu. Reakce katalyzovaná fosfoglukomutázou je z vratná, tudíž se z glukóza-1-fosfátu může tvořit glukóza-6-fosfát. V játrech a ledvinách je specifický enzym glukóza-6-fosfatáza, která odstraňuje fosfátovou složku z glukóza-6-fosfátu, čímž umožňuje glukóze difundovat z buňky do krve. Tento konečný krok jaterní glykogenolýzy se projeví zvýšením hladiny krevní glukózy. (Hems a Whitton, 1971)

Tento způsob štěpení glykogenu je energeticky úsporný, protože fosforylovaná glukóza může okamžitě vstupovat do dalších metabolických pochodů. Fosforylázová reakce je výchozím pochodem mobilizace sacharidových energetických rezerv buňky a dochází k ní zejména v čase potřeby zvýšeného přísunu energie (stres, námaha atd.) Je proto regulována změnou aktivity klíčového enzymu, k jeho aktivaci dochází působením adrenalinu. Proces je několikastupňový a schematicky je naznačen na obrázku číslo 9.

Adrenalin (epinefrin) se naváže na membránový receptor a do buňky sám nevstupuje. Tato interakce zprostředkovaná konformační změnou bílkovinného komplexu aktivuje membránový enzym adenylátkinázu katalyzující produkci cAMP. Kaskádu aktivačních pochodů pak cAMP zahajuje vazbou na regulační podjednotku proteinkinázy, která předtím blokovala aktivitu katalytické jednotky C. Pochod pokračuje dvěma stupni aktivace enzymů pomocí jejich fosforylace a v posledním kroku fosforyláza a efektivně štěpí glykogen. Kaskádové uspořádání zesiluje primární signál, rovnováhy v systému je dosaženo protichůdným působením fosfatáz, které inaktivují zúčastněné enzymy.



6.5. Enzymy metabolismu glykogenu

Hlavními enzymy, které řídí metabolismus glykogenu jsou glykogenfosforyláza a glykogensyntáza. Tyto enzymy jsou regulovány složitou sérií reakcí, kterých se účastní allosterické mechanismy a také kovalentní modifikace způsobené reversibilní fosforylací a defosforylací enzymového proteinu. Celá řada kovalentních modifikací je podmíněna působením cAMP, jehož prostřednictvím působí mnoho hormonů. Fosforylázu ve svalu aktivuje adrenalin, který se uplatňuje prostřednictvím cAMP, zatímco v játrech existuje fosforyláza v aktivní i neaktivní formě. Toto potvrzuje imunologická i genetická odlišnost svalové a jaterní fosforylázy.

Glykogenolýza ve svalu vzrůstá více než o dva řády ihned po započetí svalové kontrakce. Na tomto faktu se podílí aktivace fosforylázy díky aktivaci fosforylasakinázy kalciumem, což je tentýž signál, který zahajuje samotnou kontrakci svalu.

Glykogensyntáza a fosforyláza podléhají substrátovému řízení (allosterie) a hormonální kontrole. Současně s aktivací fosforylázy vzestupem koncentrace cAMP dochází k inaktivaci glykogensyntázy. Oba tyto vlivy jsou zprostředkovány cAMP-dependentní proteinkinázou. Z toho vyplývá, že inhibice glykogensyntázy zesiluje výslednou glykogenezi a zároveň pokles glykogeneze zesiluje výslednou glykogenolýzu.

Hlavním řídicím faktorem metabolismu glykogenu v játrech je koncentrace aktivní fosforylázy. Tento enzym není zodpovědný pouze za limitující krok glykogenolýzy, ale inhibuje také další enzym – proteinfosfatázu-1, čímž řídí syntézu glykogenu. Po příjmu potravy se zvýší hladina glukózy, která inaktivuje fosforylázu allosterickou inhibicí. Fosforylace je naopak aktivována jako odpověď na úbytek ATP. Podání inzulínu bezprostředně inaktivuje fosforylázu, což je doprovázeno aktivací glykogensyntázy. Vliv inzulínu vždy vyžaduje přítomnost glukózy. Regulace větvičího a odvětovacího enzymu není známa.

7. Regulace metabolismu sacharidů

Cílem regulace metabolismu sacharidů je zabezpečit všem tkáním potřebnou dávku glukózy, hlavně pak nervové soustavě a udržet hladinu krevní glukózy v rozmezí 3,5 – 5,5 mmol/l, přičemž v případě příjmu vysokosacharidové stravy nesmí hladina vystoupat nad 10 mmol/l.

Na regulaci metabolismu sacharidů se zásadně podílí hypotalamus, ve kterém jsou umístěna centra sytosti a hladu. Při poklesu glykemie hypotalamus vyšle impuls, který má za následek vznik pocitu hladu a naopak při zvýšení hladiny glukózy se dostaví pocit sytosti.

7.1. Hormony

Slinivka břišní je významný producent peptidů, které se zapojují do metabolismu, z nichž dva významně ovlivňují právě metabolismus sacharidů. Jedná se o glukagon, jež produkuje také buňky sliznice trávicího ústrojí, a inzulín. V pankreatu jsou čtyři typy buněk, z nichž dva typy jsou pro regulaci metabolismu sacharidů významné. Jde o buňky A produkující glukagon a buňky B, ty jsou nejčetnější a tvoří 60 – 70% buněk ostrůvků, produkující inzulín.

Inzulín je anabolický, znamená to, že zvyšuje ukládání glukózy do svalů a hlavně jater ve formě glykogenu, aktivuje také glykolýzu a blokuje enzymy, které regulují glukoneogenezi. Zvyšuje také počet GLUT-4 kanálů v tukové tkáni, kosterní svalovině a srdci. Nadměrný přísun sacharidů může převýšit jejich možné zásoby v podobě glykogenu, pokud se to stane, začne je v játrech glukóza přeměňovat na mastné kyseliny (ty jsou ve formě TAG – triacylglycerolu transportovány do zásob tukové tkáně).

Naproti tomu glukagon je katabolický, tedy uvolňuje glukózu ze zásob do krve. Udržuje normální glykémii v období mezi jídly a během zvýšené spotřeby glukózy a zajišťuje tak konstantní dodávky glukózy. Toho docílí glykogenolýzou v játrech a stimulací glukoneogeneze z laktátu a glycerolu. Oba hormony působí tedy přímo proti sobě, bývají vylučovány společně ve vzájemné vazbě. Nadměrná, ale i nízká, sekrece obou hormonů způsobují vážné zdravotní komplikace.

Ovšem v regulaci metabolismu sacharidů hrají významnou roli také další hormony, například kortizol a adrenalin. Kortizol indukuje regulační enzymy glukoneogeneze. Současně

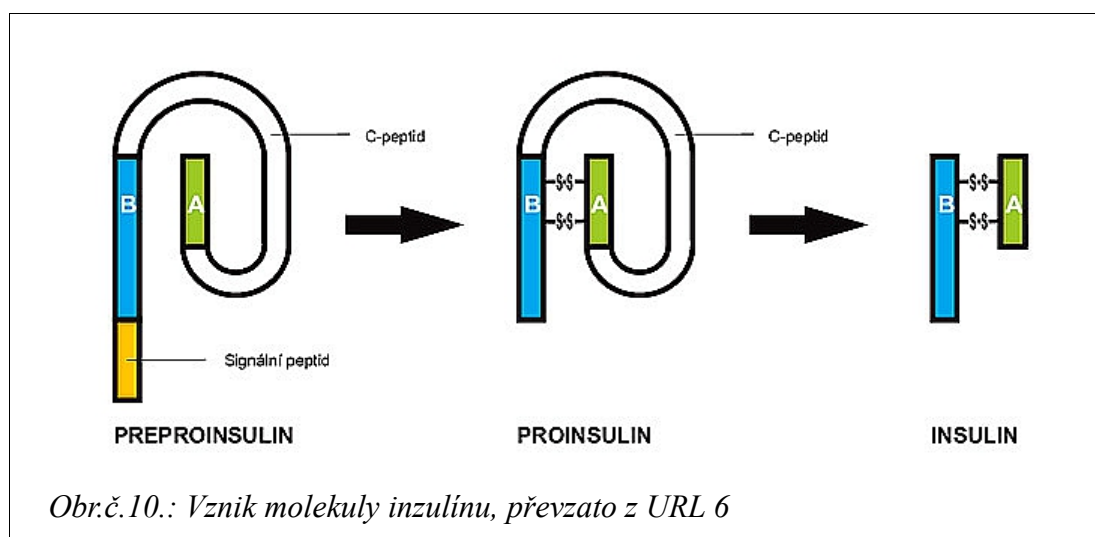
indukuje i několik enzymů, jejichž funkcí je degradace aminokyselin, čímž zajišťuje prekurzory pro glukoneogenezi. Adrenalin působí obdobným mechanismem jako glukagon. (Rokyta *et al.*, 2000)

7.2. Inzulín

Inzulín je polypeptid, složený ze dvou řetězců lišícím se v počtu aminokyselin (řetězec A má 21 aminokyselin, kdežto řetězec B 30) a řetězce jsou spojeny disulfidickými můstky. Ve složení aminokyselin inzulínu je mezi různými živočichy pouze nepatrný rozdíl, například vepřový inzulín se od lidského liší pouze v jednom aminokyselinovém zbytku.

7.2.1. Vznik inzulínu

Inzulín vzniká jako část většího prohormonu. Proinzulín vzniká odstraněním úvodní sekvence 23 aminokyselin z preproinzulinu. Proinzulín je složený ze dvou polypeptidových řetězců (A a B řetězce) jež jsou spojeny C-peptidem a disulfidickými můstky. Sám nemá žádnou fyziologickou funkci, kumuluje se v sekrečních granulech β buněk, kde se rozpadá na dvě části, inzulín (A a B řetězec) a C-peptid, přičemž inzulín již v podobě aktivní molekuly čeká na vnější stimulaci, aby mohl být vyloučen do krve. (Lang, 1999)



Inzulín se tvoří v endoplazmatickém retikulu pankreatických β buněk, odkud je transportován do Golgiho aparátu, kde se z něj stávají membránami ohraničená granula. Za pomoci mikrotubulů se granula pohybují k buněčné stěně, tam se pak spojí membrána granula s vlastní membránou buněčnou a inzulín je vytlačen ven z buňky exocytózou. Inzulín pak

přechází přes bazální membrány β buněk a přilehlé kapiláry do krevního oběhu.

7.2.2. Sekrece inzulínu

Sekrece inzulínu do krevního oběhu je přímo závislá na hodnotě glykémie. (Rhodes a White, 2002) Čím více glukózy v krvi, tím větší sekrece inzulínu. Glukóza z krve přechází do β -buněk pankreatu, kde je metabolizována na ATP. ATP aktivuje na ATP závislé receptory, které uzavřou draslíkové kanály, čímž dojde k depolarizaci. Napětově řízené vápníkové kanály se naopak otevírají a vápník proudí směrem do buňky. Zvýšená intracelulární koncentrace vápníku má za následek aktivaci na Ca^{2+} závislých proteinkináz a mikrotubulů a mikrofilament, které posouvají sekreční granula obsahující inzulín směrem k membráně. Pro přimknutí granul k membráně je jejich obsah vyprázdněn pomocí exocytózy. Dochází také k otevření draslíkových kanálů, čímž se buňka repolarizuje. Sekrece inzulínu se zastaví, až hodnota potenciálu v buňce dosáhne klidového stavu. Celková denní sekrece inzulínu u nediabetika je cca 20–40 IU. (Lang, 1999)

Inzulín je do krve vylučován průběžně celý den bez ohledu na příjem potravy. Tato kontinuální sekrece tvoří zhruba 50% celkového vyloučeného inzulínu. Zbýlých 50% je stimulováno příjmem potravy (Škrha *et al.*, 2009). Vyšší koncentrace glukózy v krvi podráždí regulační systém β -buněk mechanismem negativní zpětné vazby, to má za následek vyloučení inzulínu do krve. Inzulín putuje krevním oběhem a váže se na inzulínové receptory buněk. Jeho koncentrace v portální krvi je 2,5 – 3 krát vyšší než v krvi periferní, což je způsobeno vychytáváním inzulínu při primárním průchodu játry. Koncentrace v periferní krvi činí okolo 3 – 15 jednotek na 1 ml plazmy.

Sekrece inzulínu je ovlivňována různými faktory, mimo již zmiňované se spolupodílí arginin a leucin, které napodobují stimulovanou sekreci bez přítomnosti glukózy. Neustále diskutované jsou mastné kyseliny, jejichž stimulační účinky jsou prozatím teoretické (na úrovni zvýšené produkce glukózy).

