

# Poruchy metabolismu glukózy/Otázky a kazuistiky



**Tip: Rozbalte si autorské odpovědi!**

## Otázky

- Během lačnění, který enzym je odpovědný za produkci volné glukosy v játrech**
  - A – Glukagon
  - B – Glukosa-6-fosfátdehydrogenasa
  - C – Glukokinasa
  - D – Hexokinasa
  - E – Glukosa-6-fosfatasa
- Který z uvedených metabolitů nemůže poskytovat uhlíkové atomy pro glukoneogenezi?**
  - A – Alanin
  - B – Pyruvát
  - C – Laktát
  - D – Palmitát
  - E – Oxalacetát
- Insulin urychluje**
  - A – produkci glukosy játry
  - B – vychytávání glukosy ve svalech
  - C – vylučování mastných kyselin z tukové tkáně
  - D – přeměnu glykogenu na glukosu v játrech
  - E – přeměnu aminokyselin na glukosu ve svalech
- Který z následujících enzymů má úlohu v Coriho cyklu?**
  - A – Laktátdehydrogenasa
  - B – Glukosa-6-fosfátdehydrogenasa
  - C – Pyruvátdehydrogenasa
  - D – Glukokinasa
  - E – Hydroxymethylglutaryl-CoA reduktasa
- Po přijetí potravy (smíšená strava) dochází k sekreci insulinu. Tento vzestup insulinu působí u normálního člověka, že: (správně doplňte, jestli něco stoupá, klesá nebo se nemění)**
  - A – uvolňování glukosy z jater...
  - B – vychytávání glukosy svalstvem a tukové tkání...
  - C – glukoneogeneze v játrech...
  - D – syntéza mastných kyselin...
  - E – sekrece glukagonu...
- Glukagon řídí funkci cílových buněk tak, že se naváže nejprve na specifický membránový receptor, a tím se zvyšuje uvnitř buňky:**
  - A – neurotransmitter
  - B – specifický peptid, který aktivuje určité enzymy
  - C – cAMP (cyklický adenosinmonofosfát)
  - D – nukleové kyseliny
  - E – syntézu enzymů
- Jaké jsou metabolické příčiny hyperglykemie u diabetes mellitus?**
  - A – Snížení utilizace glukosy v tkáních
  - B – Glukoneogeneze ve svalech
  - C – Glukoneogeneze v játrech
  - D – Přenos glukosy přes membránu hepatocytu podmíněný deficitem insulinu
  - E – Zvýšení renálního prahu pro glukosu
  - F – Zvýšení účinku glukagonu nad účinkem insulinu
  - G – Inhibice lipolýzy (odbourávání mastných kyselin)
- Jaké jsou metabolické příčiny diabetické ketoacidózy? (více možností)**
  - A – Snížené odbourávání ketolátů v játrech
  - B – Kombinace deficitu insulinu s nadbytkem glukagonu
  - C – Konverze acetoacetátu na aceton
  - D – Katabolismus mastných kyselin (lipolýza)
  - E – Zvýšená produkce acetyl CoA v játrech
  - F – Zvýšená tvorba hydroxymethylglutaryl-CoA v mitochondriích
- Jaké jsou hlavní příčiny hyperosmolárního komatu u diabetes mellitus?**
  - A – Osmotická diuréza pro hyperglykémii při nedostatečném přísunu vody
  - B – Úplné chybění insulinu kombinované s nadbytkem glukagonu
  - C – Nedostatek insulinu snižuje utilizaci glukosy v mozku, což způsobí poruchu v mozkových centrech řídících metabolismus vody a elektrolytů
  - D – Glykace kolagenu v bazální membráně glomerulů, která vede ke zvýšené permeabilitě

## Odpovědi

Otázka 1.

- A – Špatně. Glukagon není enzym, ale peptidový hormon, který zvyšuje hladinu glukosy v krvi glykogenolýzou, stimuluje glukoneogenezu a ketogenezi. Hlavní cílovou tkání jsou játra.
- B – Špatně. Glukosa-6-fosfátdehydrogenasa je enzym, kterým začíná odbourávání glukosy pentosafosfátovým cyklem.
- C – Špatně. Glukokinasa je jaterní enzym, který fosforyluje glukosu v cytoplasmě hepatocytu na glukosa-6-fosfát. Její aktivita je značně ovlivňována hladinou glukosy.
- D – Špatně. Hexokinasa je enzym, který katalyzuje fosforylaci glukosy na glukosa-6-fosfát v extrahepatálních tkáních. Aktivita hexokinasy pro velmi nízkou hodnotu  $K_m$  není ovlivněna koncentrací glukosy v krvi.
- E – Správná odpověď. Glukosa-6-fosfatasa hydrolyzuje glukosa-6-fosfát a poskytuje volnou glukosu. Je přítomna v játrech a ledvině. Chybí (!) ve svalstvu a tukové tkáni. Její přítomnost umožňuje dodávku glukosy z tkání do krevní cirkulace.

