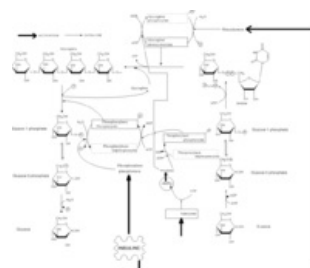


Hladovění a poruchy tvorby ketolátek

Vysoké hladiny inzulínu a glukózy v krvi po najedení inhibují lipolýzu. Při přechodu od stavu nasyceného ke hladovění (snížení hladiny glukózy v krvi) se začíná spalovat jaterní glykogen. Klesá hladina inzulínu (přestává blokovat lipolýzu) a stoupá hladina glukagonu v krvi. Dochází k mobilizaci tuku ve formě volných mastných kyselin a glycerolu uvolňovaných do plasmy. Volné mastné kyseliny vychytané tkáněmi jsou zpracovány β -oxidací, nebo esterifikací. Glycerol se podílí na glukoneogenezi. Když nestačí vzpomínané zdroje energie držet krok se spotřebou energie, dochází ke zvýšené tvorbě ketolátek, které jsou **snadněji oxidovatelné** než volné mastné kyseliny. Ketogeneze probíhá v **mitochondriích jater** a ketolátky jsou spotřebovávány v mitochondriích extrahepatálních tkání. Jako ketolátky označujeme *acetoacetát*, *3-hydroxybutyrát* a *aceton*, který je záhy vydechován.

- Při poruše *metabolizmu mastných kyselin a syntézy ketolátek*, které se významně uplatňují jako energetické substráty zejména při hladovění, dochází ke **hypoglykémii** v důsledku porušené glukoneogeneze nebo excesivní spotřeby glukózy.
- Pro poruchy *ketolýzy* je typická **ketoacidóza**.

Metabolismus v mitochondriích se týká zejména mastných kyselin s dlouhým řetězcem (*long chain*), které do mitochondrie vstupují pomocí **karnitinového cyklu** a mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (*medium chain*), které do mitochondrie difundují přes membránu.



Regulace glykémie

Poruchy metabolismu mastných kyselin se mohou týkat:

- karnitinového cyklu,
- β -oxidace mastných kyselin,
- transferu elektronů na komplex II (oxidace FADH_2 na FAD),
- syntézy ketolátek a ketolýzy.

Pro deficiency enzymů účastnících se β -oxidace jsou typické příznaky po hladovění – obvykle delším jak 12 hodin, které může být pro pacienty kritické – případně také po zvýšené zátěži. Hlavním příznakem je potom **hypoglykémie, nízké koncentrace ketolátek v krvi a moči** na lačno, případně i **svalová slabost a rhabdomyolýza**.

Poruchy karnitinového cyklu

Fyziologicky jsou mastné kyseliny s dlouhým řetězcem do mitochondrie z cytosolu dopravovány pomocí karnitinového cyklu: karnitin palmitoyl transferáza 1 (CPT1) katalyzuje kondenzaci mastné kyseliny s karnitinem, acylkarnitin přestupuje přes vnější mitochondriální membránu, acylkarnitin translokáza přenáší acylkarnitin přes vnitřní mitochondriální membránu do matrix mitochondrie a zároveň volný karnitin zpět. V matrix je acylkarnitin hydrolyzován karnitin palmitoyl transferázou 2 (CPT2).

Mohou nastat tyto enzymopatie:

- **Karnitin palmitoyl transferáza 1** – typická hypoglykemií na lačno, srdce a kosterní svaly jsou na rozdíl od deficitu CPT2 bez defektu; **celkový karnitin 150-200 %**.
- **Karnitin palmitoyl transferáza 2** – karnitin cca 25-50 %, má dvě formy:
 1. **mírná (dospělá) forma** – rhabdomyolýza po námaze, hladovění či vystavení chladu, myoglobinopatie;
 2. **těžká (neonatální) forma** – kardiomyopatie, svalová slabost, kongenitální malformace.
- **Karnitin acylkarnitin translokáza** – hypoketonická hypoglykémie na lačno, přecházející v koma, arytmie, apnoe; častá smrt v kojeneckém věku.
- OCTN 2 – hypertrofická kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání; **karnitin v plazmě < 2-5 %**, ztráty karnitinu v moči; **léčba příjmem karnitinu v potravě**.

Poruchy β -oxidace

Možné jsou deficiency:

- MCAD – **velmi časté onemocnění**, incidence ve Velké Británii a USA 1:10 000, při hladovění **životohrožující hypoglykémie**, časté infekce, manifestace v kojeneckém věku, při přežití do staršího věku pozitivní prognóza, léčba: **prevence hladovění**, výživa kukuřičným škrobem; při letargiích a zvracení vedoucích ke komatu nutno zavést parenterální výživu; (df. dgn. pozor na Reyeův syndrom).
- VLCAD – hypoketonická hypoglykémie, kardiomyopatie, svalová slabost, dekompenzace metabolismu vede ke komatu.
- SCAD – nejspíše se ani nejedná o nemoc.
- Long chain 3-hydroxyacyl coenzym A dehydrogenase (LCHAD) – retinální degenerace, heterozygotní matky postihuje tzv. AFLP syndrom.

Poruchy syntézy ketolátek a ketolýzy

- Dědičnost AR.
- Metabolismus ketolátek probíhá v mitochondriích jater.
- **HMG-CoA syntáza** katalyzuje kondenzaci acetoacetyl-CoA a acetyl-CoA na HMG-CoA,

který je štěpen za účasti **HMG-CoA lyázy** na acetyl-CoA a acetoacetát.

- Ketolýza je zahájena přenosem CoA ze sukcinyl-CoA na acetoacetát, který katalyzuje **SCOT**. Vzniká acetoacetyl-CoA, který je za účasti **acetoacetyl-CoA thiolázy** přeměněn na acetyl-CoA.

KETOGENEZE:

- Deficit **3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA syntázy (HMG-CoA syntháza)** – manifestace do šestého roku života, kóma, hepatomegalie, gastroenteritida, dikarboxylová acidurie. Okamžité zlepšení po podání intravenózní glukózy, žádné dlouhodobé komplikace.
- Deficit **3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA lyázy (HMG-CoA lyáza)** – projevy do pátého dne od narození, možnost vyvolání hladověním nebo infekcí. Zvracení, hypotonie, poruchy vědomí, hyperamonémie, hepatomegalie. Možné komplikace pankreatitis, epilepsie, ztráta centrálního vidění. V krvi hypoglykémie a hypoketonémie, 3-hydroxy-3-metylglutarová kyselina v moči.

KETOLÝZA:

- Deficit **sukcinyl-CoA acetoacetyl-CoA transferázy (SCOT)** – první projevy několik dnů po narození, opakované ataky těžké acidózy, tachypnoe, hypotonie, letargie.
- Deficit **acetoacetyl-CoA thiolázy** – první ataky ketoacidózy v prvních dvou letech života, spojené s tachypnoí a zvracením, které jsou následovány dehydratací a poruchou vědomí, někdy vzniká mentální retardace. Několik pacientů mělo křeče. U pacientů je dokazovaná metabolická acidóza s ketonurií.
- *Léčba:* Nutný vysoký příjem sacharidů v potravě a nápojích, stejně tak při případném stresu. Doporučuje se omezení bílkovin, protože se enzymy ketolýzy účastní také jejich metabolismu (ketogenní AMK, př: leucin) a omezení tuků. Při acidóze je potřebná aplikace infúzního bikarbonátu.
- *Prognóza:* Je výrazně lepší se stanovením diagnózy a stoupajícím věkem. Ataky mohou být letální.