

Regulace glykemie a její poruchy; diabetes mellitus

Autoři

Doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc.

(bousova@faf.cuni.cz)

Katedra biochemických věd

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Udržení stálé hladiny glukosy v krvi (glykemie) je nezbytné pro zajištění přísunu glukosy do všech buněk a tkání, zejména mozku, za všech okolností. Zároveň díky tomu nedochází k poškození orgánů, které je vyvoláno dlouhodobým působením vysokých koncentrací glukosy. Na regulaci metabolismu glukosy a udržení stálé glykemie se podílí celá řada hormonů (insulin, glukagon, kortisol, adrenalin a další) a také nervový systém (sympatikus a parasympatikus). U řady nemocí není organismus schopen udržet konstantní hladinu glukosy. Diabetes mellitus je chronické heterogenní onemocnění provázené hyperglykemií v důsledku dlouhodobého absolutního nebo relativního nedostatku insulinu nebo jeho nedostatečného účinku ve tkáních. Jedná se o komplexní metabolickou poruchu, zasahující metabolismus sacharidů a následně i metabolismus lipidů a proteinů a hospodaření s vodou a elektrolyty. Cílem této lekce je popsat mechanismy regulující glykemie, připomenout fyziologické účinky hlavních hormonů zapojených do její regulace, popsat metabolické změny, které provázejí diabetes mellitus, a přiblížit komplikace tohoto onemocnění na molekulární úrovni.

Přehled transportu a intracelulárního metabolismu glukosy

Transport glukosy přes membrány

D-glukosa je nejvýznamnějším přirozeně se vyskytujícím monosacharidem, který slouží jako hlavní zdroj energie pro buňky a tkáně. Molekuly glukosy jsou silně polární a nemohou tedy prostupovat hydrofobní lipidovou dvojvrstvou membrány prostou difuzí, proto během evoluce vznikly transportní mechanismy umožňující přenos glukosy (i dalších hydrofilních látek) přes buněčné membrány. Do současné doby byly identifikovány dvě rodiny **glukosových transportérů** – přenašeče zprostředkávající usnadněnou difuzi (**GLUT**, *glucose transporters*) a transportéry zajišťující aktivní transport (**SGLT**, *sodium-dependent glucose transporters*). Nejrozšířenějším způsobem transportu glukosy je usnadněná difuze, zatímco aktivní transport zprostředkovaný transportéry SGLT probíhá zejména v enterocytech a buňkách proximálních tubulů ledvin. Dosud bylo nalezeno a popsáno 14 různých přenašečů GLUT a 6 transportérů SGLT. Charakteristiky nejvýznamnějších transportérů jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1. Hlavní transportní systémy pro aktivní (SGLT) a pasivní (GLUT) transport glukosy přes buněčnou membránu

Transportér	Hlavní lokalizace	Citlivost k insulinu	Fyziologický substrát	Poznámka
SGLT1	Střevo, srdce, proximální tubuly ledvin	Ne	Glc, Gal	Vysoká afinita, malá kapacita
SGLT2	Proximální tubuly ledvin	Ne	Glc, Gal	Nízká afinita, vysoká kapacita
GLUT1	Mozek, HEB, erythrocyty, placenta	Ne	Glc, Gal, Man	$K_M = 5-7$ mmol/l
GLUT2	Játra, β -buňky pankreatu, ledviny, střevo	Ne	Glc, Frc, Gal, Man	$K_M = 17-20$ mmol/l
GLUT3	Neurony CNS	Ne	Glc, Gal, Man	$K_M = 1-2$ mmol/l
GLUT4	Kosterní sval, tuková tkáň, srdce	Ano	Glc	$K_M = 5$ mmol/l
GLUT5	Tenké střevo, ledviny, varlata	Ne	Frc	$K_M = 5$ mmol/l, specifický pro Frc

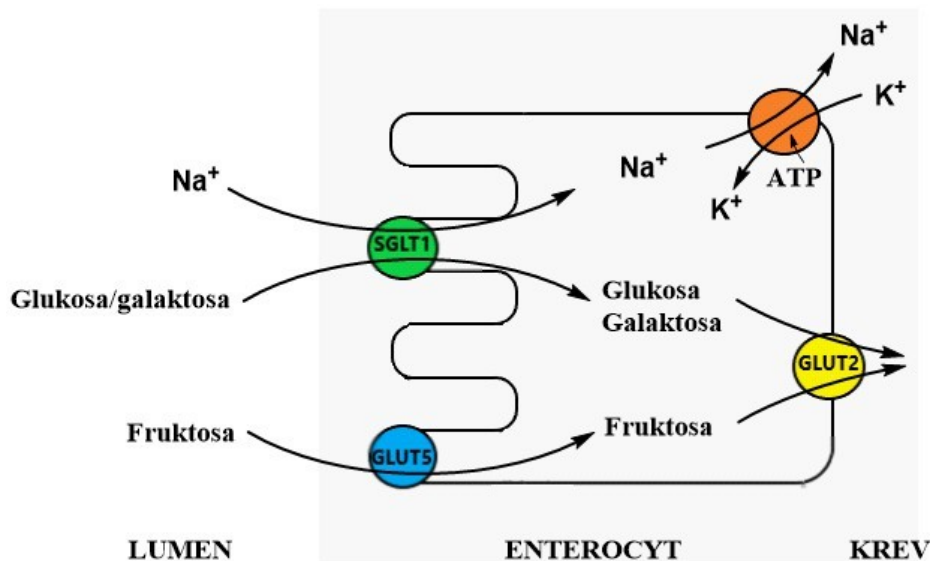
Glc, glukosa; Gal, galaktosa; Man, manosa; Frc, fruktosa

Při **usnadněné difuzi** probíhá **transport po koncentračním gradientu** do místa s nižší koncentrací transportované látky. Rychlost transportu závisí na afinitě transportéru k substrátu (hodnota K_M) a také na koncentraci substrátu. Pokud je hodnota K_M výrazně nižší, než koncentrace glukosy v extracelulární tekutině, pak se rychlost transportu glukosy do buňky výrazně nezmění ani při značných změnách glykemie. Transportér GLUT3 je vysokoafinitní přenašeč ($K_M = 1-2$ mmol/l), který zajišťuje konstantní přísun glukosy do neuronů CNS, i když hladiny glukosy v extracelulární tekutině kolísají (příjem potravy, fyzická zátěž atd.). Naproti tomu vysoká hodnota K_M značí, že rychlost transportu glukosy bude závislá na její koncentraci (čím vyšší bude koncentrace glukosy, tím rychleji bude transportována do buněk). Jaterní buňky a β -buňky Langerhansových ostrůvků exprimují vysokokapacitní a nízkoafinitní přenašeč GLUT2 ($K_M = 15-20$ mmol/l), který umožňuje jaterním buňkám hromadit glukosu po příjmu potravy bohaté na sacharidy a β -buňkám zvyšovat sekreci insulinu úměrně se vzestupem glykemie. Hustota transportérů a schopnost zpracovávat glukosu je v některých tkáních regulována pomocí insulinu. Tyto tkáně (např. kosterní svaly, tuková tkáň) exprimují transportér GLUT4, který je přítomný uvnitř buňky v cytoplasmatických vesikulech a na povrch buňky se dostává až po navázání insulinu na receptor na povrchu buňky. Takto se zvyšuje počet transportérů na povrchu buňky i kapacita buňky vycítávat glukosu z extracelulárního prostoru. Je pravděpodobné, že insulin zvyšuje prostřednictvím fosforylace rovněž aktivitu a kapacitu transportérů GLUT4. Po poklesu glykemie je insulin z receptoru odstraněn a transportéry GLUT4 jsou endocytosou odstraněny z plasmatické membrány a uskladněny uvnitř buňky ve vesikulech.

Aktivní transportní systémy SGLT využívají pro přenos glukosy koncentrační gradient sodíku mezi extracelulární a intracelulární tekutinou **vytvořený iontovou pumpou**

Na^+, K^+ -ATPasou. Transportéry SGLT aktivně vychytávají glukosu proti koncentračnímu gradientu a tím umožňují dosáhnout prakticky nulových koncentrací glukosy v lumen tenkého střeva a v proximálních tubulech ledvin.

Přenos glukosy přes membránu je komplexně regulovaný systém a exprese různých transportérů v jednotlivých typech buněk se významně podílí na regulaci metabolismu cukrů. Buňky mohou současně exprimovat několik transportních systémů. Příkladem mohou být enterocyty a proximální tubuly ledvin, které exprimují odlišné transportéry na luminální a bazolaterální membráně a zajišťují tak jednosměrný přenos glukosy do krve (Obr. 1).