U vzorku lidí nezatížených poruchou metabolismu sacharidů i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu bylo prokázáno zvýšení produkce glukózy (glukoneogeneze) při experimentálním zvýšení hladiny volných mastných kyselin. U zdravých jedinců ovšem díky jaterní autoregulaci dochází paralelně se zvýšením glukoneogeneze k potlačení glykogenolýzy a celková produkce glukózy v játrech se tak po stimulaci mastnými kyselinami nemění.

Porucha této autoregulace u pacientů s diabetes mellitus 2. typu vede ke zvýšení glykogenolýzy i glukoneogeneze současně a jaterní tkáň se tak stává zdrojem glukózy uvolňované do cirkulace. Tato zvýšená nálož glukózy ovšem přichází za situace, kdy svalové buňky díky paralelně vzniklé inzulínové rezistenci nejsou schopny glukózu dostatečně z cirkulace odklízet. Má-li být za těchto okolností udržena normální hladina glukózy v krvi, musí být zvýšena produkce inzulínu v pankreatických β -buňkách. (Yenush a White, 1997)

Nervově zvyšuje sekreci působení bloudivého nervu, které lze blokovat atropinem. Inhibiční účinek má naopak sympatikus. Velmi bohatou zásobu inhibitorů i stimulantů inzulínové produkce najdeme v řadách hormonů. Neurotransmitery spojené s parasympatickým působením mají logicky stimulační tendenci. Patří sem například acetylcholin (ACTH), GPR (gastrin releasing polypeptid) či vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP). Antagonisty pak jsou noradrenalin, růstový hormon (Van den Berghe et al., 2001), galanin či neuropeptid Y (NPY) jako neurotransmitery sympatiku. (Anděl, 2001)

7.2.3. Metabolismus inzulínu

Biologický poločas inzulínu v krevním oběhu lidí je asi 5 minut. Navázáním inzulínu na receptor se uvnitř buňky rozpoutá kaskáda reakcí. Nejprve dojde k otevření glukózového transportéru (GLUT4), pomocí něhož se glukóza dostane dovnitř buňky. Část přijaté glukózy se spotřebuje na energetický metabolismus a část se přemění na glykogen. Vychytáváním glukózy buňkami se snižuje její koncentrace v krvi, čímž je zákonitě inhibována produkce inzulínu. Je třeba poznamenat, že inzulínové receptory jsou v mnoha tkáních těla, nejen v těch tkáních, kde inzulín zvyšuje hladinu vychytávané glukózy z krve. Inzulín tak mohou metabolizovat téměř všechny tělní tkáně, ale 80% inzulínu je přesto degradováno v játrech a ledvinách.

7.2.4. Účinky inzulínu

Fyziologické účinky inzulínu jsou dalekosáhlé a komplexní. Běžně se tyto účinky dělí podle doby nástupu účinku na rychlé, které nastupují v řádech sekund, střední (minuty) a pozdní (hodiny). Nejznámější je hypoglykemizující účinek, ale jsou tu i další účinky na transport aminokyselin, na mnohé enzymy a růst (viz tabulka č. 1). Obecně inzulín stimuluje růst buněk. Výsledným účinkem inzulínu je ukládání cukrů, proteinů a tuků, proto se mu také někdy říká „hormon nadbytku“.

V játrech inzulín zvyšuje vychytávání glukózy z krve a podporuje tvorbu zásobního glykogenu tak, že zabrání výdeji glukózy a tím sníží potřebu glukoneogeneze. Dalším účinkem je blokáce ketogeneze, čímž zabraňuje vzniku ketoacidózy, vnitřního rozvratu metabolismu. Navíc inzulín v játrech zvyšuje proteosyntézu a také syntézu lipidů.

rychlé	střední	pozdní
Zvýšení transportu glukózy, aminokyselin a K ⁺ do buněk citlivých na inzulín	Stimulace proteosyntézy, inhibice degradace proteinů, aktivace glykolytických enzymů a glykogensyntázy, inhibice fosforylázy a glukoneogenetických enzymů	Zvýšení mRNA pro lipogenní a jiné enzymy

Tabulka č. 1: Účinky inzulínu podle rychlosti, upraveno podle (Ganong, 2005)

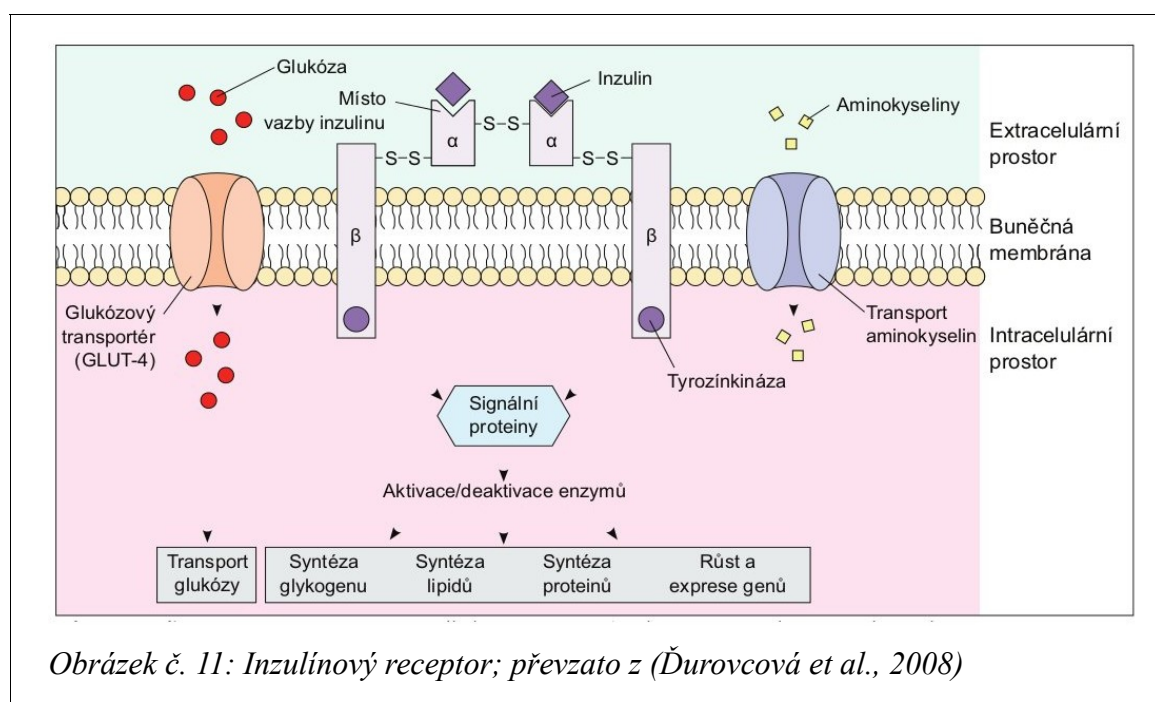
Ve svalch aktivuje transportér GLUT 4 a tím podporuje vychytávání glukózy, čímž se zvýší koncentrace glukózy ve svalu a nastupuje syntéza glykogenu. Zvýší se také vychytávání aminokyselin, ketonů a draselných iontů, další stimulační účinek má inzulín ve svalu na proteosyntézu v ribosomech. Opačně, tedy inhibičně působí inzulín na katabolismus proteinů a uvolňování glukoneogenetických aminokyselin.

V tukové tkáni inzulín stimuluje syntézu mastných kyselin a glycerolfosfátu, zvyšuje také ukládání triacylglycerolů a aktivuje lipoproteinlipázu, přučemž to vše vede ke zvýšené tvorbě a ukládání tuků. A protože je to také tkáň citlivá na glukózu, inzulín proto zvyšuje vstup glukózy a draselných iontů do buněk. (Ganong, 2005)

7.2.5. Inzulínové receptory

K tomu, aby mohlo dojít k potřebným účinkům inzulínu v cílových oblastech, je zapotřebí receptorů na plazmatických membránách buněk. Takovou reakci zajišťuje specifický inzulínový receptor. Počet receptorů v jednotlivých tkáních se liší a přímo souvisí s aktivitou vazby. Vazebná schopnost receptorů je v průběhu dne variabilní a to nejen v závislosti na příjmu potravy, ale je ovlivněna také výší fyzické aktivity.

Strukturálně se jedná o tetramerní glykoprotein se dvěma podjednotkami (alfa a beta) s extracelulární kovalentní vazbou na buněčnou membránu. Přenos informace probíhá navázáním inzulinu na alfa podjednotku. Beta podjednotka má část nejen extracelulární, ale také intracelulární, která je strukturně tvořena tyrozinovou kinázou. Při vazbě inzulinu na alfa podjednotku je aktivována proteinkináza, ta svou aktivitou spouští sérii fosforylačně – defosforylačních reakcí, které řetězovitě vytváří signalizační kaskádu, vedoucí k realizaci



vlastních výkonných mechanismů účinku inzulinu. Jedná se o vybuzení transportérů glukózy a intercelulárních enzymů. Kaskáda reakcí plynule přechází z receptorového účinku na pochody intracelulární, ty představují vlastní metabolické působení inzulinu.

7.2.6. Intracelulární inzulinová kaskáda

Konformační změny molekuly inzulinového receptoru (IR), vyvolané navázáním ligandu (inzulinu), vedou k aktivaci tyrozinkinázové domény intracytoplazmatické části β -podjednotky receptoru. To vede k autofosforylaci tyrozinových zbytků na několika místech β -podjednotky IR s další aktivací její tyrozinkinázy a fosforylací intermediárních proteinů inzulinové signalizace, jako jsou substráty inzulinového receptoru (IRS) a Shc proteiny (Src Homologous and Collagen like proteiny; Src – onkogen s názvem odvozeným od v-src – viral sarcoma) (Ďurovcová et al., 2008). Dle současných poznatků obsahuje skupina IRS proteinů u savců 4 členy, a to IRS-1 a IRS-2, které jsou nejprozkoumanější a exprimované téměř ve

všech tkáních, IRS-3, který je přítomen pouze v tukové tkáni a β -buňkách pankreatu, a IRS-4, který je exprimovaný v thymu, mozku a ledvinách. Substráty inzulínového receptoru, Src proteiny a IR s fosforylovanými tyrozinovými zbytky na sebe váží několik proteinů obsahujících Src homologní (SH2) doménu, které zprostředkují další přenos signálů v buňce. Jedním z SH2 doménu obsahujících proteinů je fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K). Tento enzym se skládá ze 2 podjednotek – regulační p85 a katalytické p110: navázáním p85 podjednotky na fosforylované IRS proteiny dochází k aktivaci enzymu. PI3K je enzym nezbytný ke spuštění téměř všech inzulínem zprostředkovaných procesů včetně stimulace glukózového transportu, fosforylace glykogensyntázy a inhibice jaterní glukoneogeneze (Rincon *et al.*, 2007 a Karlsson *et al.*, 2007). Lipidové produkty aktivace PI3K (PIP2 a PIP3- tedy fosfatidylinositol-4,5-bifosfát a fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát) zabezpečují fosforylaci protein kinázy B (Akt) PD-1kinázou. PIP3 aktivuje také mTOR C2, což je další aktivační kináza proteinkinázy B, a atypický protein kinázy C. Akt je tedy další důležitý protein, který je začleněn do procesu inzulínem stimulovaného vychytávání glukózy a který mimo jiné aktivuje glykogensyntázu. (Dominici *et al.*, 1999 a Dominici a Turyn, 2002)

Model regulace AS160 naznačuje, že AS160 v bazálním nefosforylovaném stavu funguje jako brzda zpomalující translokaci GLUT 4. Ovšem po fosforylaci pomocí Akt se Rab-GTPáza aktivovaná doména proteinu AS160 inaktivuje, což umožní aktivaci jedné nebo více Rab molekul.* Jako reakce na stimulaci inzulínem je AS160 fosforylována na pěti ze šesti substrátových ploch (Sano *et al.*, 2003). Bez ohledu na úlohu AS160 ve cvičením podmíněném vstřebávání glukózy je zajímavé si povšimnout, že mírná svalová zátěž indukuje časově závislý účinek na fosforylaci AS160 ve svalu. (viz obrázek číslo 11)