## Otázka 2.

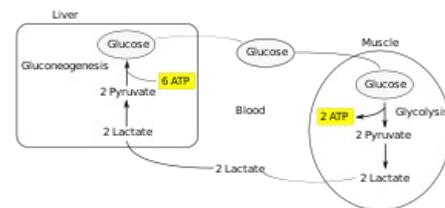
- A – Špatně. Alanin se za katalýzy alaninaminotransferasy může metabolizovat na pyruvát, který pak za účasti pyruvátkarboxylasy,  $Mg^{2+}$ , ATP a  $CO_2$  dá vznik oxalacetátu a po redukci malátu (vše se odehrává v mitochondriích). Tento přestupuje mitochondriální membránu (pro oxalacetát je nepropustná), znovu se v cytoplasmě oxiduje na oxalacetát a ten za účasti fosfoenolpyruvátkarboxykinasy, GTP a  $CO_2$  se mění na fosfoenolpyruvát.
- B – Špatně. Pyruvát se sice nemůže přeměnit přímo na fosfoenolpyruvát (pyruvátkinasa může pracovat z termodynamických důvodů jen jedním směrem), ale prostřednictvím pyruvátkarboxylasy a dále fosfoenolpyruvátkarboxykinasy přes oxalacetát, malát a znovu oxalacetát vzniká v glukoneogenetické dráze opět fosfoenolpyruvát.
- C – Špatně. Laktát po dehydrogenaci laktátdehydrogenasou dává pyruvát, který "oklikou" tj. prostřednictvím enzymů glukoneogeneze (pyruvátkarboxylasa, fosfoenolpyruvátkarboxykinasa) se může změnit na fosfoenolpyruvát.
- D – Správně. Palmitát podléhá  $\beta$ -oxidaci a dá vznik na konec 8 acetylCoA, které ještě v mitochondriích mohou být dále oxidovány v citrátovém cyklu na  $CO_2$  a  $H_2O$  už na prvních stupních cyklu, takže nezbyvá příliš uhlíkových zbytků přeměněných na dostatečné množství oxalacetátu potřebného pro glukoneogenezu. Je-li totiž oxalacetát odejmut z cyklu a není-li nahrazen, kapacita buňky tvořit velmi potřebný ATP by byla omezena. Tedy acetyl-CoA není vhodným substrátem pro glukoneogenezu; tím je pyruvát vznikající z aminokyselin (alaninu), který poskytuje reakci katalyzovanou pyruvátkarboxylasou dostatek oxalacetátu. Tím glukoneogeneze nenarušuje metabolizaci v cyklu kyseliny citronové.
- E – Špatně. Oxalacetát je důležitým substrátem glukoneogeneze. Vzniká z pyruvátu působením pyruvát karboxylázy. Je však neprostupný přes mitochondriální membránu, proto musí být přeměněn na malát, který je prostupný; v cytoplasmě se znovu dehydrogenuje na oxalacetát, který dává za účasti fosfoenolpyruvátkarboxykinasy fosfoenolpyruvát; ten přes triosafosfáty a hexosafosfáty poskytuje v glukoneogenetické dráze glukosu.

## Otázka 3.

- A – Špatně. Naopak insulin podněcuje aktivitu jaterní glukokinasy a fosforyluje intracelulární glukosu na glukosa-6-fosfát. Tím snižuje intracelulární hladinu glukosy a nepřímo tak podporuje tok glukosy z cirkulace do hepatocytu. Insulin podporuje jaterní glykolýzu. Naopak inhibuje aktivitu jaterní glukosa-6-fosfatasy, která uvolňuje glukosu z jater.
- B – Správně. Insulin podporuje utilizaci glukosy ve svalstvu tím, že podporuje translokaci glukosy prostřednictvím transportního systému z cirkulace do buňky, dále stimuluje tvorbu glukosa-6-fosfátu, který může být isomerizován na glukosa-1-fosfát, prekursor pro syntézu glykogenu.
- C – Špatně. Insulin má efekt opačný, podněcuje lipogenezi a je velmi účinným inhibitorem lipolýzy.
- D – Špatně. Insulin má naopak účinek podporující syntézu glykogenu z glukosy.
- E – Špatně. Insulin naopak podněcuje vstup aminokyselin do buněk, stimuluje syntézu proteinů (anabolický efekt).