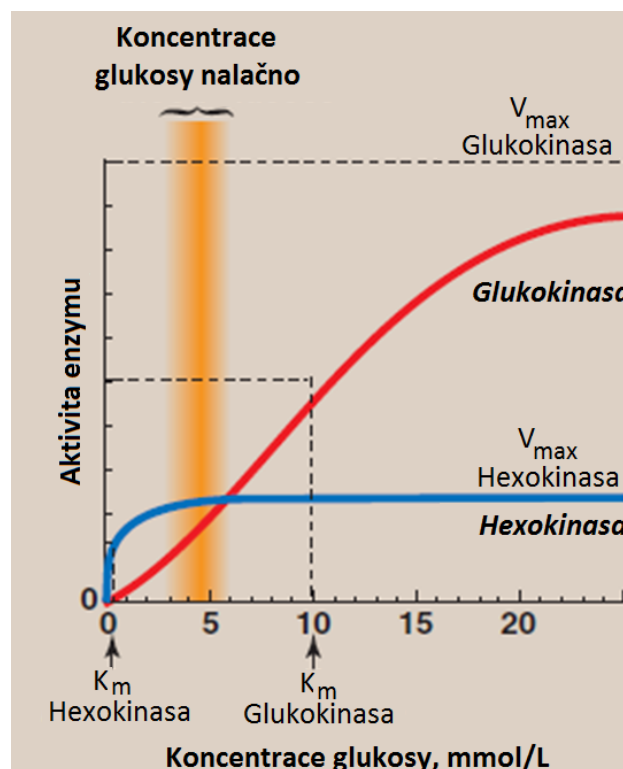
Obr. 1. Přenos cukrů pomocí transportérů SGLT a GLUT stěnou enterocytů do krve

Intracelulární metabolismus glukosy

Usnadněná difuze zprostředkovaná některým z transportérů GLUT představuje nejběžnější způsob přenosu glukosy přes cytoplasmatickou membránu. K zajištění plynulosti tohoto přenosu jsou nutné mechanismy, které vytvářejí koncentrační gradient glukosy mezi extra- a intracelulárním prostředím. V případě hepatocytu je po příjmu potravy nezbytné, aby se glukosa uvnitř buňky rychle metabolizovala, protože pokud by se glukosa uvnitř hepatocytu hromadila, nebyl by přenos dalších molekul glukosy do buňky možný. Naopak v případě hladovění je nutné, aby intracelulární koncentrace glukosy v hepatocytu stoupla nad koncentraci v extracelulárním prostoru, a mohlo tak dojít k jejímu transportu do krve. Mechanismy zajišťující koncentrační gradient glukosy mezi extra- a intracelulárním prostředím jsou dány na jedné straně aktivitou enzymů/drah, které hladinu glukosy snižují (hexokinasa/glukokinasa, glykolýza, syntéza glykogenu), a na druhé straně aktivitou enzymů/drah, které hladinu glukosy zvyšují (glukosa-6-fosfatasa, glukoneogeneze, glykogenolýza).

Hexokinasa a glukokinasa přeměňují glukosu na glukosa-6-fosfát, který je výchozím substrátem glykolýzy i syntézy glykogenu. Tyto enzymy se liší svou regulací, hodnotou K_M a lokalizací. **Glukokinasa** (též hexokinasa typu IV) je přítomná zejména v játrech, β -buňkách

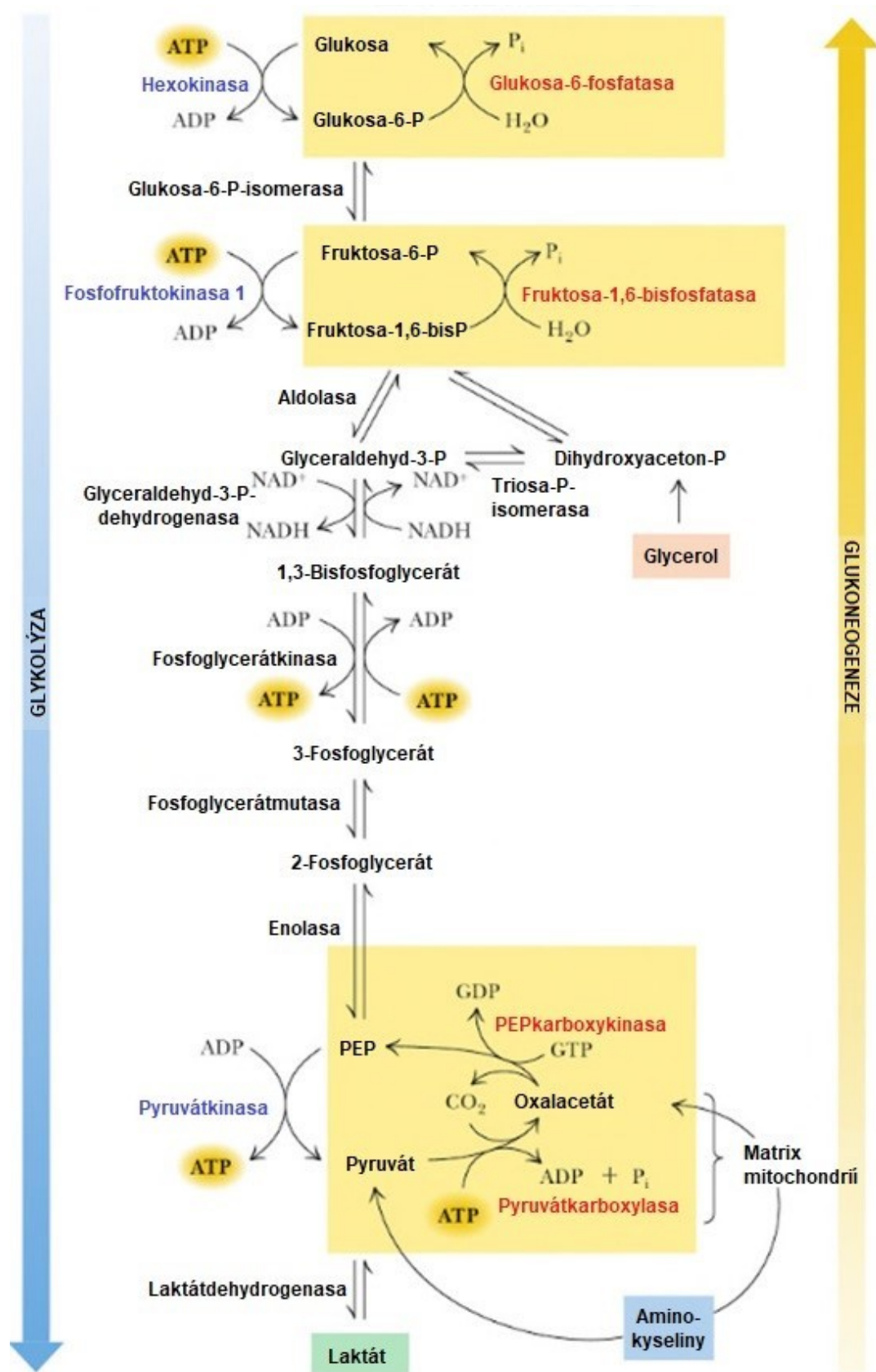
pankreatu, mozku a GIT, tedy v tkáních, které se významně podílejí na udržení stálé koncentrace glukosy v krvi. V těchto tkáních působí jako glukosový sensor. Glukokinasa se uplatňuje po příjmu potravy bohaté na sacharidy, kdy se podílí na odstraňování přebytku glukosy z krevního oběhu. Má vysokou hodnotu K_M (~ 12 mmol/l) a její aktivita není zpětnovazebně regulována glukosa-6-fosfátem. Fosforylace glukosy glukokinasou vyvolá v játrech syntézu glykogenu a uvolnění insulínu z β -buněk pankreatu. Transkripce a translace glukokinasy je indukována insulínem. **Hexokinasa** má nízké K_M pro glukosu ($\sim 0,05$ mmol/l) a je inhibována glukosa-6-fosfát. Za normálních podmínek je tento enzym nasycen substrátem a tak může zajišťovat konstantní rychlost dostupnosti glukosa-6-fosfátu pro potřeby buněk. Hexokinasa je schopná fosforylovat i další hexosy (např. fruktosu a manosu), ale s menší afinitou než je tomu v případě glukosy (Obr. 2).



Obr. 2. Vliv koncentrace glukosy na rychlost její fosforylace katalyzované hexokinasou a glukokinasou (upraveno z Harvey a Ferrier 2011)

Přeměna glukosa-6-fosfátu na glukosu je katalyzována **glukosa-6-fosfatasou**, enzymem specifickým pro játra (v menší míře je přítomná též v ledvinách a enterocytech). Hodnota K_M tohoto enzymu je dostatečně vysoká, aby umožnila zvyšovat tvorbu glukosy úměrně nabídce glukosa-6-fosfátu. Při hladovění a tělesné zátěži dochází díky působení glukagonu, katecholaminů a kortisolu a díky sníženému účinku insulínu k aktivaci glykogenolýzy a glukoneogeneze a je inhibováno využití glukosa-6-fosfátu v glykolýze a glykogenezi. Díky tomu roste v hepatocytu nabídka glukosa-6-fosfátu, stoupá rovněž syntéza glukosy *de novo* a její uvolňování do krve.