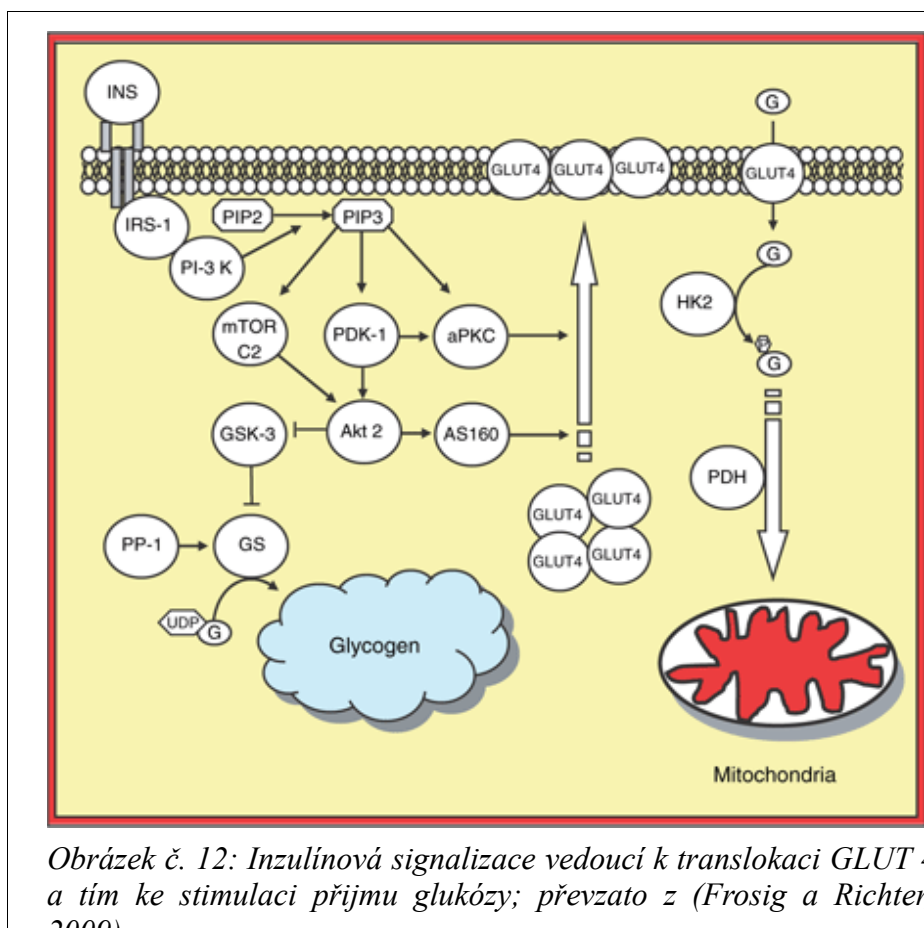
7.2.7. Translokace GLUT4

Při objasňování intracelulárních mechanismů vedoucích ke zlepšení inzulínem stimulované translokace GLUT 4 mohou být zapojené dvě hlavní místa regulace. V prvním případě cvičení stimuluje inzulínovou signální kaskádu, ve druhém případě, jde o interakci cvičení s translokačním mechanismem GLUT 4, což vede k možnosti přenést větší množství

* Rab molekuly patří do skupiny Ras monomerních G proteinů. U člověka bylo identifikováno přibližně 70 typů Rab. RabGTPázy regulují mnoho kroků membránového provozu, včetně tvorby váčků, jejich pohybu podél aktinových a tubulinových sítí a membránové fúze (Zerial a McBride, 2001). Tyto proteiny tvoří cestu, přes kterou jsou bílkoviny povrchu buněk přenášeny z Golgiho aparátu na plazmatickou membránu. (Park *et al.*, 2011)

GLUT 4 na membránu při zachování intenzity inzulínového signálu. Na obrázku číslo 11 je zobrazena inzulínová signalizace vstřebávání glukózy v kosterním svalu.

Celkový proces přenosu GLUT4 na membránu se skládá z vygenerování specializovaných váčků obsahujících GLUT4 z endozomálního systému, pohybu těchto vezikulů z perinukleární oblasti k plazmatické membráně a konečně fúze vezikulů s membránou. (Zeigerer *et al.*, 2002)



Obrázek č. 12: Inzulínová signalizace vedoucí k translokaci GLUT 4 a tím ke stimulaci příjmu glukózy; převzato z (Frosig a Richter, 2000)

7.2.8. Ovlivnění účinků inzulínové stimulace

Jak již bylo řečeno, inzulín působí řadou kroků ke zvýšení příjmu a ukládání živin v mnoha tkáních. V kosterním svalstvu dochází k lepším výsledkům, pokud před působením inzulínu došlo ke svalovým kontrakcím (ty svaly, u nichž klesla hladina glykogenu) (Dominici *et al.*, 1999 a Zorzano *et al.*, 1985). Na buněčné úrovni se tento příznivý účinek předchozího cvičení projeví jako zvýšená inzulínová signalizace vedoucí k transkripci GLUT4 a jeho přenosu na membránu (Hansen *et al.*, 1998). Inzulín také zvyšuje aktivitu

glykogensyntázy (GS) (Richter *et al.*, 1984 a Wojtaszewski *et al.*, 2000), na níž závisí rychlost syntézy glykogenu. Z toho vyplývá, že cvičení se stává silným podnětem působícím proti inzulínové rezistenci. (Richter *et al.*, 1984)

7.2.9. Inzulínová rezistence

Inzulínovou rezistenci lze definovat jako soubor metabolických abnormalit a klinických příznaků, provázených sníženou citlivostí tkání na účinek inzulínu. Yalowová a Berson (1960) definovali inzulínovou rezistenci jako „stav buňky, tkáně, orgánu nebo organismu, při kterém je k vyvolání kvantitativně normální odpovědi zapotřebí většího než obvyklého množství inzulínu.

7.2.10. Mozek a inzulínová rezistence

Mozek dlouhou dobu nebyl počítán mezi orgány citlivé na působení inzulínu. Později však bylo zjištěno, že v řadě oblastí centrální nervové soustavy (CNS) lze prokázat inzulín i inzulínové receptory. Inzulín se do mozku dostává přes hematoencefalickou bariéru po vazbě na saturabilní receptorový systém. Inzulín však může být zřejmě syntetizován také v mozku (Devaskar *et al.*, 1994). Inzulínové receptory byly identifikovány v hypotalamu, hipokampu, amygdale, v plexus choriodeus i v dalších strukturách (Havránková *et al.*, 1978 a Unger *et al.*, 1991). Inzulín se v mozku účastní regulace energetické bilance organismu (Gerozissis, 2003) přičemž zde hraje úlohu také interakce inzulínu s dalšími faktory, jako např. leptin a serotonin (Gerozissis, 2004). Inzulín reguluje v mozku (za spolupůsobení dalších neuropeptidů) také reprodukční a kognitivní funkce (Schwartz *et al.*, 2000).

Inzulín v mozku, podobně jako v periferních tkáních, po vazbě na receptory stimuluje jejich autofosforylaci a aktivuje signální kaskádu. Je aktivována regulační subjednotka p85 fosfatidyl-inositol-3-kinázy (PI3K) s následnou fosforylací fosfatidyl-inositol-4,5-bisfosfátu (PIP₂) na fosfatidyl-inositol-3, 4,5-trisfosfát (PIP₃). K PIP₃ se váže protein kináza B/AKT a fosfoinositid-dependentní proteinkináza 1 (PDK1). Fosforylovaná PKB vstupuje do buněčného jádra, kde inaktivuje transkripční faktor forkhead box protein O1 (FoxO1) (Ryan *et al.*, 2003).

Spolu s hormonem leptinem se inzulín podílí na snížení příjmu potravy. Leptin využívá stejně jako inzulín signální cestu IRS a PI3K (Niswender *et al.*, 2003). Příjem potravy moduluje také neuropřenašeč serotonin (5-hydroxy tryptamin), jehož aktivita koreluje

s inzulínovou senzitivitou (Horáček *et al.*, 1999). Inzulín zvyšuje transport tryptofanu (prekurzoru serotoninu) do mozku (Malone *et al.*, 1993) a serotonin zase zvyšuje citlivost k inzulínu.

Inzulín v mozku inhibuje aktivaci neuronů, inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu v mozku, ovlivňuje koncentrace neuropřenašečů (jako noradrenalin nebo acetylcholin), koncentraci mRNA noradrenalinových a dopaminových transportérů v neuronech, moduluje obrat katecholaminů v hypotalamu, stimuluje syntézu fosfoinositolu v hipokampu a podporuje růst neuronů a tvorbu synapsí (Watson a Craft, 2006). Inzulín ovlivňuje mechanismy učení a paměti zvýšením exprese NMDA (N-methyl-D-aspartátových) receptorů s ovlivněním dlouhodobé potenciace (long-term potentiation, LTP) (Skeberdis *et al.*, 2001).

V posledních letech jsou prokazovány asociace mezi poruchami glukózové homeostázy, zejména Diabetes Mellitus 2. typu (DM2), a neurodegenerativními onemocněními. U nemocných DM2 se zjišťují poruchy paměťových funkcí (Elias *et al.*, 1997). U osob s chronickou hyperinzulinémií byla i v případě normální hladiny glykémie porušena slovní paměť (Vanhanen *et al.*, 1998). Proto je v dnešní době věnována velká pozornost souvislostem mezi hyperinzulinémií, inzulínovou rezistencí a patofyziologií Alzheimerovy nemoci, ale i dalších neuropsychiatrických onemocnění. V současné době je prokázána souvislost inzulínové rezistence popřípadě přímo DM2 s některými neuropsychiatrickými chorobami, jako například se schizofrenií, bipolární afektivní poruchou, Huntingtonovou chorobou nebo Parkinsonovou chorobou (Zeman *et al.*, 2010).

7.3. Glukagon

Glukagon je lineární polypeptid tvořený řetězcem 29 aminokyselin. Podle dostupných informací jsou všechny savčí glukagony strukturně identické. Glukagon je produkován A buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní z preproglukagonu a v těchto buňkách je také uložen v sekrečních granulech. Lidský preproglukagon je polypeptid o 179 aminokyselinách, který je prekurzorem glukagonu a glycentinu (polypeptid s 37 aminokyselinami, který vykazuje podobnou aktivitu jako glukagon, je to prakticky molekula glukagonu na obou koncích rozšířená o další aminokyseliny). Preproglukagon je vytvářen také L buňkami střeva a hypotalamem. V L buňkách se zpracovává primárně na glycentin a glukagonu podobné polypeptidy 1 a 2 (GLP-1 a GLP-2). Glycentin má jistou glukagonovou

aktivitu, GLP-1 a GLP-2 samy žádnou fyziologickou aktivitu nemají, ale zkrácením GLP-1 o 7 AMK vznikne GLP-1(7-36), který silně stimuluje sekreci inzulínu a také zvyšuje utilizaci glukózy. (Slouková *et al.*, 2009 a Zamrazil, 1999)

7.3.1. Působení glukagonu

Glukagon působí glykogenolyticky, glukoneogeneticky, lipolyticky a ketogenně. V játrech aktivuje adenylát-cyklázu a zvyšuje intracelulární koncentraci cAMP. To přes proteinkinázu A vede k aktivaci fosforylázy a tak ke zvýšení rozpadu glykogenu a k vzestupu glykémie. Glukagon však současně působí na další glukagonové receptory v týchž jaterních buňkách a aktivuje fosfolipázu C. Následné zvýšení koncentrace cytoplazmatického Ca^{2+} také stimuluje glykogenolýzu. Proteinkináza A také snižuje metabolismus glukóza-6-fosfátu inhibicí konverze fosfoenolpyruvátu na pyruvát. Snižuje též koncentraci fruktóza-2,6-difosfátu a tím se inhibuje konverze fruktóza-6-fosfátu na fruktóza-1,6-difosfát. Následná tvorba glukóza-6-fosfátu vede k zvýšenému uvolňování glukózy. Glukagon nevyvolá glykogenolýzu ve svalech. V játrech zvyšuje glukoneogenezi z dostupných aminokyselin a zvyšuje metabolismus. Zvyšuje produkci ketolátek v játrech tím, že snižuje malonyl-CoA. Jeho lipolytická aktivita dále vede ke zvýšení ketogeneze. (Quesada *et al.*, 2008; Zamrazil, 1999)

7.3.2. Metabolismus glukagonu

Glukagon má v cirkulaci poločas 3–10 min. Je degradován v mnoha tkáních, ale hlavně v játrech. Protože probíhá sekrece glukagonu do portální žíly a prochází játry ještě dříve, než se dostane do periferní cirkulace, jsou jeho hladiny v periferní krvi poměrně nízké. Vzestup hladiny glukagonu v periferní krvi po stimulačních podnětech je markantní u nemocných s jaterní cirhózou. To patrně proto, že je porušena jaterní degradace glukagonu. (Zamrazil, 1999)

7.3.3. Regulace sekrece glukagonu

Sekrece glukagonu se zvyšuje při hypoglykémii a snižuje po vzestupu hladiny krevní glukózy. Sekrece glukagonu se také zvyšuje po stimulaci sympatické inervace pankreatu a tento účinek sympatiku je zprostředkováván β -adrenergními receptory a cyklickým AMP. Zdá se, že buňky A jsou podobné buňkám B v tom, že stimulace β -adrenergních receptorů zvyšuje a stimulace α -adrenergních receptorů inhibuje jejich sekreci. Pokrm bohatý na bílkoviny nebo

infúze různých aminokyselin také zvyšují sekreci glukagonu. Je zřejmé, že v tomto směru jsou zejména účinné glukogenní aminokyseliny, jelikož ty jsou v játrech pod vlivem glukagonu přeměňovány na glukózu.