## Otázka 4.

- A – Správně. Úlohou Coriho cyklu (též cyklus kyseliny mléčné) je přenos nadbytečných redukujících ekvivalentů ze svalstva do jater. V rychle pracujících svaích (při kontrakci) nestačí dodávka  $O_2$  mitochondriím být tak rychlá, aby byl reoxidován NADH vzniklý při glykolýze. Když koncentrace cytoplasmatického NADH stoupá, laktátdehydrogenasa katalyzuje přenos redukčních ekvivalentů z NADH na pyruvát za vzniku laktátu. Tento proniká ze svalů do cirkulace a je vychytán játry. V nich laktátdehydrogenasa přenáší elektrony zpět na NAD za vzniku pyruvátu. Pyruvát pak v glukoneogenetické dráze je přeměněn na glukosu, která opouští játra a z cirkulace se dostane do svalstva. Tento cyklus dovoluje, aby kosterní svalstvo pracovalo po určitou krátkou dobu v anaerobních podmínkách.



Coriho cyklus

- B – Špatně. Glukosa-6-fosfátdehydrogenasa je úvodní enzym, kterým se začíná pentosafosfátová dráha metabolismu glukosy.
- C – Špatně. Pyruvátdehydrogenasa přeměňuje pyruvát na acetyl CoA, který vstupuje do cyklu kyseliny citronové. Předtím musí pyruvát cytoplasmu být přenesen do mitochondrií. Tam pyruvát podléhá oxidativní

dekarboxylaci katalyzované multienzymovým komplexem, který se souborně nazývá pyruvátdehydrogenasový komplex.

- D – Špatně. Glukokinasa katalyzuje fosforylaci glukosy v játrech na glukosa-6-fosfát a zahajuje tak glykolytickou dráhu.
- E – Špatně. Hydroxymethylglutaryl-CoA reduktasa je klíčový enzym při syntéze cholesterolu.

#### Otázka 5.

- A – klesá
- B – stoupá
- C – klesá
- D – stoupá
- E – klesá

#### Otázka 6.

- A – Špatně
- B – Špatně
- C – Správně. Glukagon vazbou na povrchový membránový receptor aktivuje adenylát cyklosový systém a zvyšuje tak obsah cAMP v buňce (cAMP působí jako "druhý posílčec" = second messenger), tím dochází k alosterické aktivaci cAMP dependentní proteinkiny, která mění fosforylasu b na aktivní fosforylasu a, která štěpí glykogen v játrech (glykogenolytický účinek glukagonu v játrech; nikoliv ve svalech). Přitom dochází k inaktivaci glykogensyntézy (inaktivuje se proteinfosfatasou 1). Po požití potravy se dostává glukosa do vena portae, glukosemie stoupá; maxima dosahuje za 30 – 60 minut. U zdravého jedince hodnota nepřevyší 10 mmol/l (obvykle 7 – 8 mmol/l).

#### Otázka 7.

- A – Správně. Absolutní nebo relativní nedostatek insulinu brání transportu glukosy přes buněčnou membránu (vyjma hepatocytu), snižuje aktivaci hexokinasy a tím její fosforylaci na glukosa-6-fosfát.
- B – Špatně. Místem glukoneogeneze jsou hlavně játra, nikoliv svalstvo.
- C – Správně. Jaterní glukoneogeneze se podílí významně na hyperglykémii u diabetu. Hlavním substrátem glukoneogeneze jsou aminokyseliny (alanin), který je přeměněn na pyruvát a glukoneogenetickou dráhou na glukosu. Reakce vyžaduje energii, která se bere z oxidace mastných kyselin (lipolýza). Zvýšené produkce acetyl CoA ( $\beta$ -oxidace mastných kyselin) allosteryicky aktivuje pyruvátkarboxylasu (enzym, který zahajuje zpětnou přeměnu pyruvátu až na fosfoenolpyruvát) a naopak inhibuje pyruvátdehydrogenasu, která je nutná pro vstup pyruvátu (resp. acetyl CoA) do cyklu kyseliny citronové. Zvýšenou koncentrací alaninu a mastných kyselin se brzdí přeměna fosfoenolpyruvátu na pyruvát a tím se inhibuje glykolýza a podporuje glukoneogeneze.
- D – Špatně. Přenos glukosy do hepatocytu není závislý na insulinu. U jiných buněk tento proteinový nosič glukosy usnadňuje translokaci glukosy přes membránu a potřebuje insulin. Nepřímo však nedostatek insulinu ovlivňuje vstup glukosy z cirkulace do hepatocytu u diabetu tím, že není dostatečně aktivována glukokinasa, která za normálních okolností zvyšuje gradient mezi "volnou" glukosou vně a uvnitř jaterní buňky.
- E – Špatně. Zvýšení renálního prahu pro glukosu vzniká až později v průběhu diabetu a je spíše následkem hyperglykémie než její primární příčinou. Zvýšený renální práh u pokročilého diabetu se však může podílet na diskrepančním nálezu vysoké hyperglykémie při relativně malé glykosurii.
- F – Správně. Při nedostatku insulinu převažuje účinek glukagonu, který podporuje hyperglykémii zvýšenou jaterní glykogenolýzou a stimulací glukoneogeneze.
- G – Špatně. Deficit insulinu naopak (pro relativní nadbytek glukagonu) podporuje lipolýzu, která je potřebná jako energetický zdroj pro glukoneogenezu.