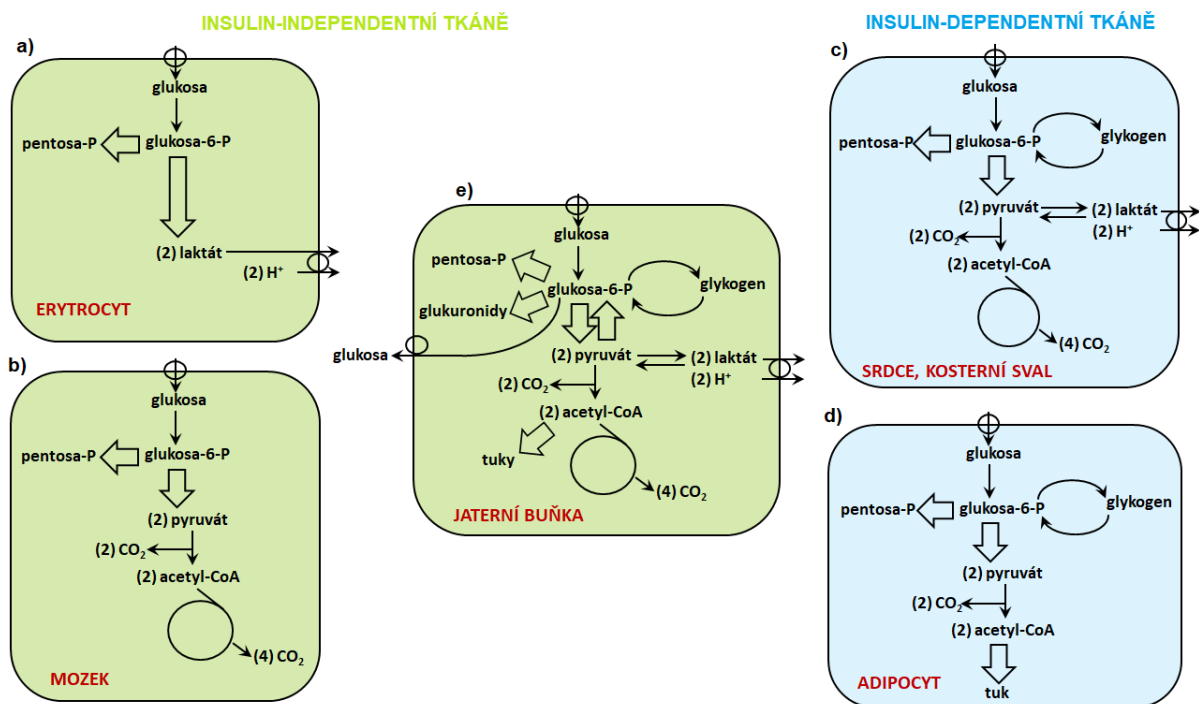
Shrnutí glykolýzy a glukoneogeneze je uvedeno v Obr. 3.



Obr. 3. Srovnání glykolýzy a glukoneogeneze (upraveno z Garrett a Grisham 2010). Modře psané enzymy jsou specifické pro glykolýzu, červeně pro glukoneogenezi a černě jsou společné pro obě dráhy. Ve žlutých boxech jsou uvedeny reakce, které se mezi oběma drahami liší. PEP, fosfoenolpyruvát

Využití glukosy v jednotlivých tkáních

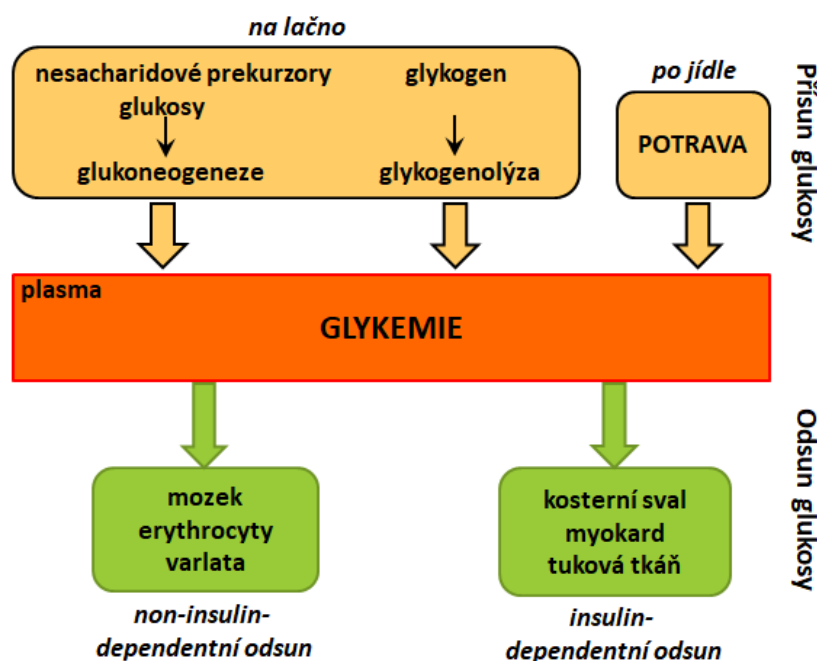
Různé typy buněk metabolizují glukosu odlišným způsobem. V **erythrocytech** (Obr. 4a) je glukosa po svém vstupu do buňky, který je zprostředkován transportérem GLUT1, metabolizována převážně anaerobní glykolýzou. Erythrocyty nemají mitochondrie, proto je glukosa kontinuálně metabolizována na laktát, který je vylučován do krve. Glukosa vstupující do pentosového cyklu poskytuje NADPH nezbytné pro udržení glutathionu v redukované formě, který se významně podílí na ochraně membrán erythrocytů před poškozením organickými peroxidy a peroxidem vodíku. Do **buněk mozku** (Obr. 4b) je glukosa transportována pomocí GLUT1 a GLUT3, následně podléhá glykolýze za vzniku pyruvátu, který je pak v mitochondriích oxidován až na CO_2 a H_2O . V těchto buňkách je rovněž aktivní pentosový cyklus produkující NADPH, které je využito pro redukční biosyntézy a pro udržení glutathionu v redukovaném stavu. Vstup glukosy do **kosterních svalů a myokardu** (Obr. 4c) je stimulován insulinem a zprostředkován transportérem GLUT4. Glukosa je zpracována v glykolýze a vznikající pyruvát je za aerobních podmínek oxidován až na CO_2 a H_2O za vzniku ATP. V nepřítomnosti kyslíku je pyruvát redukován na laktát, který je vyloučen do krve. Svalové buňky dokáží syntetizovat značné množství glykogenu. **Adipocyty** (Obr. 4d) jsou rovněž vybaveny transportérem GLUT4. Glukosa je v těchto buňkách glykolýzou přeměněna na pyruvát, který je v pyruvátdehydrogenasovém komplexu oxidován na acetyl-CoA, který je primárně použit k *de novo* syntéze mastných kyselin. NADPH, které je pro biosyntézu mastných kyselin nezbytné, vzniká v pentosovém cyklu. Adipocyty jsou schopné syntetizovat a odbourávat glykogen, ale tyto procesy jsou ve srovnání se svalovými buňkami nebo játry značně omezené. **Buňky jaterního parenchymu** (Obr. 4e) disponují nejširším spektrem metabolických drah zpracovávajících glukosu. Ta je do jaterních buněk transportována nízkoafinitním, vysokokapacitním transportérem GLUT2. Glukosa podstupuje extenzivní metabolismus v pentosovém cyklu, jehož produkt NADPH je použit k redukčním biosyntézám, redukci oxidovaného glutathionu a k celé řadě reakcí katalyzovaných enzymy endoplasmatického retikula. Další produkt pentosového cyklu ribosa-5-fosfát slouží k syntéze nukleotidů (ATP, DNA, RNA). Glukosa je v játrech uložena ve formě glykogenu. Další důležitou funkcí jater je detoxikace xenobiotik a některých eobiotik (např. bilirubin), která jsou konjugována s kyselinou glukuronovou, vznikající oxidací glukosy. Pyruvát vznikající v glykolýze je po oxidaci na acetyl-CoA buď kompletně oxidován v citrátovém cyklu, nebo je použit pro *de novo* syntézu mastných kyselin. Jedinou schopností jaterních buněk je přeměna tříuhlíkatých prekurzorů (např. laktát, pyruvát, glycerol, alanin) na glukosu v glukoneogenezi a její uvolnění do krve.



Obr. 4. Přehled hlavních cest intracelulárního metabolismu glukosy ve vybraných tkáních těla (upraveno z Devlin 1997).

Homeostáza glukosy

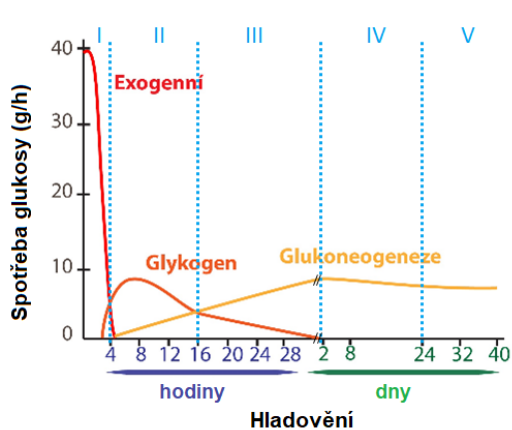
Koncentrace glukosy v krvi (glykemie) je za fyziologických podmínek udržována v rozmezí 3,9-5,6 mmol/l nalačno a nižší než 10 mmol/l po jídle. Glykemie je výsledkem příjmu, syntézy, přeměny, spotřeby a ztráty glukosy (Obr. 5). Pro některé tkáně, jako jsou mozek a erytrocyty, je glukosa za normálních podmínek jediným zdrojem energie. Zároveň nedochází k poškození orgánů, které vyvolává dlouhodobé působení vysokých koncentrací glukosy (viz. chronické komplikace diabetu mellitu). Z těchto důvodů je udržení stálé koncentrace glukosy v krvi jedním ze základních cílů regulačních mechanismů, uplatňujících se v distribuci a metabolismu glukosy. Glykemie je regulována hormonálně (např. insulin, glukagon, adrenalin, kortisol) a nervově (působení parasymptiku, symptiku a hypothalamu).