Zvýšení sekrece glukagonu po proteinovém jídle má rovněž fyziologický význam, jelikož aminokyseliny stimulují sekreci inzulínu a současná sekrece glukagonu brání vzniku hypoglykémie, přičemž inzulín podporuje ukládání absorbovaných sacharidů a lipidů. Sekrece glukagonu se zvyšuje při hladovění. Dosahuje vrcholu třetího dne hladovění, v době maximální glukoneogeneze. Poté plazmatická hladina glukagonu klesá. (Qesada *et al.*, 2008)

7.4. Inzulín a glukagon

Jak jsem již uvedla výše, inzulín je glykogenní, antiglukoneogenetický, antilipolytický a antiketogenní. To znamená, že podporuje skladování resorbovaných živin a je tedy "hormonem skladování energie". Glukagon je naproti tomu glykogenolytický, glukoneogenetický, lipolytický a ketogenní. Tudíž mobilizuje zásoby energie, a je tedy "hormonem uvolňování energie". Protože mají striktně protichůdné účinky, musí se v každé situaci brát v úvahu vzájemná krevní koncentrace obou hormonů.

8. Transport glukózy do buňky

Glukóza vstupuje do buněk facilitovanou difúzí nebo sekundárním aktivním transportem se sodnými ionty ve střevech a v ledvinách. V některých tkáních, například ve svalech a v tuku, usnadňuje vstup glukózy do buněk inzulín tím, že zvyšuje počet glukózových transportérů v buněčných membránách. (Ganong, 2005)

8.1. Facilitovaná difúze

O transport glukózy do buňky facilitovanou difúzí se starají glukózové transportéry, které označujeme jako GLUT1 – GLUT7. Strukturně se jedná o polypeptidové řetězce o zhruba 500 aminokyselinách, z nichž každý má přes membránu 12 helixů. Transport probíhá termodynamickým spádem. Jednotlivé transportéry se liší hlavně výskytem. Zatímco GLUT1 najdeme ve všech živočišných buňkách, GLUT2 je pouze v játrech, ledvinách a B buňkách pankreatu. Díky tomuto umístění má GLUT2 specifické funkce, v játrech a ledvinách odstraňuje přebytek glukózy z krve a v pankreatu reguluje hladinu inzulínu. GLUT3 bychom našli ve všech buňkách savců, GLUT4 ve svalových buňkách a v tuku, kde po stimulaci inzulínem vychytává glukózu, a GLUT5 v tenkém střevě a spermiích, kde slouží převážně k transportu fruktózy. GLUT6 je pouze pseudogen bez známé funkce a GLUT7 slouží jako transportér glukóza-6-fosfátu v endoplazmatickém retikulu v játrech.

8.2. Sekundární aktivní transport

Glukózové transportéry pro sekundární aktivní transport označujeme jako SGLT-1 a SGLT-2. Tyto transportéry jsou závislé na sodíkových iontech a zajišťují transport glukózy ze střeva a renálních tubulů, a stejně jako GLUT1-7 mají 12 transmembránových domén. Oba tyto transportéry mají stejnou funkci a tou je resorpce glukózy, v případě SGLT-1 ze střeva i ledvin, kdežto SGLT-2 bychom našli pouze v ledvinách. (Vácha, 2004)

9. Poruchy metabolismu sacharidů

Vrozené poruchy metabolismu jsou velmi vzácné. Doba jejich projevení závisí na závažnosti poruchy. Mohou se projevit okamžitě po narození závažnými symptomy nebo metabolickým rozvratem, popřípadě kdykoli v průběhu dětství nebo ještě později. Poruchy metabolismu sacharidů mimo diabetes bývají obvykle geneticky podmíněná metabolická onemocnění, nejčastěji způsobená nedostatkem enzymů případně specifických transportérů. Vedou obvykle k poruše dané metabolické dráhy či k selektivní poruše příjmu sacharidů.

9.1. Enzymatické poruchy

9.1.1. Pyruvátkinázový deficit

Deficit pyruvátkinázy je nejběžnější enzymový nedostatek a vede k dědičné hemolytické anémii. Tato porucha je celosvětově rozšířená a bývá charakterizována celoživotní chronickou hemolýzou různého rozsahu. Hemolýza je předčasný rozpad erytrocytů na základě poruchy cytoplazmatické membrány červených krvinek. V důsledku toho dochází ke snížení koncentrace hemoglobinu v krvi. Existují čtyři základní příčiny hemolýzy, osmotická, fyzikální, imunologická a chemická. Vadná katalýza pyruvátkinázy (PK) u postižených erytrocytů obecně vede ke zvýšení koncentrace 2,3-difosfoglycerátu (2,3-DPG) a poklesu hladiny ATP ve srovnání s buňkami stejného stáří.

PK je kódován dvěma geny, genový symbol pro PK lokus kódovaný L a R izoenzymy (PKLR) a genový symbol pro PK lokus kódovaný svalovými izoenzymy (PKM). PKLR produkují játra a červené krvinky, PKM pak najdeme ve svalech, v bílých krvinkách a v některých dalších tkáních. K enzymové deficienci erytrocytů dochází mutací genu PKLR. (URL 9)

9.1.2. Deficit glukóza-fosfát izomerázy

Další často frekventovanou poruchou je nedostatek glukózafosfátizomerázy (GPI). Pokud všem tkáním snížíme produkci GPI, klinické projevy budou převážně omezeny na chronickou hemolýzu, ojediněle může dojít k mentální retardaci nebo myopatii. (Kugler a Lakomek, 2000)

9.1.3. Deficit fruktóza-1,6-bisfosfatázy

Deficit fruktóza-1,6-bisfosfatázy je dědičná porucha metabolismu fruktózy. Příčinou této nemoci je defekt fruktóza-bisfosfatázy, enzymu, jež v glukoneogenezi hydrolyzuje vazbu esteru v reakci: D-fruktóza-1,6-bisfosfát + H₂O → D-fruktóza-6-fosfát + fosfát. Zdrojem tohoto enzymu jsou plíce, játra, ledviny a tuková tkáň. (URL 7)

Fruktóza-1,6-bisfosfatáza je tedy důležitý enzym glukoneogeneze a proto při jeho nedostatku dochází k jejímu narušení. Při tomto onemocnění, které se objevuje u dětí hned po narození, dochází k hyperventilaci, hypoglykémii a laktátové acidóze. Projevuje se jako horečnaté onemocnění a může vést až ke vzniku intolerance fruktózy. (Nečas, 2006 a Perriott *et al.*, 2001)

9.2. Glykogenózy

Glykogenózy (glycogen storage disease, GSD) jsou dědičné metabolické poruchy s deficitem aktivity některého z enzymů nebo transportních proteinů, které mají za následek buď abnormální strukturu glykogenu, nebo jeho abnormální obsah v tkáních. Jsou to heterogenní poruchy metabolismu glykogenu, u kterých je porušena jeho degradace, vzácněji syntéza. Dědičnost většiny typů GSD je autosomálně recesivní (vázána na kombinaci genů obou rodičů) (Hoffmann *et al.*, 2006). Hlavní příčinou těchto onemocnění je nedostatečná (nebo nulová) syntéza funkčních proteinů (tedy enzymů a transportérů), které se účastní glykogenolýzy nebo glykogeneze. Podle toho, o který enzym se jedná, rozlišujeme devět různých typů glykogenóz, které se vzájemně liší klinickým průběhem i biochemickým nálezem. Nejčastěji bývá postižen metabolismus jaterní a svalové tkáně, v některých případech je postižení generalizované. (Tasker *et al.*, 2008)

Pro glykogenózy s dominantním jaterním postižením je typická hypoglykémie po relativně krátkém období hladovění. U některých typů bývá rovněž laktátová acidóza a hyperlipidémie. Pro svalové glykogenózy je charakteristická svalová slabost a často se rozvíjí myopatie. Nedostatek glukózy vede k zvýšenému využití jiných energetických zdrojů. (Kaňková, 2005; Nečas, 2006)

9.2.1. Glykogenóza typu Ia (von Gierkova choroba)

Je způsobena poruchou aktivity glukóza-6-fosfatázy v játrech a ledvinách. Dědičnost

onemocnění je autosomálně recesivní. Klinické příznaky začínají v kojeneckém věku progredující hepatomegalií a hypoglykemickými křečemi nalačno. Zpomaluje se růst a puberta se opoždí. V dospělosti se mohou objevit xantomy, porucha renálních funkcí s hypertenzí nebo příznaky dny. V kojeneckém a batolecím věku se projevuje jako hypoglykémie nalačno, obvyklá je doprovodná hyperlipidémie a hyperlaktacidémie, která inhibuje vylučování kyseliny močové a přispívá k hyperurikémii. V moči je zvýšené množství kyseliny mléčné a kyseliny 2-oxoglutarové. (Nevoral *et al.*, 2003)

9.2.2. Glykogenóza Ib typu

Je způsobena poruchou transportu glukóza-6-fosfátu. Klinické příznaky jsou podobné jako u GSD Ia, ale častá je aftózní stomatitida (recidivující výsev vřidků a erozí v ústní dutině) v důsledku neutropenie (pokles absolutního počtu neutrofilů) a ulcerózní postižení střevního epitelu (chronické onemocnění střevní sliznice, projevuje se vředy na povrchu sliznice). (Nevoral *et al.*, 2003)

9.2.3. Glykogenóza II typu (Pompeho choroba)

Nejvýznamnější glykogenózou je Pompeho choroba, což je autosomálně recesivní dědičné onemocnění, které způsobuje mutace genu pro lysosomální kyselou α -1,4-glukosidázu. Následkem deficitu popřípadě nedostatečné aktivity enzymu dochází k akumulaci lysosomálního glykogenu v mnoha tkáních, hlavně pak v kosterním svalstvu a v myokardu kojenců, v menší míře pak v endotelu cévního systému, v játrech a ledvinách. (Slouková *et al.*, 2009)

9.2.4. Glykogenóza III typu (Coriho nebo Forbesova choroba)

U glykogenózy typu IIIa jsou postižena játra, kosterní svaly a myokard. U méně častého typu IIIb je pouze jaterní postižení s výraznou hepatomegalií (zvětšení jater). Projevují se hypoglykemií nalačno, zvýšenou aktivitou transamináz a někdy mírnou laktátovou acidózou. Kardiomyopatie u typu III někdy vede k neprůchodnosti cév pro tok krve a srdečnímu selhání. K podezření na tuto chorobu vede nález zvýšeného obsahu glykogenu v erythrocytech.(URL 10)

9.2.5. Glykogenóza IV typu (Andersenova choroba)

Obvyklá forma GSD IV se projevuje jako hepatomegalie a cirhóza, často bývají postiženy i svaly. Deficit aktivity větvičího enzymu vede k akumulaci amylopektinu-podobného glykogenu, který vyvolává zánětlivou odpověď. Závažně postižení pacienti, kteří jsou vzácní, mohou mít v kojeneckém věku postižení srdce s dilatací. Děti se po narození jeví jako zdravé. Prvním příznakem je neprospívání. Zpomaluje se růst a mentální vývoj. (Boiteux a Hess, 1981; URL 10)

9.2.6. Glykogenóza V typu (McArdlerova choroba)

McArdlerova choroba je způsobena poruchou aktivity svalové fosforylázy. Dochází ke kumulaci glykogenu ve svalech, který se nemůže štěpit a to má za následek nedostatek energetického substrátu po svalovou kontrakci. Onemocnění se projevuje zvýšenou únavou při fyzické zátěži. Zajímavé je, že GSD typu V se může projevit až ve stáří. Fyzická zkouška postižených touto chorobou je normální. Obvyklé jsou bolestivé svalové křeče po cvičení. Aktivita jaterní fosforylázy je normální, takže se nevyskytuje hypoglykémie. Svalová biopsie obvykle ukáže zvýšené koncentrace glykogenu a nedostatek fosforylázy. Fyzicky náročné cvičení může způsobit selhání svalů a vyplavení myoglobinu do moči. Velké množství myoglobinu v ledvinách se navíc může srazit a způsobit tak ledvinové selhání. (Nevoral *et al.*, 2003; URL 10)