#### Otázka 8.

- A – Špatně. Nejde o snížené odbourávání, ale o zvýšenou produkci ketolátů v játrech.
- B – Správně. Kombinace nedostatku insulinu (nebo jeho účinku) se zvýšeným účinkem glukagonu vede k nedostatečnému využití glukosy, ke glukoneogeneze a stimulaci lipolýzy (vystupňování  $\beta$ -oxidace mastných kyselin a nadprodukcí acetyl CoA v játrech).
- C – Špatně. Neenzymová konverze acetoacetátu na aceton naopak navozuje možnost vylučování ketolátů též plícemi (v dechu cítit ovocný zápach).
- D – Správně. Zvýšený katabolismus mastných kyselin v játrech, které se sem dostanou z lipolýzy z tukových depotů, vede k nadprodukcí acetyl CoA, který nemůže být odbourán v cyklu kyseliny citronové (nedostatek oxalacetátu vzniklého při glykolýze); z molekuly acetyl-CoA se kondensuje na acetoacetyl-CoA, z kterého vzniká acetoacetát; při nedostatku  $O_2$  se může redukovat na hydroxybutyrát. Obě karboxylové kyseliny jsou středně silné (pK kolem 4) a značně ovlivňují pH krve ve smyslu acidémie.
- E – Správně. Zvýšená produkce acetyl-CoA v játrech, vede k hromadění kondenzačního produktu – acetoacetátu. Jde tedy o nadměrnou produkci ketolátů v játrech, nikoliv o snížené odbourávání.
- F – Správně. Tvorba hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) je jedna z cest, z kterých vzniká acetoacetát. Acetoacetyl-CoA přibírá další molekulu acetyl CoA; vzniká tak HMG-CoA, který působením HMG-CoA-lyasy

odštěpuje acetyl-CoA a zůstává "volný" acetoacetát. Tento způsob tvorby acetoacetátu z aceto-acetyl-CoA se zdá být významnější než jednoduché deacylace.

#### Otázka 9.

- A – Správně. Trvající výrazná hyperglykemie u noninsulin dependentního diabetu navodí osmotickou diurézu. Za stavu nedostatečné dodávky vody, zejména u starších lidí po mrtvici nebo infekci, dochází k hyperosmolaritě ECT. Zbytková sekrece insulínu stačí zabránit nadměrné ketogenezi, ale nestačí ovlivnit hyperglykémii. Hyperosmolární koma se proto vyskytuje častěji u noninsulindependentního diabetu; má vysokou mortalitu (až 50%).
- B – Špatně. Chybění insulínu kombinované s nadbytkem glukagonu je příčinou ketoacidotického komatu u IDDM. U NIDDM zbytková sekrece insulínu zabrání zvýšené produkci ketolátů, ale nezabrání hyperglykémii.
- C – Špatně. Insulin neovlivňuje využití glukosy mozkem.
- D – Špatně. Glykace kolagenu v bazální membráně glomerulů sice způsobí zvýšenou permeabilitu, která vede nejprve ke zvýšení albuminurie jako první laboratorní známce počínající diabetické nefropatie; není však příčinou osmotické diurézy.

## Kazuistiky

### Pacientka s nadváhou a bolestmi v břiše

49letá žena, dlouhá anamnéza tloušťky bez snahy o dietu a redukci váhy. Má bolesti v pánvi. Gynekolog. nález: chron. pánevní zánět. Při poslední návštěvě zvýšený krevní tlak, glykemie na lačno 15,8 mmol/l.

#### Otázky:

1. Jakým typem diabetu pravděpodobně pacientka trpí?
2. Co působí zvýšený glukagon?
3. Co je příčinou zvýšeného vylučování urey močí u diabetes mellitus?