Obr. 5. Homeostáze glukosy (upraveno z Vejražka 2010).

Fáze homeostázy glukosy

Proces, který reguluje metabolismus glukosy a pomáhá udržovat její stálou hladinu v plasmě, se nazývá **homeostáza glukosy**. Z pokusů na obézních pacientech, kteří z terapeutických důvodů podstupovali dlouhodobé hladovění za účelem redukce hmotnosti, byly odvozeny **fáze homeostázy glukosy** a procesy, které se podílejí na udržení stálé glykemie. Homeostázu glukosy lze rozdělit do pěti fází (Obr. 6). První fáze je stavem nasycenosti, kdy jsou zdrojem glukosy sacharidy z potravy. Druhá fáze nastává ve chvíli, kdy je první zdroj glukosy vyčerpán a glykemie je udržována díky degradaci jaterního glykogenu. Jak se tento zdroj glukosy postupně zmenšuje, tak se začíná postupně nabývat na významu jaterní glukoneogeneze z laktátu, glycerolu a alaninu. Ta je hlavním zdrojem glukosy ve třetí fázi homeostázy. Všechny tyto změny proběhnou během prvních zhruba 20 hodin hladovění v závislosti na zásobách glykogenu, fyzické aktivitě a míře nasycení jedince. Po několika dnech hladovění se organismus přesouvá do čtvrté fáze, ve které závislost na glukoneogenezi postupně klesá. Nahromaděné ketolátky dosahují koncentrací, které jsou dostatečně vysoké na to, aby vstoupily do mozku a mohly pokrýt část jeho energetických potřeb. Na významu v této fázi nabývá renální glukoneogeneze. Pátá fáze nastává u extrémně obézních jedinců při dlouhodobém hladovění a je charakterizována ještě menší závislostí na glukoneogenezi. Energetické požadavky většiny tkání jsou do značné míry uspokojeny oxidací mastných kyselin nebo ketolátek. Dokud jsou koncentrace ketolátek vysoké, je proteolýza omezena a svalové proteiny a enzymy jsou ušetřeny. Po spotřebování veškerého tuku se začnou rozkládat svalové proteiny a po jejich degradaci následuje smrt jedince.

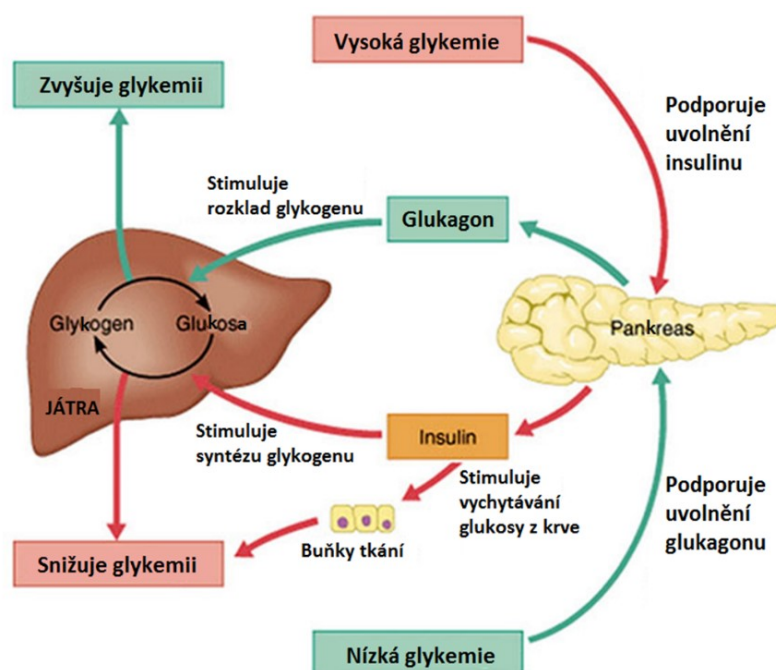


FÁZE	PŮVOD KREVNÍ GLC	TKÁŇ VYUŽÍVAJÍCÍ GLC	HLAVNÍ PALIVO MOZKU
I	Exogenní	Všechny	Glc
II	Glykogen, jaterní glukoneogeneze	Všechny kromě jater. Svaly a adipocyty menší rychlostí	Glc
III	Jaterní glukoneogeneze, glykogen	Všechny kromě jater. Svaly a adipocyty rychlostí mezi II a IV	Glc
IV	Glukoneogeneze jaterní a renální	Mozek, erythrocyty, dřeň ledvin. Svaly málo	Glc, ketolátky
V	Glukoneogeneze jaterní a renální	Mozek omezeně; erythrocyty a dřeň ledvin	Ketolátky, Glc

Obr. 6. Fáze homeostázy glukosy (upraveno z Devlin 1997)

Regulace glykemie

Zásadní význam v regulaci metabolismu glukosy a udržení stálé glykemie má hypothalamus (centra hladu a sytosti). Zvýšení glykemie je jedním ze signálů pro navození pocitu sytosti, zatímco při snížení hladiny glukosy zprostředkují tato centra pocit hladu. Vzhledem k tomu, že běžná strava obsahuje zejména sacharidy, lze tento způsob regulace považovat za základní mechanismus, který umožňuje dlouhodobě udržet stálou hladinu glykemie i zásoby glykogenu a triacylglycerolů (TAG). Hypothalamus má zároveň vliv na tonus autonomního nervového systému a tvorbu celé řady hormonů, které přímo ovlivňují metabolismus sacharidů (např. insulin, glukagon, kortisol, adrenalin). Regulace glykemie prostřednictvím insulinu a glukagonu je shrnuta v Obr. 7. Vliv jednotlivých hormonů na hladinu glukosy je uveden v Tabulce 2.



Obr. 7. Regulace glykemie prostřednictvím insulinu a glukagonu (upraveno z Marieb 2001)

Tabulka 2. Vliv hormonů na glykemii, podnět pro vyplavení a mechanismus jejich účinku

Hormon (tkáň)	Podnět pro vyplavení	Vliv na glykemii	Účinek
Insulin (slinivka břišní, β-buňky)	↑ hladina Glc v krvi	↓	↑ příjem Glc do buněk (↑ počtu GLUT4 v tukové a svalové tkáni) ↑ glykogeneze v játrech a ve svalu ↓ glukoneogeneze a glykogenolýzy v játrech ↑ glykolýzy a lipogeneze v játrech, tukové a svalové tkáni
Glukagon (slinivka břišní, α-buňky)	↓ hladina Glc v krvi	↑	↑ glykogenolýzy a glukoneogeneze v játrech ↓ glykogeneze a glykolýzy v játrech
Adrenalin (dřeň nadledvin)	Nervové podněty (stres, námaha)	↑	↑ glykogenolýzy ↑ glukoneogeneze
Kortisol (kůra nadledvin)	ACTH (stres, infekce, nízká hladina kortisolu)	↑	↑ glukoneogeneze v játrech ↑ nabídky glukogenních AK (inhibice proteosyntézy a aktivace proteolýzy v kosterním svalu)
ACTH (adenohypofýza)	CRH (stres)	↑	↑ sekrece glukokortikoidů » ↑ glukoneogeneze v játrech
T3 a T4 (štítná žláza)	TSH	↑	↑ resorpce Glc ve střevu ↑ glykogenolýzy v játrech
Růstový hormon (adenohypofýza)	GHRH	↑	↓ citlivosti k insulinu

Glc, glukosa; ACTH, adrenokortikotropní hormon; AK, aminokyseliny; CRH, kortikoliberin; TSH, thyreotropin hormon; GHRH, somatoliberin

Hormonální regulace glykemie

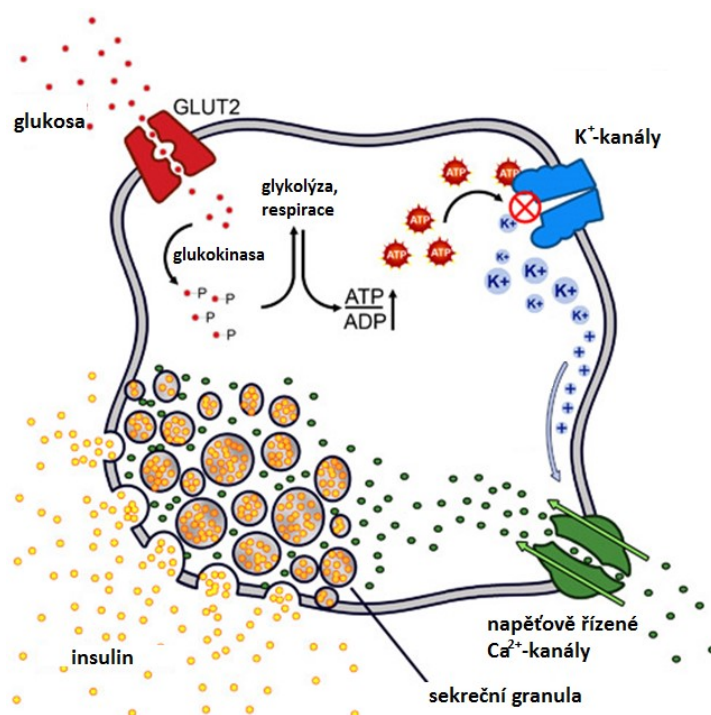
V regulaci glykemie se kromě substrátů, produktů, vzdálenějších metabolitů, kofaktorů a dalších látek uplatňují především hormony.