9.2.7. Glykogenóza VI typu (Hersova porucha)

Deficit jaterní fosforylázy má za následek hromadění glykogenu v játrech a to vede k jejich zvětšení. Absolutní nedostatek tohoto enzymu by byl pravděpodobně neslučitelný se životem, takže lze předpokládat, že pacienti s tímto typem glykogenózy mají ve skutečnosti jen částečný nedostatek enzymu. Někdy se může vyskytnout také extrémní zvětšení jater, růstová retardace a mírná hypoglykémie. (URL 10)

9.2.8. Glykogenóza VII typu (Taruiho choroba)

Pacienti s tímto typem GSD mají nedostatečné množství fosfofruktokinázy ve svalové tkáni. Porucha se projevuje podobně jako glykogenóza typu V, rozdíl je v tom, že bolest při cvičení se objevuje již v dětství a symptomy jsou o něco vážnější. Taruiho choroba se prokáže svalovou biopsií a doprovodně se může objevit také hemolytická anémie. (URL 10)

9.2.9. Glykogenóza IX typu

Je způsobena poruchou aktivity jaterní fosforylázy b-kinázy. Klinické příznaky jsou podobné jako u GSD typu VI. Nejběžnějšími symptomy jsou zvětšená játra, růstové opoždění, mírné zpoždění v motorickém vývoji a zvýšená hladina krevních lipidů. (Nevoral *et al.*, 2003)

9.3. Maligní hypertermie

Maligní hypertermie je onemocnění tzv. substrátových cyklů. Substrátový cyklus je souhrnný název pro dvojici reakcí jako je fosforylace fruktóza-6-fosfátu na fruktóza-1,6-bisfosfát a jeho hydrolyza zpět. Obvykle neprobíhají obě reakce současně, přesto často dochází současně k oběma reakcím, jedná se o nedokonalost těchto dvou reakcí a dojde tak k jejich zacyklení. Maligní hypertermie je tedy ztráta kontroly nad substrátovým cyklem, oba procesy probíhají současně a zároveň generují teplo. (Siard *et al.*, 2003)

9.4. Hypoglykémie

Hypoglykémie je choroba, při které má postižený nižší obsah glukózy v krvi než 3,3 mmol/l, za závažnou hypoglykémii považujeme hladinu glukózy pod 2,5 mmol/l (Palardy *et al.*, 1989). Tato hodnota platí jak pro dospělé, tak i pro děti, pouze u novorozenců je limit 1,7 mmol/l. Největším nebezpečím této nemoci je nedostatečné energetické zásobení mozku glukózou, neboť zásoba glukózy v mozku je jen velmi nízká. Ke vzniku hypoglykémie vede například snížený obsah sacharidů ve stravě, zvýšená utilizace glukózy mimojaterní tkání nebo také nadměrná tělesná námaha. Obecně ale můžeme říct, že existuje velmi mnoho příčin vzniku. (Rogoff, 1985)

Klinické příznaky hypoglykémie jsou dvojí. Nedostatečné energetické zásobení mozku se projevuje jako pocit hladu, bolest hlavy, usínání, zmatenost, halucinace, křeče až kóma. Druhá skupina příznaků pramení z aktivace adrenergního nervstva a zvýšení sekrece katecholaminů, projevuje se jako pocit úzkosti, chvěním a zvýšeným pocením. (Mayer a Bates, 1952)

Vznik hypoglykémie je možné rozdělit na dvě skupiny a podle tohoto rozdělení pak můžeme členit i samotné typy nemoci. Prvním způsobem vzniku je nedostatečný přívod glukózy do krve, druhou variantou je pak příliš rychlé vychytávání glukózy z krevního oběhu. Praktičtější je však rozdělení hypoglykémie na následující typy (Masopust a Průša, 2004).

Jako příklad uvedu hypoglykémii při lačnění, která lze také rozdělit na několik různých typů. Například těhotenská hypoglykémie, ketózová hypoglykémie kojenců a těžká podvýživa, tyto jsou způsobené nedostatkem prekurzorů glukózy. Hypoglykémii mohou také způsobit glykogenózy, konkrétně typ I, VII a IX, a defekt enzymů glukoneogenetického metabolismu.

Dalším významným typem je hypoglykémie postprandiální (objevující se po jídle), která je častá u pacientů s gastrektomií, gastrojejunostomií a dále pak u pacientů v časně fázi diabetes mellitus. Také deficit fruktóza-1-fosfátaldolázy a fruktóza-1,6-bisfosfátaldolázy může způsobovat tzv. fruktózou indukovanou hypoglykémii. Další postprandiální typ je reaktivní hypoglykémie. Jedná se o klinický syndrom, který je projevuje známkami ze strany autonomního nervstva slabostí, třesem, studeným potem, nauzeou atd., je doprovázený hladinou glukózy nižší než 2,5 mmol/l a je běžný v průběhu dne. Nejedná se však o hypoglykémii vznikající z hladu, jde o benigní stav, který je možné chápat jako fyziologickou situaci organismu. (Anderson *et al.*, 1997)

Hypoglykémii je možné vyvolat užitím některých léků, nebo jiných chemických produktů, například inzulinem, perorálními antidiabetiky, saliciláty, ale také alkoholem, jehož vlastností je, že inhibuje glukoneogenezi.

9.5. Hyperglykémie

Toto onemocnění je způsobeno zvýšenou hladinou krevní glukózy nad normu. Jak jsem uvedla již na začátku své práce, normální hladina glukózy ve venózní krvi nalačno je 3,9-6,1 mmol/l, u diabetiků je pak tato hodnota vyšší, ale obecně je hodnota nad 7,8 mmol/l považována jako neuspokojivá hladina glykémie. (Rybka *et al.*, 2007)

Příčin může být opět několik, obvyklá je nedostatečná aplikace inzulinu (u diabetiků), přejedení nebo působení stresových hormonů, přičemž stresová hyperglykémie vzniká jako následek zvýšení sekrece glukokortikoidů, katecholaminů, glukagonu a růstového hormonu (Falciglia *et al.*, 2009 a Farrokhi *et al.*, 2011). Dalšími příčinami mohou být horečnatá onemocnění nebo právě vznik diabetu. U kriticky nemocných je hyperglykémie vyvolána především stresovou situací, která je spojena se závažnými akutními onemocněními, jako jsou akutní infarkt myokardu, akutní cévní mozková příhoda, septický stav a další.

Nejčastějšími projevy hyperglykémie jsou častá žízeň, sucho v ústech a s tím spojené nadměrné močení. Někteří postižení cítí návaly hladu, nebo dokonce vidí rozostřeně. Při

zrychleném vylučování moči z těla ledviny nestíhají dostatečně filtrovat moč, proto se v moči spolu s vodou objevují také minerální látky. Dlouhotrvající hyperglykémie může způsobit narušení různých tělesných struktur, které mají za následek vznik chronických komplikací diabetu (diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie, diabetická makroangiopatie a syndrom diabetické nohy). Toxicita hyperglykémie se tedy projeví především v orgánech, ve kterých je transport glukózy nezávislý na inzulínu – nervové tkáni, v endoteliálních a imunitních buňkách, hepatocytech, buňkách renálních tubulů, beta-buňkách ve slinivce břišní a enterocytech. (Vanhorebeek *et al.*, 2005)

Hyperglykémii lze upravit do normy individuální dávkou inzulínu (při vyšších hodnotách, nad 17 mmol/l), popřípadě zvýšenou fyzickou aktivitou (např. i v kombinaci s dávkou inzulínu – opět závisí na hodnotě glykémie). Při opravdu vysokých hodnotách glykémie lékaři silně nedoporučují aktivně sportovat z důvodu zvýšené pravděpodobnosti vzniku diabetické ketoacidózy. Cílem léčby je snaha o co nejmenší kolísání hodnot glykémie (zamezení přechodu z hyperglykémie do hypoglykémie). (Van den Berghe *et al.*, 2001)

9.6. Diabetes mellitus

9.6.1. Definice diabetes mellitus

Podle klasifikační definice je diabetes mellitus chronické onemocnění, které vzniká na základě genetické predispozice a přítomnosti určitých faktorů zevního prostředí (virové infekce, chemické látky, psychosociální stres). Je charakterizováno alternativním metabolismem cukrů, tuků a bílkovin, což je způsobeno nedostatkem inzulínové sekrece a různým stupněm inzulínové rezistence. Hlavním rozdílem mezi diabetiky a nediabetiky jsou chronicky zvýšené hladiny glykémie u nemocných. Diabetes mellitus však není pouze jedno onemocnění, jde o soubor chorob, pro které je charakteristické patologické zvýšení hladiny krevního cukru a riziko pozdějších diabetických komplikací. (Alberti a Zimmet, 1998)

Tabulka č. 2: Klasifikace diabetes mellitus, upraveno podle)
(Alberti a Zimmet, 1998, URL 8)

Klasifikace diabetes mellitus	
Typ 1	a) autoimunitní b) idiopatický
Typ 2	a) převážně inzulinorezistentní b) převážně inzulinodeficientní
Ostatní specifické typy	
Gestační	

9.6.2. Diabetes mellitus – typ 1 – autoimunitní forma

Tato forma diabetes mellitus postihuje 5-10% všech diabetiků europoidní rasy ve vyspělých zemích světa. Může postihnout jedince ve kterémkoli věku. Příčinou onemocnění je absolutní nedostatek endogenní sekrece inzulinu až její úplné chybění vyvolané buněčnou autoimunitní destrukcí β -buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků. K absolutnímu nedostatku inzulinu dochází až při poklesu množství β -buněk na 15%. (Alberti a Zimmet, 1998)

Projevy diabetes mellitus 1. typu mohou být explozivní nebo akutní, s rychlou progresí ničení β -buněk, provázenou nejen nízkými hladinami cirkulujícího inzulinu a vysokými glykémiami, ale také subjektivními obtížemi pacienta, tedy žízní, polydipsií, polyurií, únavou a hubnutím. Včas nerozpoznané onemocnění může vést ke vzniku ketoacidózy až ketoacidotického kóma.

Pokud však probíhá destrukce β -buněk pomalu, latentně, projevuje se pouze mírně zvýšenými hladinami glykémie v počátku a nebývá obvykle provázena subjektivními potížemi. Není výjimkou, že takto probíhající diabetes mellitus 1. typu bývá odhalen náhodně (Pickup a Williams, 2003). Protože jsou tyto projevy diabetu běžné především v dospělém věku, ujal se pro tento typ pojem LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých). LADA je popřením toho, že diabetes mellitus 1. typu je pouze chorobou dětského a dospívajícího věku (dnes již víme, že se může projevit ve kterémkoli věku, i v dospělosti) a také toho, že vznik diabetes mellitus 1. typu je pouze akutní (může mít dlouhou subklinickou fázi trvající i řadu

let).

9.6.3. Diabetes mellitus - typ 1 - forma idiopatická

Pojem „idiopatický“ vyjadřuje neschopnost v současné době porozumět etiologickým mechanismům tohoto subtypu diabetu. Z klinického hlediska jde o klasický obraz diabetes mellitus 1. typu, ale bez přítomnosti autoantilátok. Lépe řečeno, bez schopnosti prokázat autoimunitní charakter vzniku DM 1. typu. Nelze jednoznačně konstatovat, že vždy nejde o autoimunitní proces. Možná pouze zatím neumíme biologicky detekovat některé autoimunitní projevy. Nebo jde o diabetes, u kterého není proces ničení β -buněk zprostředkován autoimunitně, ale přímým působením toxiny. (Akihisa *et al.*, 2000)

9.6.4. Diabetes mellitus – typ 2

Diabetes mellitus typu 2 se projevuje u pacientů, u nichž dochází ke kombinaci inzulínové rezistence a inzulínové deficiencie. Příčinou obou těchto abnormalit je spojení jejich genetického pozadí a vlivů zevních faktorů. U diabetes mellitus 2. typu můžeme rozlišovat dvě podskupiny. První možností je převaha inzulínové rezistence, která bývá většinou spojena s centrální obezitou a se symptomy metabolického syndromu. Za druhý podtyp můžeme považovat převahu inzulínové deficiencie, ať už je částečně doprovázena inzulínovou rezistencí nebo nikoli. (Dandona a Aljada, 2002)

Jako hlavní rizikové faktory u europoidní rasy můžeme považovat věk nad 45 let, pozitivní rodinnou anamnézu diabetes mellitus 2. typu, BMI nad 27 a centrální typ obezity a přítomnost symptomů metabolického syndromu (hypertenze, dyslipidémie (Pickup, 2004)). Jako další možné rizikové faktory je třeba chápat malnutrici plodu, popř. malnutrici v 1. roce života, a rizika životního stylu, což zahrnuje hlavně pohybovou inaktivitu, vysokotukovou dietu, alkoholismus a kouření. (Jarrett, 1984)

Diabetes mellitus 2. typu je chronická, progresivní nemoc, jejímž konstantním následkem jsou cévní komplikace. Již před časem bylo jasně prokázáno, že vyšší glykémie znamená vyšší riziko komplikací diabetu. Prognóza pacienta s recentně diagnostikovaným diabetem 2. typu byla ještě v minulé dekádě kritická, v průměru se dožil 7-8 let od doby stanovení diagnózy. Epidemiologické studie ukázaly, že nejčastější příčinou smrti jsou kardiovaskulární onemocnění, z nichž je nejčastější ischemická choroba srdeční (příčina smrti v 50-60 %) (Almdal *et al.*, 2004).