#### Odpovědi

1. NIDDM.
2. Glukagon usnadňuje glykogenolýzu, tím stoupá krevní glukosa.
3. Nedostatek insulínu vede ke zvýšenému odbourávání bílkovin pro zvýšení glukoneogeneze. Zvýšená urea v séru je odrazem zvýšeného katabolismu aminokyselin.

### Žena, 21 roků s diabetem typu 1

Přijata k hospitalizaci v obduzeném stavu s tachypnoe. V dechu cítit ovocný zápach. V anamnéze akutní infekce dýchacích cest. Laboratorní nález:

- krev: glukosa 22 mmol/l, hydrogenkarbonát 9,5 mmol/l
- sérum: urea 11,8 mmol/l,  $\text{Na}^+$  136 mmol/l,  $\text{K}^+$  5,7 mmol/l

#### Otázky:

1. O jakou diagnózu se jedná
2. Jak lze vysvětlit nízkou hladinu hydrogenkarbonátu (patobiochemický podklad)
3. Proč je zvýšená hladina urey a  $\text{K}^+$ .

#### Odpovědi

1. Jde o diabetické ketoacidotické kóma.
2. Nízká hladina hydrogenkarbonátu je známkou metabolické acidózy pro nadměrné hromadění ketokyselin (acetocetát a 3-hydroxymáselná). Nedostatek insulínu vede k nedostatku glukosy v buňce. Tato situace navodí glukoneogenezi, tj. syntézu glukosy, z uhlíkového skeletu aminokyselin. Energie se získává z  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, která vede k nadprodukci ketolátů a k jejich hromadění pro nemožnost metabolizace v citrátovém cyklu.
3. Zvýšená urea v séru je způsobena jednak dehydratací navozenou osmotickou diurézou pro hyperglykémii (snížený cirkulující objem  $\rightarrow$  snížené prokrvení ledvin  $\rightarrow$  snížená glomerulární filtrace  $\rightarrow$  prerenální uremie), jednak zvýšeným odbouráváním aminokyselin při glukoneogenezi (zvýšená ureageneze). Hyperkalemie u některých pacientů provází metabolickou acidózu a je výrazem výstupu  $\text{K}^+$  z buněk do ECT. Při protražované osmotické diuréze dochází ke značným ztrátám  $\text{K}^+$  močí a hladina plasmatického  $\text{K}^+$  se snižuje jako výraz už velmi nebezpečné kaliové deplece.

### Zdravotní sestra, 24 let

Mívala opakované stavy hypoglykemie. Laboratorní vyšetření ukázalo následující výsledky: B-glukosa opakovaně 0,9 – 1,1 mmol/l, C-peptid: 0,01 pmol/l až neprokazatelný (opakovaně)

#### Otázky:

1. Jaká je nejpravděpodobnější příčina hypoglykemie?

#### Odpovědi

1. Jde nejspíše o diagnózu hypoglycaemia facticia. Pro nepřítomnost insulinu mluví velmi nízká hladina C-peptidu. Sestra si hypoglykemie navozovala pícháním insulinu.

### Pacient na parenterální výživě

Muž, 32 roků, v pokročilém stadiu Crohnovy choroby (ileitis terminalis), ve stavu těžké malnutrice byl na parenterální výživě. Laboratorní vyšetření:

- B-glukosa (ne nalačno): 9,8 mmol/l
- S-fosfát: 0,3 mmol/l
- S-albumin: 27 g/l
- S-Ca: 1,96 mmol/l

#### Otázky:

1. Jaké je vysvětlení laboratorních hodnot

#### Odpovědi

1. Při parenterální výživě se často podává více glukosy, než tkáň stačí průběžně využít, a proto nález hyperglykemie bývá častý. O utilizaci glukosy (vstupu glukosy do buněk) svědčí nízká hladina anorganického fosfátu v plasmě. Vstup glukosy do buňky s následnou fosforylací na glukosa-6-fosfát je vždy provázen též přesunem fosfátu z ECT do ICT a jeho využitím při regeneraci ATP. Nízká hodnota albuminu u těžké formy Crohnovy choroby je způsobena exsudativní enteropatií (ztráty plasmatických proteinů sliznicí poškozené části střeva). Nízká hodnota Ca provází snížení albuminu (50 % Ca je vázáno na albumin).

## Odkazy

### Související články

- Dědičné metabolické choroby z ukládání glykogenu
- Energetický metabolismus a jeho poruchy

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- **Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- **Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- **Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- **Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- **Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík
- **Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

### Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. s. 24–33. ISBN 80-238-4589-6.