Insulin

Insulin je hlavním anabolickým hormonem organismu. Jedná se o proteohormon produkováný β-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Je tvořen řetězcem A (21 aminokyselin) a řetězcem B (30 aminokyselin) spojených dvěma disulfidovými můstky, další můstek spojuje dva cysteinové zbytky v řetězci A. Transkripce a translace genu *INS* vzniká peptid preproinsulin (110 aminokyselin), z jehož struktury je v endoplasmatickém retikulu signální peptidasou odstraněn signální peptid. Vzniklý proinsulin (86 aminokyselin) je zabalen do váček Golgiho aparátu, kde se podrobuje tvorbě disulfidických vazeb a částečné proteolýze.

Výsledkem je vznik aktivního insulinu a C-peptidu, které se společně vylučují do krevního oběhu ze sekrečních granul (váčky).

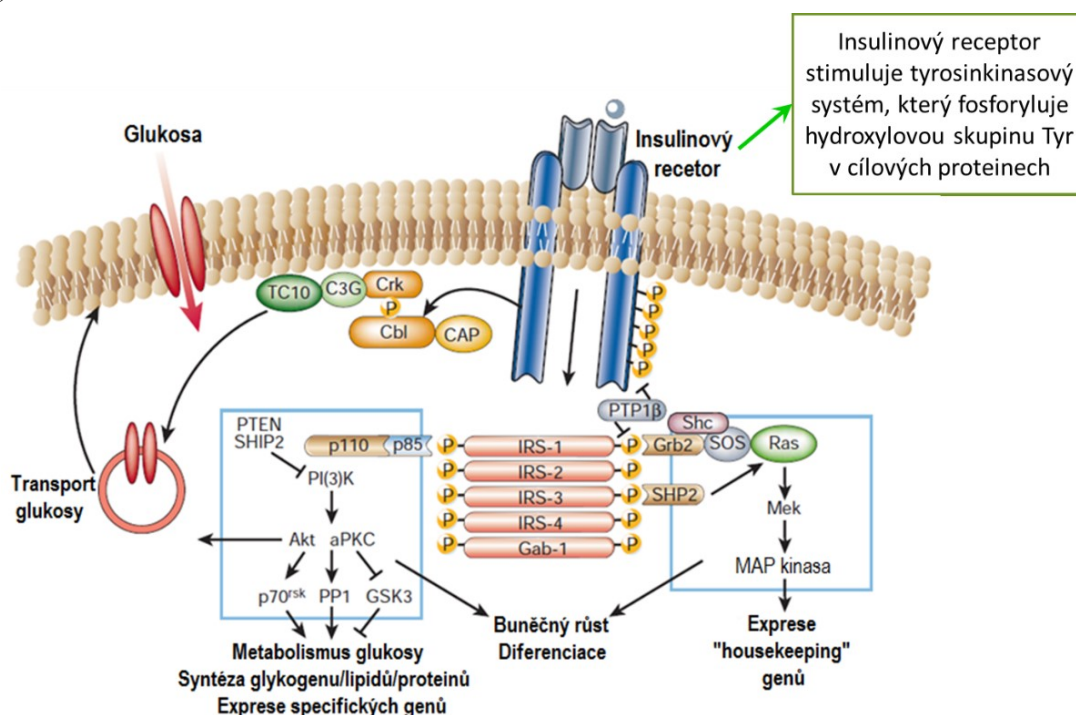
Sekrece insulinu je spuštěna stoupající hladinou glykemie (též aminokyseliny Arg a Leu a mastné kyseliny). Do β -buněk pankreatu je při hyperglykemii ve větší míře transportérem GLUT2 transportován glukosa, která je fosforylována glukokinásou. Stoupající hladina glukosy v krvi zvyšuje metabolický tok glykolýzou a citrátovým cyklem a tím dochází ke zvýšení produkce ATP, který pak inhibuje ATP-senzitivní K^+ -kanály. V důsledku této inhibice stoupá intracelulární koncentrace K^+ , což vyvolá depolarizaci plasmatické membrány s následným otevřením napětově-řízených Ca^{2+} -kanálů. Stoupající intracelulární koncentrace Ca^{2+} stimuluje exocytosu sekrečních granul a tedy i uvolnění insulinu (Obr. 8).



Obr. 8. Sekrece insulinu (upraveno z Rao et al. 2015)

Na plasmatické membráně cílových buněk je přítomný **insulinový receptor**, který přenáší signál do nitra buňky. Jedná se heterotetramer složený ze dvou α a dvou β řetězců spojených disulfidovými vazbami. Řetězec α je extracelulární a zajišťuje vazbu insulinu, zatímco řetězec β je transmembránový a jeho intracelulární doména má tyrosinkinaseovou aktivitu. Po vazbě insulinu na receptor dojde k oligomerizaci receptorů a konformační změně jejich molekul, jejímž důsledkem je autofosforylace intracelulárních částí sousedních polovin receptoru. K převodu signálu do buňky slouží adaptorové proteiny, v tomto případě tzv. substráty insulinového receptoru (IRS-1 až IRS-6), které jsou fosforylovány aktivovaným receptorem. Pro řízení kaskády dalších intracelulárních reakcí jsou klíčové IRS-1 a IRS-2, které vyvolávají aktivaci fosfatidylinositol-3-kinasy (PI3K) a mitogenem-aktivované kinasy (MAPK) a vystavení transportérů GLUT4 na plasmatické membráně buněk. Výsledkem aktivace insulinového receptoru je transport glukosy do buňky (GLUT4), metabolické účinky

insulinu podporující syntézu proteinů, lipidů a glykogenu a růstové účinky tohoto hormonu (Obr. 9).



Obr. 9. Insulinový receptor a přenos signálu (upraveno z Saltiel a Kahn 2001)

Hypoglykemizující **účinek insulinu** se uskutečňuje několika mechanismy:

V játrech insulin indukuje syntézu glukokinasy a dalších klíčových enzymů glykolýzy (fosfofruktokinasa, pyruvátkinasa) a aktivuje pyruvátdehydrogenasový komplex. Dochází k inhibici účinků hormonů, které působí přes cAMP, jejímž výsledkem je potlačení glukoneogeneze a glykogenolýzy. Dochází k útlumu syntézy klíčových enzymů glukoneogeneze (pyruvátkarboxylasa, fosfoenolpyruvátkarboxykinasa, fruktosa-1,6-bisfosfatasa, glukosa-6-fosfatasa). Díky antilipolytickému účinku insulinu (inhibice hormon-senzitivní lipasy) je utlumena syntéza ketolátek. Insulin podporuje syntézu proteinů na úrovni ribosomů a tlumí proteolýzu.

V kosterním svalstvu stoupá působením insulinu transport glukosy do buněk (přenos GLUT4 do plasmatické membrány). Je aktivována syntéza glykogenu díky zvýšené nabídce substrátu a díky stimulaci přeměny inaktivní glykogensynthasy na aktivní formu. Insulin stimuluje glykolýzu (zvýšená nabídka substrátu, aktivace fosfofruktokinasy) a oxidační dekarboxylaci pyruvátu (přeměna neaktivní pyruvátdehydrogenasy na aktivní formu). Zvyšuje se příjem mastných kyselin a jejich přeměna na TAG. Rovněž je podporován příjem aminokyselin buňkou (insulin stimuluje aktivní transport) a proteosyntéza, proteolýza je potlačena.

V tukové tkáni vyvolává insulin zvýšení transportu glukosy do buněk (GLUT4), stimulaci glykolýzy a oxidační dekarboxylace pyruvátu (jako ve svalech). Díky aktivaci acetyl-CoA-karboxylasy insulinem se zvyšuje tvorba mastných kyselin a tedy i spotřeba NADPH.

Oxidovaný koenzym NADP⁺ je ve zvýšené míře nabízen pro oxidaci glukosy v pentosovém cyklu, jehož aktivita stoupá. Inhibiční hormon-senzitivní lipasy vyvolává zastavení lipolýzy.