9.6.5. Gestační diabetes mellitus

Jako gestační diabetes mellitus je označována jakákoli porucha metabolismu glukózy, která odpovídá projevům diabetes mellitus, jako například zvýšená glykémie nebo porušení glukózové tolerance, která je poprvé zjištěna v těhotenství a o níž není známo, že by se vyskytovala před otěhotněním. Jedná se o nejčastější interní komplikaci těhotenství. Obvykle spontánně odezní během šestinedělí. V současné době byl gestační diabetes mellitus identifikován u 17,8% těhotných (International Assotiation of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy, 2010). Kromě změny testování a důslednějšího screeningu se na vysokém počtu případů gestačního diabetes mellitus (GDM) podílí také zvyšující se procento nadváhy a posouvání těhotenství do vyšších věkových skupin.

GDM postihuje geneticky predisponované ženy, přičemž tato predispozice souvisí s výskytem GDM a zejména diabetes mellitus (DM) 2. typu v rodinné anamnéze. Navíc u žen, které prodělaly gestační diabetes, se zvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu později během života. Z dalších přidružených faktorů, které zvyšují riziko GDM se uplatňují zejména věk nad 25 let, nadváha či obezita, nedostatek pohybu před a v průběhu těhotenství a některé stravovací zvyklosti před otěhotněním (především zvýšená konzumace červeného masa) – souhrnně se jedná o faktory, které zvyšují inzulínovou rezistenci (Retnakaran *et al.*, 2009). Věk matky hraje významnou roli. Zatímco do 25 let je rozvoj GDM i u disponovaných žen relativně vzácný, po 25. roce věku se jeho riziko výrazně zvyšuje a po 30. roce věku je již velmi pravděpodobný. U žen s dispozicí ke GDM není výjimkou, že v prvním těhotenství (v mladším věku) diabetes není přítomen, zatímco o pár let později, v dalším těhotenství, se již projeví.

Porucha tolerance glukózy v těhotenství je spuštěna působením mateřských a placentárních hormonů a jiných látek, mezi něž patří zejména HPL (human placental lactogen), progesteron, estrogeny, prolaktin, kortizol a leptin. Tyto látky působí antagonisticky proti působení inzulínu a navozují inzulínovou rezistenci. Jejich hladina postupně narůstá během těhotenství, proto GDM nebývá přítomen od začátku těhotenství, ale rozvíjí se až v jeho druhé polovině, kdy je hladina těchto látek výrazně zvýšená. U žen bez dispozice k diabetu je snížený účinek inzulínu kompenzován jeho zvýšenou sekrecí. U žen s dispozicí ke GDM je tato kompenzační schopnost omezená, proto narůstající inzulínová rezistence vyústí

v přechodnou poruchu glukózové tolerance. Krátce po porodu, po odloučení placenty, se díky klesající hladině těhotenských hormonů tolerance glukózy (obvykle během šestinedělí) opět upraví. (Alberti a Zimmet, 1998)

Pokud je hladina krevního cukru v krvi u těhotných žen delší dobu příliš vysoká, může být příčinou komplikací pro matku i dítě. Glukóza v krvi matky velmi dobře prochází placentou k plodu a to má pak stejně jako jeho matka zvýšenou hladinu cukru v krvi. Pankreas plodu reaguje zvýšením vlastní produkce inzulínu a rozvíjí se fetální hyperinzulinismus. Zvýšená hladina inzulínu a cukru v krvi plodu může být příčinou dalších komplikací. Inzulín, jakožto bílkovina makromolekulární struktury, nemůže prostoupit přes placentu z krve plodu do krevního oběhu matky a tudíž zůstává v krevním řečišti plodu. Zvýšená hladina inzulínu vytvořená plodem však sníží glykémii nejen v jeho krevním oběhu, ale i v krvi matky, protože glukóza prochází přes placentu vždy po spádu, tedy od matky k plodu. Důsledkem tohoto „vychytávání“ glukózy jsou nadměrné anabolické procesy, při kterých roste tuková tkáň, svaly a kosti plodu. Výsledkem je makrosomie plodu (hmotnost více než 4000 g), novorozenec je obézní. Postiženy jsou i vnitřní orgány (zvětšená játra, srdce, nadledvinky) a dítě je ohroženo poruchou jejich funkce (arytmie, zástava srdeční atd.). (Crowther *et al.*, 2005)

9.7. Poruchy metabolismu fruktózy

Metabolismus fruktózy se uskutečňuje v játrech, ledvinách a tenkém střevě. Tam nejdříve dochází k fosforylaci na fruktóza-1-fosfát, který se dále štěpí na metabolity schopné zapojit se do glykolýzy, tedy dihydroxyacetonfosfát a glycerinaldehyd. V závislosti na metabolické situaci mohou tyto sloučeniny vstupovat do glukoneogeneze a poskytovat tak glukózu nebo vstupují do lipogeneze. Po vydatném příjmu fruktózy, resp. sacharózy se podstatná část fruktózy skutečně přeměňuje na glukózu.

Fruktóza se může hexokinázou také fosforylovat na fruktóza-6-fosfát, tato reakce je však ve většině tkání inhibována přítomností glukózy. Významnější roli hraje fosforylace fruktózy patrně jen v mozku a tukové tkáni, fruktóza-6-fosfát pak vstupuje do glykolýzy.

Metabolismus fruktózy je však pro tělo výrazně náročnější než metabolismus glukózy (University of Illinois at Urbana-Champaign, 2008). Většina buněk má pouze málo GLUT-5 transportérů, které zajišťují transport právě fruktózy do buňky. Některé buňky navíc

transportéry GLUT-5 nemají vůbec. Až po proniknutí fruktózy do jaterní buňky může začít její metabolická přeměna na glycerol (Havel, 2005). Pokud je fruktóza podána intravenózně, bývá se velkých dávkách toxická (Karlson *et al.*, 1987).

9.7.1. Hereditární fruktózová intolerance

Jedná se o poruchu metabolismu fruktózy, která může okamžitě po požití fruktózy vyvolat gastrointestinální potíže a hypoglykémii. Projevy této poruchy se liší v závislosti na podané dávce. Při trvalém příjmu může postiženému fruktóza způsobit selhání jater a ledvin, intravenózní podání fruktózy je smrtelné. (Froesch *et al.*, 1963)

Hereditární fruktózová intolerance (HFI) se může projevit v různém věku. U novorozenců se často projeví při přechodu z kojení na kravské mléko obohacené o fruktózu nebo sacharózu (dnes snad již překonaná formule) selháním jater a ledvin, nebo smrtí. Po ukončení kojení a krmení kojeneckou formulí bez fruktózy a sacharózy nastává problém při podání ovoce a zeleniny. HFI se projeví jako gastrointestinální potíže, nauzea, zvracení, pocení, třes vyústující v záchvěvy a křeče, v neposlední řadě hrozí kóma. Zůstane-li porucha nepoznaná a fruktóza se dál objevuje ve složení potravy, stane se porucha chronickou, má pravidelný vlnovitý průběh a projeví se postižením jater, hepatomegálií, žloutenkou, sklonem ke krvácení a projevy proximální renální dysfunkce. (Odievre *et al.*, 1978)

HFI je způsobena deficitem 2. enzymu v metabolismu fruktózy, fruktóza-1,6-bifosfát aldolázy, která štěpí fruktóza-1-fosfát (F-1-P) na dihydroxyacetonfosfát a glyceraldehyd a přeměňuje triózafosfáty na glukózu a laktát (Ali *et al.*, 1998). Kromě toho, jako důsledek vysoké aktivity fruktokinázy, vede příjem fruktózy ke hromadění F-1-P. Toto hromadění má dva účinky, inhibuje tvorbu glukózy blokováním glukoneogeneze a glykogenolýzy, čímž vyvolává hypoglykémii. Dále vyvolává nadměrné využití a tedy úbytek ATP a anorganického fosfátu, který se využívá k regeneraci ATP. Úbytek anorganického fosfátu vede ke zvýšené tvorbě kyseliny močové a k sérii poruch, včetně inhibice proteosyntézy. (Fernandes, 2008)

Je nutno podotknout, že intravenózní podání fruktózy zdravému člověku může také v určité míře způsobit poruchy popsané výše, včetně poklesu koncentrace ATP a vzestupu kyseliny močové, ačkoli jsou tyto projevy krátkodobější než u pacientů s HFI. (Woods a Alberti, 1972)

9.7.2. Esenciální fruktosurie (fruktosémie)

Esenciální fruktosurie je benigní onemocnění bez klinických příznaků. Jedná se o deficit fruktokinázy, tudíž nedochází k fosforylaci fruktózy a tím je zamezen její přístup do buněk. Fruktóza resorbovaná tenkým střevem nemůže být v organismu nijak metabolicky zpracována ani užita, proto pacienti často trpí hyperfruktosémií a hyperfruktosurií. (Fernandes, 2008)

9.8. Poruchy metabolismu galaktózy a laktózy

Galaktóza se vyskytuje jako monosacharid, ale také jako součást disacharidu laktózy. Laktóza (a tedy i galaktóza) se vyskytuje jakožto mléčný cukr v mateřském mléce, kde slouží jako energetický zdroj pro kojence. Galaktóza se resorbuje v tenkém střevě a v játrech je buď odbourávána enzymem galaktosidázou, nebo uridindifosfát-galaktózou a hexóza-1-fosfáturidyltransferázou přeměněna na glukózu-6-fosfát a dále zpracovávána.

9.8.1. Galaktosémie

Galaktosémie je zvýšená koncentrace galaktózy v krevním séru, kterou může způsobit jeden z těchto enzymů: galaktóza-1-fosfát-uridyltransferáza, uridyldifosfátgalaktóza-4-epimeráza a nebo galaktokináza.

V případě chybění prvního zmíněného enzymu, tedy galaktóza-1-fosfát-uridyltransferázy, vzniká klasická galaktosémie typu I.. Jedná se o autosomálně recesivní dědičnou chorobu. Chybějící enzym nemetabolizuje galaktóza-1-fosfát, který se hromadí v játrech, ledvinách, mozku nebo např. v oční čočce, alternativní cestou je možné tento metabolizovat na galaktitol, ten ale působí na tělo toxicky (Bayerová, 1999). Deficit tohoto enzymu se projevuje zvracením, hepatomegálií, ledvinovým nebo jaterním selháním, u neléčených pacientů vyvolává edém mozku a často oboustranný šedý zákal. Diagnózu potvrzuje zvýšená koncentrace galaktitolu v moči a galaktóza-1-fosfát v erytrocytech. Hlavním způsobem zabránění potíží je celoživotní bezlaktózová dieta.

Další variantou galaktosémie je deficit galaktokinázy, která katalyzuje přeměnu galaktózy na galaktóza-1-fosfát. V tomto případě dochází k hromadění galaktózy a také alternativního produktu galaktitolu, přičemž oba se hromadí v oční čočce a způsobují její osmotický edém. Onemocnění je léčitelné dietou s omezením příjmu laktózy. Je ale jisté, že

žádný z pacientů nemůže striktně dodržovat dietu, protože je to teoreticky i prakticky nemožné, neboť skryté i když nepatrné zdroje galaktózy se vyskytují téměř ve všech potravinách (Hoffmann, 2006).

Nejvzácnějším typem galaktosemie je deficit uridyldifosfátgalaktóza-4-epimerázy, které se v mírné formě, tedy pouze při částečném nedostatku enzymu neprojeví, při úplném deficitu vyvolává zvracení, neprospívání, hepatopatii u novorozenců (připomíná to klasickou galaktosémií I. typu) a může vést až k psychomotorické retardaci.