K hypoglykemizujícímu účinku insulinu přispívají i další látky – amylin a inkretiny. **Amylin** je komplementární faktor insulinu, který je rovněž syntetizován v β -buňkách pankreatu a je z nich uvolněn spolu s insulinem. Jedná se o neuroendokrinní hormon s receptory v CNS. Výsledkem jeho působení je snížení postprandiální sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a tedy oddálení vstupu živin do cirkulace, snížení příjmu potravy a zlepšení glukosového metabolismu. Celkovým účinkem amylinu je zpomalení vstupu glukosy do cirkulace a tedy i snížení vzestupu postprandiální glykemie. Analoga amylinu (pramlintid) patří mezi antidiabetika používaná k léčbě diabetu mellitu 1. i 2. typu. **Inkretiny** GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) a GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) jsou peptidové hormony uvolňované z L-buněk tenkého střeva po jídle. Inkretinový efekt byl popsán již v 60. letech 20. století, kdy bylo zjištěno, že *p.o.* podání glukosy způsobí až dvojnásobně větší uvolnění insulinu z pankreatu než podání parenterální (*i.v.* nebo *i.p.*). Inkretiny tedy zvyšují sekreci insulinu po jídle ještě před vzestupem glykemie, dále inhibují sekreci glukagonu, zpomalují vyprazdňování žaludku a navozují pocit sytosti. Inaktivace těchto hormonů je zprostředkována dipeptidylpeptidasou-4 (DPP-4), která je degraduje. Na využití inkretinového systému jsou založeny dva léčebné přístupy v terapii diabetes mellitus (DM), protože u diabetiků 2. typu byla popsána dysfunkce tohoto systému. Podávají se jednak inhibitory DPP-4 označované jako gliptiny (např. sitagliptin, vildagliptin), které prodlužují biologický poločas endogenních inkretinů, nebo se podávají inkretinová mimitika (např. exenatid, liraglutid), která aktivují receptor pro GLP-1 a jsou odolná vůči působení DPP-4.

Jestliže insulin považujeme za faktor vyvolávající hypoglykémii, má v tomto směru mezi hormony několik antagonistů, jejichž působením vzniká hyperglykemie:

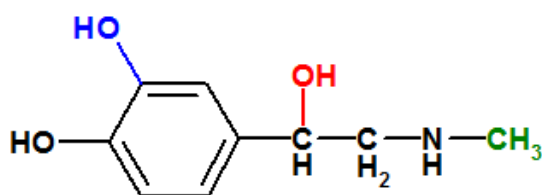
Glukagon

Glukagon je polypeptid (29 aminokyselin) produkovaný α -buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Jeho sekrece je stimulována především hypoglykemií, ale také sníženou koncentrací mastných kyselin a glukogenních aminokyselin, katecholaminy, gastrinem a pankreozyminem. Tento hormon se na membránách hepatocytů a adipocytů váže na receptor spřažený s G-proteinem, jehož aktivace stimuluje adenylátcyklasu produkující cAMP. Zvýšená hladina cAMP aktivuje proteinkinasu A, která fosforyluje cílové enzymy a tím mění jejich aktivity.

K hlavním účinkům glukagonu patří aktivace glykogenolýzy (aktivace glykogenfosforylasy) a inhibice syntézy glykogenu (inhibice glykogensynthasy) fosforylací klíčových enzymů těchto drah. Dále je stimulována proteolýza v játrech a využití aminokyselin v glukoneogenezi. V tukové tkáni je cestou cAMP aktivována hormon-senzitivní lipasa a tím i lipolýza. Výsledkem působení glukagonu je zejména vzestup glykemie.

Adrenalin

Adrenalin (Obr. 10) je derivátem aminokyseliny tyrosinu a je syntetizován v buňkách dřeně nadledvin. Jedná se o stresový hormon, který je do krve vyplavován na impulsy preganglionálních sympatických neuronů inervujících dřeně nadledvin. Cílem adrenalinu je mobilizace organismu pro zátěžovou situaci. Své účinky realizuje prostřednictvím vazby na α - a β -adrenoreceptory. Metabolické působení adrenalinu se realizuje zejména prostřednictvím β -receptorů cestou cAMP (aktivace adenylátcyklasy), vazbou na α -receptory vyvolá adrenalin zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} . Takto vyvolává adrenalin změnu aktivity enzymů metabolismu sacharidů a lipidů.

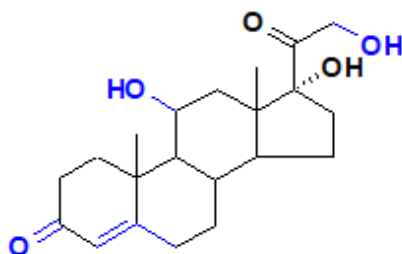


Obr. 10. Adrenalin

Mezi hlavní účinky adrenalinu patří aktivace glykogenfosforylasy kovalentní modulací (fosforylací). Tento princip aktivace je stejný jako v případě glukagonu, ale účinek glukagonu je soustředěn na jaterní buňky, zatímco adrenalin působí kromě jater (kde je jeho účinek méně významný) hlavně v kosterním svalstvu. Inaktivace glykogensynthasy adrenalinem se uskutečňuje především ve svalech a dále v játrech (mechanismus obdobný jako u glukagonu). Adrenalin aktivuje hormon-senzitivní lipasu v tukové tkáni. Kromě účinků na regulační enzymy vyvolává adrenalin také zvýšení sekrece glukagonu a snížení sekrece insulínu.

Glukokortikoidy (kortisol)

Tyto steroidní hormony jsou produkovány kůrou nadledvin (*zona fasciculata*) a jejich hlavním představitelem je **kortisol** (Obr. 11). Jedná se o lipofilní látky, které procházejí membránou do cytoplasmy, kde se váží na receptor pro glukokortikoidy a společně se pak přesouvají do jádra buňky, kde po vazbě na rezponzivní elementy DNA ovlivňují transkripci cílových genů.



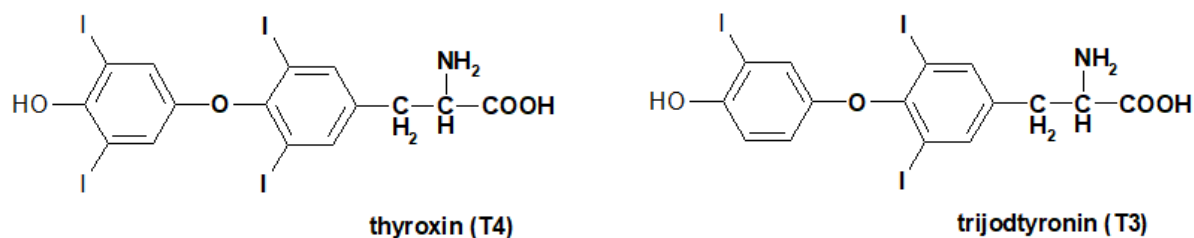
Obr. 11. Kortisol

Metabolické účinky glukokortikoidů jsou rozsáhlé. Celkově se jejich působení projevuje zvýšením koncentrace glukosy, mastných kyselin a aminokyselin v krvi.

V metabolismu sacharidů se nejvýrazněji projevuje aktivace jaterní glukoneogeneze zvýšením syntézy klíčových enzymů (pyruvátkarboxylasa, fosfoenolpyruvátkarboxykinasa, fruktosa-1,6-bisfosfatasa, glukosa-6-fosfatasa). V tukové tkáni zvyšují glukokortikoidy lipolýzu, ve svalech a dalších periferních tkáních snižují syntézu proteinů a zvyšují proteolýzu.

Hormony štítné žlázy

Thyroxin a trijodtyronin (Obr. 12) jsou jodované deriváty aminokyseliny tyrosinu, které jsou syntetizované ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Jedná se o lipofilní hormony, které se v cílových buňkách váží na intracelulární receptory a v jádře pak ovlivňují transkripci cílových genů.



Obr. 12. Thyroxin a trijodtyronin

Tyto hormony mají především metabolický a kalorigenní účinek – zvyšují celkový metabolismus, počet a velikost mitochondrií, spotřebu kyslíku, tvorbu tepla a výdej energie. Zvyšují absorpci sacharidů za střeva a stimulují oxidaci glukosy v periferních tkáních. Aktivují glukoneogenezi v játrech a degradaci glykogenu, takže jejich celkový účinek je hyperglykemizující. Stimulují lipolýzu a díky snížení syntézy a zvýšenému vylučování žluči snižují celkovou hladinu cholesterolu v krvi. Účinek thyreoidálních hormonů na metabolismus proteinů je komplexní – u některých enzymů stimulují jejich syntézu (např. enzymů dýchacího řetězce, Na⁺/K⁺-ATPasy), zatímco u jiných podporují jejich degradaci (např. rozklad svalových proteinů). Dále zvyšují expresi růstového hormonu a zesilují účinky katecholaminů tím, že zvyšují počet adrenergických receptorů.

Kortikotropin (ACTH)

Tento polypeptid (39 aminokyselin) produkovaný adenohipofýzou působí jako antagonistu insulínu nepřímě. Je vyplavován při stresových situacích (stimulace sekrece hypothalamickým kortikoliberinem), jeho cílovou tkání je kůra nadledvin, kde zvyšuje tvorbu a sekreci glukokortikoidů. Kromě toho aktivuje hormon-senzitivní lipasu a tím stimuluje lipolýzu a uvolnění mastných kyselin z tukových zásob.