9.8.2. Laktózová intolerance

Disacharid laktóza je výhradním sacharidem mateřského mléka téměř všech savců. Jeho správné využití je proto v raném dětství nezbytné - vzniklá energie je nutná pro správný růst a vývoj malého jedince (Lomer et al., 2008). Lidská laktáza je aktivní přibližně již od 8. týdne těhotenství. Aktivita se zvyšuje od 34. týdne těhotenství, v době porodu pak dosahuje své nejvyšší hodnoty. Během kojení, kdy je kojenec živěn výhradně mlékem, je aktivita laktázy poměrně vysoká – klesá se snižujícím se přísunem mléka (Matthews *et al.*, 2010 a Vesa et al., 2000). Podobnou změnu aktivity laktázy lze pozorovat prakticky u všech savců v první fázi růstu (Stránský *et al.*, 2000).

Při toleranci laktózy dochází v kartáčovém lemu jejuna tenkého střeva savců působením β -galaktosidázy k hydrolyze laktózy na galaktózu a glukózu, které jsou spolu s vodou ze střevního lumen okamžitě absorbovány do krevního oběhu.

Enzym laktáza je přítomen na vrcholcích enterocytů kartáčového lemu, kam se dostává procesem zrání z hlubších vrstev sliznice tenkého střeva. Laktáza je přímo aktivována na sliznici tenkého střeva působením pankreatického enzymu trypsinu (Campbell *et al.*, 2005 a Zecca *et al.*, 1998).

Deficience laktázy může vést k laktózové intoleranci. Při částečném či úplném nedostatku laktázy nedochází v tenkém střevě k úplné hydrolyze na glukózu a galaktózu. Laktóza přechází do distální části ilea, kde může docházet k fermentaci případně ke zvýšení osmotického tlaku s následným prouděním tekutin do střevního lumen (Lomer *et al.*, 2008). V tlustém střevě dochází díky přítomnosti grampozitivních bakterií mléčného kvašení k fermentaci nevstřebané laktózy za vzniku laktátu, vodíku, metanu, oxidu uhličitého a mastných kyselin s krátkým řetězcem (Hove *et al.*, 1999). V průběhu fermentace nejdříve

dochází k hydrolyze laktózy laktázou, kterou produkují bakterie mléčného kvašení. Vzniklé produkty, glukóza a galaktóza jsou dále fermentovány. Konečnou redukcí oxidu uhličitého určitými bakteriemi vzniká metan, který je možnou příčinou zácpy.

Velmi často bývá laktózová intolerance zaměňována za alergii na bílkovinu kravského mléka. Podstatou alergie je však imunologická reakce vyvolaná mléčnými bílkoviny. Oproti laktózové intoleranci postihuje tato alergie daleko menší část populace (přibližně 2-6% dětí a 0,1 - 0,5% dospělých). (Crittenden a Bennett, 2005)

Tabulka 3: Možné příznaky laktózové intolerance a jejich procento výskytu; převzato a upraveno podle (Crittenden a Bennett, 2005)

Příznaky	Výskyt (%)	Příznaky	Výskyt (%)
Trávicí potíže		Systémové potíže	
Bolest břicha	100	Bolest hlavy	86
Nadýmání	100	Ztráta koncentrace a špatná krátkodobá paměť	82
Borborygmus (hřmění žaludku)	100	Alergické projevy (ekzém, svědění rýma, zánět dutin, astma)	40
Průjem	70	Bolest svalů	71
Zácpa	30	Dlouhodobá těžká únava	63
Nevolnost	78	Srdeční arytmie	24
Zvracení	78	Vředy v dutině ústní	30
		Zvýšená frekvence močení, bolest v krku	< 20

10. Závěr

Jak vyplývá z předchozího textu, glukóza (nebo sacharidy obecně) jsou velmi důležité látky pro fungování energetického metabolismu. Glukóza má v tomto výsadní postavení, neboť je základním sacharidem a až na výjimky je většina sacharidů v organismu přeměňována právě na glukózu. Pokud není glukóza v dostatečném množství přijímána v potravě, může si ji tělo samo nasyntetizovat v procesu zvaném glukoneogeneze. Využívá k tomu zejména zbytky aminokyselinového katabolismu. Pokud je naopak glukózy přebytek, bývá přetvořena na zásobní glykogen, který se v játrech nebo ve svalech ukládá pro přečkání nepříznivých podmínek. Také z tohoto důvodu je možné přežít poměrně dlouhou dobu bez přijímání potravy.

Metabolismus sacharidů je již dnes poměrně dobře prozkoumán, ale výzkumy dále pokračují. Je tomu tak zejména proto, že téměř každá změna v metabolismu sacharidů se projeví různě závažnou chorobou nebo poruchou. Vědcům se již poměrně dobře daří tyto nedostatky metabolismu odstraňovat například transplantací uměle vytvořených tkání. Z toho důvodu již nejsou poruchy metabolismu sacharidů tak nebezpečné. Největším nebezpečím je v tuto chvíli nevčasná diagnóza, ale i v této oblasti se výzkum posunul o mnoho dopředu, neboť se neustále obměňují a vylepšují (a také zrychlují) diagnostické metody, což vede k jejich zpřesnění a samozřejmě umožní včasnou pomoc postiženému.

Seznam použitých zkratek

- ACTH – acetylcholin
- ADP – adenosindifosfát
- Akt proteinkináza B (pkB)
- AMK – aminokyselina
- AMP – adenosinmonofosfát
- AS160 – Akt substrát 160kDA
- ATP – adenosintrifosfát
- cAMP – cyklický adenosinmonofosfát
- CoA – koenzym A
- DM – diabetes mellitus
- DPG – difosfoglycerát
- F-1-P – fruktóza – 1 – fosfát
- F-2,6-PP – fruktóza-2,6-bisfosfát
- FAD – flavinadenindinukleotid
- GDM – gestační diabetes mellitus
- GLP – glukagonu podobné peptidy
- GPI – glukózafosfátizomerázy
- GPR – gastrin releasing polypeptid – polypeptid uvolňující gastrin
- GS – glykogensyntáza
- GSD – glykogenózy
- GTP – guanosintrifosfát
- HFI – hereditární fruktózová intolerance
- HK – hexokináza
- IR – inzulínový receptor
- IRS – substrát inzulínového receptoru
- LADA – latentní autoimunitní diabetes mellitus dospělých
- LTP – long-term potentiation – receptory s ovlivněním dlouhodobé potenciace
- mTOR C2 – aktivační kináza Akt závislá na serinu 473
- NAD⁺ - nikotinamid adenindinukleotid oxidovaná forma

NADH – nikotinamid adeninukleotid redukovaná forma
NMDA - N-methyl-D-aspartát
NPY – neuropeptid Y
PDH – pyruvátdehydrogenáza
PI3K – fosfatidylinositol – 3 – kináza
PIP2 – fosfatidylinositol – 4,5 – bifosfát
PIP3 – fosfatidylinositol – 3,4,5 – trifosfát
PK – pyruvát kináza
PKLR – pyruvátkináza kódovaná L a R isoenzymy
PKM – pyruvátkináza kódovaná isoenzymy ze svalu
SGLT – glukózové transportéry pro sekundární aktivní transport
SH2 – Src homologní doména
Src – gen z rodiny proto-onkogenní tyrozinkinázy
TAG – triacylglycerol
UDPGle – uridindifosfátglukóza
UTP – uridintrifosfát
VIP – vasoaktivní intestinální polypeptid

Citace

1. AKIHISA I., HANAFUSA, T., MIYAGAWA, J., MATSUZAWA, Y. A Novel Subtype of Type 1 Diabetes Mellitus Characterized by a Rapid Onset and an Absence of Diabetes-Related Antibodies, *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 301-7.
2. ALBERTI, K.G.M.M. and ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.*, 1998, 15: 539-553.
3. ALI, M., RELLOS, P., COX, T.M. Hereditary fructose intolerance. *Journal of Medical Genetics*, 1998, 35: 353-65.
4. ALMDAL, T., SCHARLING, H., JENSEN, J.S., VESTERGAARD, H., The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death A Population-based Study of 13000 Men and Women With 20 Years of Follow-up, *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164 (13): 1422-26.
5. ANDĚL, M. *Diabetes Mellitus a další poruchy metabolismu*; Praha: Galén, 2001, 210s., ISBN 80-7262-047-9.
6. ANDERSON, H., BRUNELLE, R.L., KEOHANE, P., et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Inter. Med.*, 1997; 157: 1349-1355.
7. BAYEROVÁ, I. *Symptomatické poruchy řeči, pozornosti, motoriky a psychické zvláštnosti v obraze onemocnění galaktosemie*. Diplomová práce. Olomouc: Univerzita Palackého, 1999.
8. BOITEUX, A., HESS, B. Design of Glycolysis, *Philosophical Transaction of the Royal Society B: Biological Sciences*, 1981, 293 (1063): 5-22.
9. BUCHALTER, S.E., CRAIN, M.R., KREISBERG, R. Regulation of lactate metabolism in vivo, *Diabetes Metab. Rev.* 1989, 5:379.
10. CAMPBELL, A. K., WAUD, J. P., MATTHEWS, S. B. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog*, 2005, 88 (3): 157- 202.
11. CRITTENDEN, R.G., BENNETT, L.E. Cow's milk allergy: a complex

disorder. *J Am Coll Nutr*, 2005, 24 (6): 582–91.

12. CROWTHER, C.A., HILLER, J.E., MOSS, J.R., et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 2477–2486.

13. DANDONA, P., ALJADA, A: A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and atherosclerosis. *American Journal of Cardiology*, 2002, 90:27G–33G.

14. Del RINCON, J.P., IIDA, K., GAYLINN, B.D. et al. Growth Hormone Regulation of p85 α Expression and Phosphoinositide 3-Kinase Activity in Adipose Tissue. Mechanism for Growth Hormone-Mediated Insulin Resistance. *Diabetes*, 2007; 56: 1638–1646.

15. DEVASKAR, S.U., GIDDINGS, S.J., RAJAKUMAR, P.A., CARNAGHI, L.R., MENON, R.K., ZAHM, D.S. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal eels. *J Biol Chem*, 1994, 269: 8445-8454.

16. DOMINICI, F.P., TURYN, D. Growth Hormone-Induced Alterations in the Insulin-Signaling System. *Exp Biol Med*, 2002; 227: 149–157.

17. DOMINICI. F.P., CIFONE, D., BARTKE, A., et al. Loss of sensitivity to insulin at early events of the insulin signaling pathway in the liver of growth hormone-transgenic mice. *Journal of Endocrinology*, 1999, 161: 383–392.

18. ĎUROVCOVÁ, V., KRŠEK, M., HALUZÍK, M. Patogeneze inzulínové rezistence u vybraných endokrinologií. *Vnitřní lék*, 2008, 54 (4): 368-367.

19. DUŠKA, F. a TRNKA, J. *Biochemie v souvislostech I. díl – základy energetického metabolismu*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1116-3.

20. FALCIGLIA, M., FREYBERG, R.W., ALMENOFF, P.L., et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*, 2009, 37: 3001–3009.

21. FARROKHI, F., SMILEY, D., UMPIERREZ, G.E. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Endocrinol Metab*, 2011, 25: 813–824.

22. FERNANDES, J., SAUDUBRAY, J.M., BERGHE, G., WALTER, J. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. Praha: Triton 2008.

ISBN 978-80-7387-096-6.

23. FROESCH, E.R., WOLF, H.P., BAITSCH, H., PRADER, A., LABHART, A. Hereditary fructose intolerance: An inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase, *The American Journal of Medicine*, 1963, 34 (2): 151-168.

24. FRØSIG, C., RICHTER, E.A. Improved insulin sensitivity after exercise: Focus on insulin signaling. *OBESITY*, 2009, 17: 15-20.

25. GANONG, W. F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vyd. Praha: Galén, 2005, 890 s. ISBN 80-7262-311-7.

26. GEROZISSIS, K. Brain insulin and feeding: a bi-directional communication. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490 (1-3): 59-70.

27. GEROZISSIS, K. Brain insulin: Regulation, Mechanisms of action and Functions. *Cell Mol Neurobiol*, 2003, 23: 1-24.

28. HANSEN, P.A., NOLTE, L.A., CHEN, M.M. HOLLLOSZY, J.O. Increased GLUT-4 translocation mediates enhanced insulin sensitivity of muscle glucose transport after exercise. *J Appl Physiol*, 1998, 85: 1218-1222.

29. HAVEL, P.J. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005;63:133-57.

30. HAVRÁNKOVÁ, J., ROTH, J., BROWNSTEIN, M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*, 1978, 272: 827-829.

31. HEMS, D.A., WHITTON, P.D. Control of hepatic glycogenolysis, *Journal Physiological Reviews*, 1980, 60 (1): 1-55.

32. HOFFMANN, G. *aj. Dědičné metabolické poruchy*. Praha: Grada, 2006. 416 s. ISBN 80-247-0831-0.

33. HORÁČEK, J., KUZMIAKOVÁ, M., HOSCHL, C., ANDĚL, M., BAHBONH, R. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 1999, 24: 785-797.

34. HOVE, H., NORGAARD, H., MORTENSEN, P. B., Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53, s. 339-50.

35. International Assotiation of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, 33: 676–682.
36. JARRETT, R.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease: chicken, egg or neither? *Diabetologia*, 1984, 26: 99–102.
37. KAŇKOVÁ, K. Poruchy metabolizmu výživy. Brno: Masarykova univerzita v Brně, 2005. 59 s. ISBN 80-210-3670-2.
38. KARLSON, P., GEROK, W., GROSS, W.: *Patobiochemie*. Academia, Praha 1987.
39. KARLSSON, H.K., ZIERATH, J.R. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys*, 2007; 48: 103–113.
40. KELLEY, D.E., MOKAN, M., MANDARINO, L.J. Intracellular defects in glucose metabolism in obese patients with NIDDM, *Diabetes*, 1992, 41 (6): 698–706.
41. KREBS, H.A. Gluconeogenesis, *Proc. R. Soc. London (Biol.)*, 1964, 159:545.
42. KUGLER, W., LAKOMEK, M. Glucose-6-phosphate isomerase deficiency. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2000, 13 (1): 89–101.
43. LANG, J. Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as a paradigm of endocrine secretion, *European Journal of Biochemistry*, 1999, 259 (1-2): 3-17.
44. LO, S., RUSSELL, J.C., TAYLOR, A.W. Determination of glycogen in small tissue samples, *Yournal of Applied Physiology*, 1970, 28 (2): 234-236.
45. LOMER, M. C. E., PARKERS, G. C., SANDERSON, J. D. Review artikel: lactose intolerance in clinical practise – myths and realities, *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 93-103.
46. LOWRY, O.H., PASSONNEAU, J.V. The Relationship between Substrates and Enzymes of Glycolysis in Brain, *The Yournal of Biological Chemistry*, 1964, 239 (1): 31-42.

47. MALONE, K.M., THASE, M.E., DeMEO, M., et al. Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull*, 1993, 229: 155-161.
48. MANDARINO, L.J., MADAR, Z., KOLTERMAN, O.G., BELL, J.M., OLEFSKY, J.M. Adipocyte glycogen synthase and pyruvate dehydrogenase in obese and type II diabetic subjects, *American Journal of Physiology*, 1986, 251 (4): E489–E496.
49. MASOPUST, J. a PRŮŠA, R.. *Patobiochemie metabolických drah*. 2. vydání. Univerzita Karlova, 2004. 208 s. ISBN 80-238-4589-6.
50. MATTHEWS, S. B., et al. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*, 2005, 81: 167–73.
51. MAYER, J., BATES, M.W. Blood Glucose and Food Intake in Normal and Hypophysectomized, alloxan-treated rats, *Am J Physiol*, 1952, Mar 168 (3): 812-9.
52. MUHAMMAD, A.A.G. and DeFRONZO, A.R. Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, Article ID 476279, 19 pages. doi:10.1155/2010/476279.
53. NEČAS, E. aj. *Obecná patologická fyziologie*. Praha: Karolinum, 2006. 377 s. ISBN 80-246-1291-7.
54. NELSON and COX. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed. New York, W.H. Freeman and Company: 2005.
55. NEVORAL, J. aj. *Výživa v dětském věku*. Jinočany: Nakladatelství H&H, 2003, 364 – 368. ISBN 80-86-022-93-5.
56. NISWENDER, K.D., MORRISON, C.D., CLEGG, D.J., OLSON, R., BASKIN, D.G., MYERS, M.G. Jr, SEESLEY, R.J., SCHWARTZ, M.W. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes*, 2003, 52: 227-231.
57. ODIEVRE, M., GENTIL, C., GAUTIER, M., ALAGILLE, D. Hereditary Fructose Intolerance in Childhood Diagnosis, Management, and Course in 55 Patients, *Arch Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1978, 132 (6): 605-8.
58. PALARDY, J., HAVRANKOVA, J., LEPEGE, R., MATTE, R., BÉLANGER, R., D'AMOUR, P., STE-MARIE, L.G. Blood glucose measurements during

symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia, *The New England Journal of Medicine*, 1989, 321 (21): 1421-1425.

59. PARK, S.J., JIN, W., WOO, J.R., SHOELSON, S.E. Crystal Structures of Human TBC1D1 and TBC1D4 (AS160) RabGTPase-activating Protein (RabGAP) Domains Reveal Critical Elements for GLUT4 Translocation, *The Journal of Biological Chemistry*, 2011: 18130-38.

60. PERRIOTT, L.M., KONO, T., WHITESELL, R.R., et al., Glucose uptake and metabolism by cultured human skeletal muscle cells: rate-limiting steps, *American Journal of Physiology*, 2001, 281 (1): E72-E80.

61. PICKUP, J.C. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, March 2004, 27:813-823.

62. PICKUP, J.C., WILLIAMS, G. *Textbook of Diabetes*. 3rd ed. Eds. Oxford, U.K., Blackwell, 2003, p. 14.1-14.17.

63. QUESADA, Ivan, TUDURÍ, Eva a RIPOLL, Cristina. Physiology of the pancreatic α -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *Journal of Endocrinology*. 2008, 71 (199): 5-19, ISSN 1479-6805.

64. RETNAKARAN, R., QI, Y., SERMER, M., CONNELLY, PW., et al. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70: 615-622.

65. RHODES, C.J., WHITE, M.F. Molecular insights into insulin action secretion, *European Journal of Clinical Investigation*, 2002, 32(3s): 3-13.

66. RICHTER, E.A., GARETTO, L.P., GOODMAN, M.N. RUDERMAN, N.B. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest*, 1982, 69: 785-793.

67. RICHTER, E.A., GARETTO, L.P., GOODMAN, M.N., RUDEMAN, N.B. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise: modulation by local factors. *Am J Physiol*, 1984; 246: E476-E482.

68. ROGOFF, R. Blood Sugar Level sensing and monitoring transducer, 1985, US Patent 4538616.

69. ROKYTA, R. a kol. Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně,

přírodovědných a tělovýchovných oborech. Praha: ISV nakladatelství, 2000. 359 s. ISBN 80-85866-45-5.

70. RYAN, M.C., COLLINS, P., THAKORE, J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 (2): 284-289.

71. RYBKA, J. et al. *Diabetologie pro sestry*. Praha, Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.

72. SAN0, H., KANE, S., SAN0, E. et al. Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. *J Biol Chem*, 2003; 278: 14599–14602.

73. SCHWARTZ, M.W., WOODS, S.C., PORTE, Jr D., SEESLEY, R.J., BASKIN, D.C. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000, 404: 661-671.

74. SHIMAZU, T., FUJIMOTO, T. Regulation of glycogen metabolisms in tiber by the autonomic nervous system: IV. Neural control of glycogen biosynthesis, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1971, 252 (1): 18-27.

75. SIARD, N., KOVAČ, M., LADEWIG, J., ŠTUHEC I., Relationship between MHS status and plasma cortisol concentration in individually confined pigs. *Czech J. Anim. Sci.*, 2003, 48 (7): 265–270, ISSN 1212-1819.

76. SKEBERDIS, V.A., LAN, J., ZHENG, X., ZUKIN, R.S., BENNETT, M.V. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2001, 98:3561-3566.

77. SLOUKOVÁ, E., OŠLEJŠKOVÁ H., VOHÁŇKA, S. Pompeho choroba. *Pediatric pro praxi* [online]. 2009, 10: 156–158, dostupné také z <<http://www.solen.cz/pdfs/ped/2009/03/04.pdf>>. ISSN 1803-5264.

78. STRÁNSKÝ, M., SIEBER, R., de VRESE, M. Laktóza ve výživě, *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa*, 2000, 3 (1): 50-55.

79. ŠKRHA, J. et al. – *Diabetologie*, Praha: Galén, 2009, první vydání, 417s, ISBN 978-80-7262-607-6.

80. TASKER, R. C., MCCLURE, R.J. ACERINI, C.L. *Oxford Handbook of Paediatrics*. 1. vydání. New York: Oxford University Press, 2008. s. 939. ISBN 978-0-19-856573-4.

81. TEUSINK, B., PASSARGE, J., REIJENGA, C.A., ESGALHADO, E., VAN DER WEIJDEN, C.C., SCHEPPER, M., WALSH, M.C., BAKKER, B.M., VAN DAM, K., WESTERHOFF, H.V., SNOEP, J.L. Can yeast glycolysis be understood in terms of in vitro kinetics of the constituent enzymes. *Testing biochemistry, European Journal of Biochemistry*, 2000, 267 (17): 5313-29.
82. UNGER, J.W., LIVINGSTON, J.N., MOSS, A.M. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol*, 1991, 36: 343-362.
83. University of Illinois at Urbana-Champaign (2008, December 11). Fructose Metabolism More Complicated Than Was Thought. *ScienceDaily*. Retrieved November 24, 2012, from <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/12/081209221742.htm>
84. VÁCHA M., *Srovnávací fyziologie živočichů*, Masarykova univerzita, Brno, 2004.
85. Van den BERGHE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1359–1367.
86. VANHOREBEEK, I., De VOS, R., MESOTTEN, D., et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, 2005, 365: 53–59.
87. VESA, T. H., MARTEAU, T. H., KORPELA, R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr*, 2000; 19 (Suppl. 2): 165–75.
88. WATSON, G.S., CRAFT, S. Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's Disease. Lessons for multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2006, 245: 21-33.
89. WIELAND, O. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Volume 96. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 1983, 123-170. ISBN 978-3-540-11849-7.
90. WOJTASZEWSKI, J.F., HANSEN, B.F., GADE, J., KIENS, B., MARKUNS, J.F., GOODYEAR, L.J., RICHTER, E.A. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes*, 2000, 49: 325–331.

91. WOODS, H.F., ALBERTI, K.G.M.M. Dangers of intravenous fructose, 1972, *Lancet* II: 1354-1357.
92. YALOW, R.S., BERSON, S.A. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immuno assay technique. *Diabetes*, 1960, 9: 254-260.
93. YENUSH, L., WHITE, M.F. The IRS-signalling system during insulin and cytokine action. *Bioessays*, 1997, 19: 491-500.
94. ZAMRAZIL, V. Hormon glukagon a jeho význam v klinické medicíně, Geum, 1999, ISBN-10: 80-86256-03-0.
95. ZECCA, L., MESONERO, J. E., STUTZ, A., et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett*, 1998, 435, 225-8.
96. ZEIGERER, A., LAMPSON, M.A., KARYLOWSKI, O., SABATINI, D.D., ADESNIK, M., REN, M., MCGRAW, T.E. GLUT4 retention in adipocytes requires two intracellular insulin-regulated transport steps. *Mol. Biol. Cell*, 2002, 13:2421-2435.
97. ZEMAN, M., JIRÁK, R., RABOCH, J., VECKA, M., ZÁK, A. Insulin resistance and neuropsychiatric diseases, *Ces a slov Psychiatr*, 2010, 106 (5): 300-306.
98. ZERIAL, M., McBRIDE, H. Rab proteins as membrane organizers. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2001, 2: 107-119.
99. ZORZANO, A., BALON, T.W., GARETTO, L.P., GOODMAN, M.N., RUDERMAN, N.B. Muscle α -aminoisobutyric acid transport after exercise: enhanced stimulation by insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1985, 248: E546-E552.

Internetové zdroje

Obrázky:

URL 1:

<http://courses.bio.indiana.edu/L104-Bonner/F08/images08/L13/glycolysis%20compl.jpg>

URL 2:

http://orion.chemi.muni.cz/e_learning/=Texty/21-Metabolismus%20sacharid%C5%AF/21a-MetabMonosacharidu_soubory/image046.jpg

URL 3:

http://orion.chemi.muni.cz/e_learning/=Texty/21-Metabolismus%20sacharid%C5%AF/21a-MetabMonosacharidu_soubory/image052.jpg

URL 4: *<http://www.biology.estranky.cz/img/picture/64/glykogen.JPG>*

URL 5:

http://orion.chemi.muni.cz/e_learning/=Texty/21-Metabolismus%20sacharid%C5%AF/21b-METABOLISMUS_POLYSACHARIDU_soubory/image004.jpg

URL 6: *<http://www.wikiskripta.eu/images/d/d9/Insulin.jpg>*

Zdroje informací:

URL 7: *<http://www.okbpavlin.cz/prirucka/LUAAQ.htm>* [citace 12. listopadu 2012]

URL 8: *www.zdn.cz* [citace 14. listopadu 2012]

URL 9: *<http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.215>* [cit. 6. října 2012]

URL 10: *<http://www.agsdus.org/>* [cit. 6. října 2012]