Růstový hormon (somatotropin)

Jedná se o proteohormon (191 aminokyselin) produkovaný adenohipofýzou, jehož metabolické účinky se projevují celkovou podporou anabolismu. Inhibuje vstup glukosy do buněk a glykolýzu, v tomto směru má antiinsulinový účinek. V adipocytech stimuluje lipolýzu,

uvolněné mastné kyseliny jsou oxidovány. Transport aminokyselin do buněk je, na rozdíl od transportu glukosy, somatotropinem stimulován a stoupá proteosyntéza.

Regulace glykemie ledvinami

Glukosa je z plasmy filtrována v ledvinách do primární moči, kde její koncentrace v relaci s glykemií. Z primární moči se aktivním transportem (transportér SGLT2) resorbuje v proximálních tubulech, čímž se organismus chrání před ztrátami tohoto cenného zdroje energie. Proto disponují proximální tubuly značnou rezervní kapacitu (za fyziologického stavu jsou vytíženy zhruba z jedné třetiny). Při hyperglykemii je tento transportní systém více vytížen, a pokud překročí koncentrace glukosy hodnoty kolem 10 mmol/l, je kapacita transportního systému překročena, transportéry jsou nasyceny (tzv. ledvinný práh) a glukosa se objevuje v moči (**glykosurie**). Glykosurie je nejčastějším nálezem vedoucím k odhalení DM, avšak nepřítomnost glukosy v moči tuto diagnosu nevylučuje.

Při **renální glykosurii**, která vzniká na podkladě tubulárních dysfunkcí (např. mutací genu kódujícího transportér SGLT2), přechází glukosa do moči i při fyziologických hladinách glykemie. Jedná se o relativní benigní onemocnění, které nemá souvislost s případným vznikem DM.

Regulace metabolismu glukosy ve stavu nasycení a ve stavu lačnění

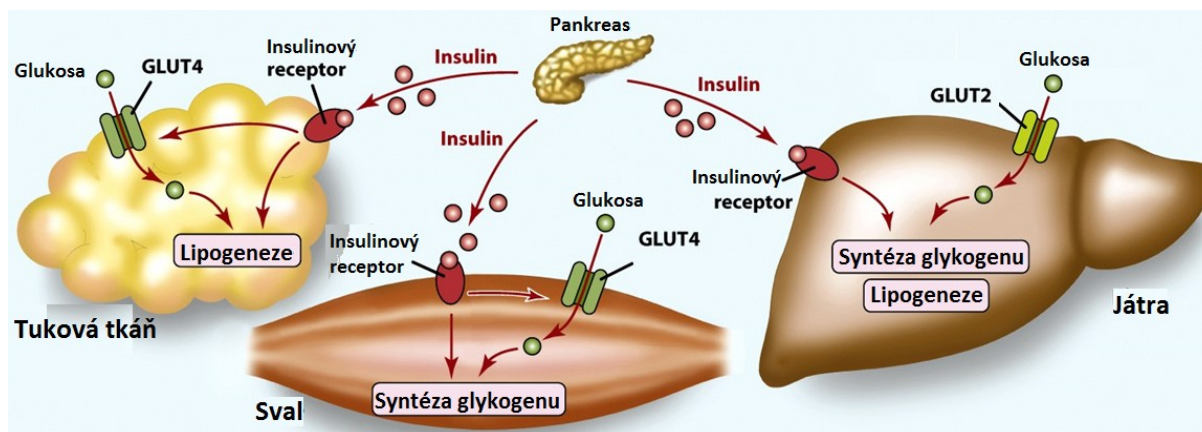
Regulace glykemie se liší ve stavu nasycení a ve stavu lačnění. Obecně lze říci, že ve stavu nasycení (anabolický stav) je aktivován vstup glukosy do buněk, glykolýza a glykogenogeneze. Ve stavu lačnění (katabolické stavy – např. hladovění, fyzická zátěž, stres) jsou naopak aktivovány mechanismy, které umožní uvolnit glukosu z jater do krve, glykogenolýza a glukoneogeneze. Metabolismus glukosy je v jednotlivých tkáních díky jejich odlišné enzymové výbavě a citlivosti k působení hormonů ovlivněn různým způsobem.

Stav nasycení

Po příjmu potravy bohaté na sacharidy stoupá hladina glukosy a aktivují se mechanismy, které umožní její vstup do buněk a následné využití (syntéza glykogenu a TAG). Glukosa prostupuje do krevního oběhu přímo přes epitelální buňky střeva a portální žilou vstupují do jater. Vzestup glykemie způsobí vyplavení insulinu z β -buněk pankreatu a snížení koncentrace glukagonu v tělních tekutinách. Insulin vyvolá zvýšení počtu GLUT4 v plasmatických membránách buněk kosterního svalu a adipocytů, a tak usnadní odstranění glukosy z krevního oběhu. Díky zvýšení poměru insulin/glukagon dojde k aktivaci drah, které zpracovávají glukosu (glykolýza, syntéza glykogenu), a je tak udržován koncentrační gradient glukosy mezi intra- a extracelulárním prostředím. Tento gradient je nezbytný pro vstup glukosy do hepatocytů.

V játrech je glukosa přeměněna na glykogen, na pyruvát a laktát (glykolýza) nebo použita v pentosovém cyklu k tvorbě NADPH pro syntetické pochody. Pyruvát je oxidován na

acetyl-CoA, který může být použit k syntéze TAG, nebo oxidován až na CO_2 a H_2O v citrátovém cyklu. Určité množství glukosy unikne do dalších tkání. Mozek a varlata jsou prakticky úplně závislé na glukose jako zdroji ATP. Dalším významným uživatelem glukosy jsou erytrocyty a dřeň ledvin, které dokáží glukosu přeměnit pouze na pyruvát a laktát, a tuková tkáň, která ji přemění na TAG. Svalové buňky syntetizují z glukosy glykogen nebo ji metabolizují v glykolýze a citrátovém cyklu. Laktát a pyruvát vytvořené periferními tkáněmi jsou vycitány v játrech a přeměněny na TAG (lipogeneze). Ve stavu nasycení játra zpracovávají glukosu a glukoneogeneze je potlačena, takže Coriho cyklus je přerušen (Obr. 13).

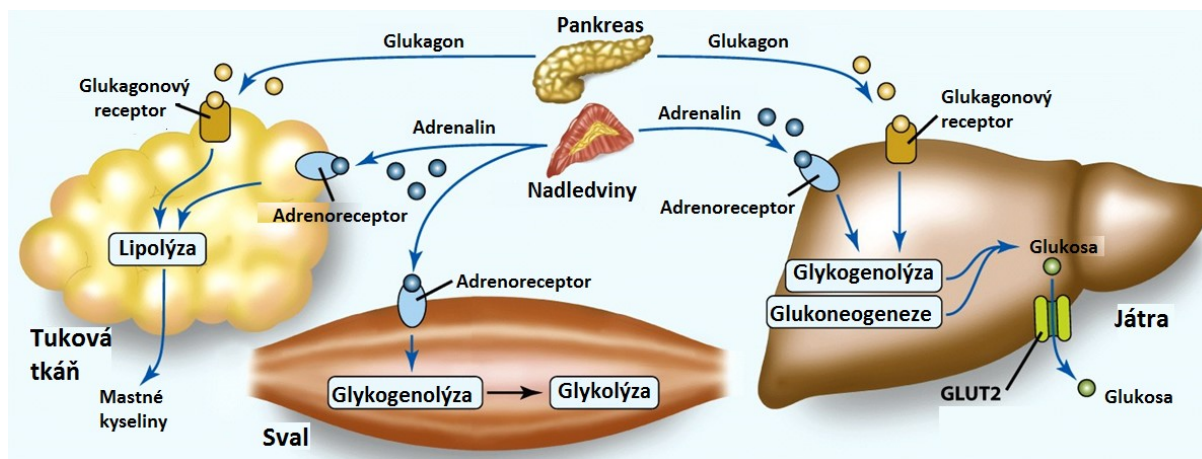


Obr. 13. Hormonální regulace metabolismu glukosy ve stavu nasycení (upraveno z Corkill 2017)

Stav lačnění, hladovění a fyzická zátěž

V mezidobí mezi jednotlivými jídly je třeba doplňovat hladinu glukosy z endogenních zdrojů. Játra jsou jediným orgánem, který je schopen do krevního oběhu dodávat dostatečné množství glukosy, protože jsou vybavena zásobou glukosy ve formě glykogenu i všemi enzymy glukoneogeneze, včetně glukosa-6-fosfatasy.

Během lačnění má pro udržení stálé glykemie velký význam rozklad jaterního glykogenu. Glykogenolýza a glukoneogeneze jsou aktivovány díky vzestupu hladin glukagonu (zejm. při hladovění), kortisolu a adrenalinu (při fyzické zátěži a stresu) a poklesu hladin insulínu. Dále jsou v důsledku inhibice lipogeneze laktát, pyruvát a aminokyseliny, které by byly touto drahou využity, přesměrovány do syntézy glukosy. Coriho cyklus a alaninový cyklus se tak stávají důležitými drahami pro udržení konstantní glykemie. Degradace aminokyselin jako zdroje energie je v časných fázích lačnění výrazně potlačena, protože chybí dodávka aminokyselin ze střeva. V důsledku aktivace glykogenolýzy a glukoneogeneze stoupá tvorba glukosa-6-fosfátu, který je glukosa-6-fosfatasou přeměněn na glukosu (reakce glykolýzy a syntézy glykogenu jsou zablokované). Zvýšení intracelulární koncentrace glukosy v hepatocytech umožní její transport usnadněnou difuzí z buňky do krve (Obr. 14).



Obr. 14. Hormonální regulace metabolismu glukosy ve stavu lačnění/stresu (upraveno z Corkill 2017)

Při delším hladovění chybí dodávka živin ze střeva a v játrech zbývá jen málo glykogenu, proto jsou tkáně využívající glukosu závislé na jaterní glukoneogenezi, jejímiž zdroji jsou zejména laktát, glycerol a alanin. Avšak Coriho cyklus a alaninový cyklus neposkytují dostatek uhlíků pro celkovou syntézu glukosy. Glukosa vytvořená z laktátu a alaninu pouze nahradí tu, která je periferními tkáněmi přeměněna na laktát a alanin. Mozek však oxiduje glukosu až na CO_2 a H_2O . Proto je během hladovění potřeba ještě další zdroj uhlíků pro syntézu glukosy. Takovým zdrojem je jednak glycerol pocházející z degradace lipidů (acetyl-CoA nemůže být přeměněn na tříuhlíkatý intermediát glukoneogeneze!), a také aminokyseliny alanin, glutamin a glycin pocházející z rozkladu svalových proteinů. Ze svalů jsou uvolněny také 2-oxokyseliny s rozvětveným řetězcem (degradační produkty větvených aminokyselin), které v játrech slouží jako substrát pro syntézu glukosy (valin a izoleucin) a ketolátek (leucin a izoleucin).

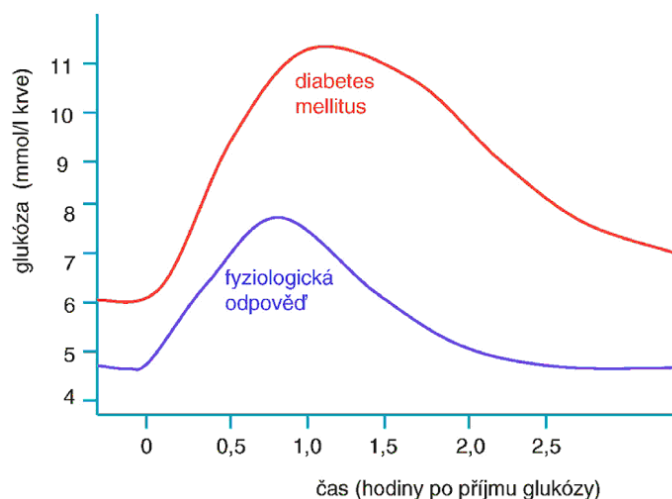
Hodnocení schopnosti organismu regulovat glykémii

U řady onemocnění není organismus schopen udržet konstantní glykémii. Konečným důsledkem zhoršené glukosové tolerance, ke které dochází např. při chronickém přejídání, stresu, obezitě, cirrhose jater či chronické nedostatečnosti ledvin, může být vznik diabetu mellitu. Protože stanovení lačné glykémie (FPG, *fasting plasma glucose*) není vždy spolehlivým ukazatelem schopnosti organismu regulovat hladinu glukosy, používají se další biochemické ukazatele – hladina glykovaného hemoglobinu a orální glukosový toleranční test. Při hodnotách glykémie v rozmezí 5,6-7 mmol/l hovoříme o poruše glukosové tolerance (IFG, *impaired fasting glucose*) či prediabetu.

Glykovaný hemoglobin v krvi (HbA_{1c}) je dlouhodobým ukazatelem glykémie za posledních 8-12 týdnů a představuje vhodný způsob kontroly koncentrací glukosy u diabetiků, neboť je považován za její vážený dlouhodobý průměr. Používá se rovněž pro screening prediabetu. Referenční rozmezí je 20-42 mmol/mol, což představuje 4-6 % celkového

hemoglobinu. Při dekompenzovaném diabetu jsou hodnoty HbA_{1c} vyšší než 7 % z celkového obsahu hemoglobinu v krvi.

Orální glukosový toleranční test (oGTT) se používá k potvrzení diagnózy DM v případě, že diagnóza není jednoznačně potvrzena nálezem FPG vyšším než 7,0 mmol/l, a k diagnostice gestačního DM. Používá se zátěž 75 g glukózy a hodnotí se koncentrace glukosy v plasmě před zátěží a 2 hodiny po zátěži (u gestačního DM ještě 1 hodinu po zátěži). Nejprve dochází ke vzestupu glykemie, která dosahuje maxima během 60 minut po zátěži. Pak hladina glukosy zvolna klesá a k její normalizaci dochází do dvou hodin od jejího příjmu. Za fyziologických podmínek by glykemie neměla překročit ledvinový práh (cca 10 mmol/l) a neměla by se tedy objevit v moči. U pacientů s DM je FPG zvýšená a po zatížení glukosou překračuje glykemie transportní kapacitu ledvin a vzniká glykosurie. Glykemie dosahuje maximálních hodnot později a rovněž návratu na výchozí hodnoty je dosaženo později. U prediabetu je FPG normální, ale po zátěži glukosou se objevuje charakteristický průběh „diabetické“ křivky (Obr. 15).



Obr. 15. Orální glukosový toleranční test (převzato z Holeček 2006)

Diabetes mellitus

Jedná se o chronické heterogenní onemocnění provázené **hyperglykemií** v důsledku dlouhodobého absolutního nebo relativního **nedostatku insulinu** nebo **jeho nedostatečného účinku** ve tkáních. Následkem nedostatku insulinu se rozvíjí komplexní metabolická porucha, která zasahuje do metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů i do hospodaření s vodou a elektrolyty. V současné době se DM podle *American Diabetes Association* klasifikuje na čtyři typy: 1) DM 1. typu; 2) DM 2. typu; 3) další specifické typy DM (genetické defekty β -buňky či účinku insulinu, onemocnění exokrinního pankreatu, endokrinopatie – hormony regulace glykemie, lékové a chemické vlivy, infekce, neobvyklé formy imunitně podmíněného DM, jiné genetické syndromy někdy provázející DM); a 4) gestační DM.

Diabetes mellitus 1. typu

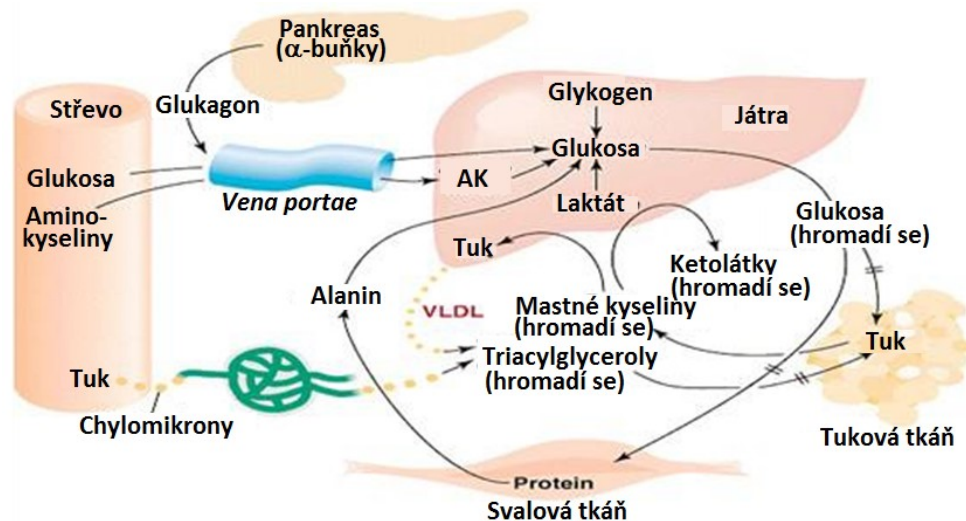
DM1 (též označován jako DM1A) je vyvolán **autoimunitní destrukcí β -buněk pankreatu**, která způsobí absolutní deficit insulínu. Tento typ DM se poprvé manifestuje již v dětství a je nutná celoživotní léčba insulínem. U jednovaječných dvojčat je 30-50% šance, že se tento typ DM objeví u obou sourozenců. Charakteristickými znaky DM1 je rychlý nástup těžké hyperglykemie, úbytek hmotnosti a diabetická ketoacidosa, která může být smrtelná.

K vývoji DM1 je třeba **genetická predispozice**, která umožní rozpoznání β -buněk jako něčeho cizorodého, a **vnější stimul** (expozice viru či toxinu). Právě expozice viru/toxinu může u geneticky predisponovaných jedinců spustit destrukci β -buněk T-lymfocyty a makrofágy, která je provázena insulitidou (zánětem) nejprve bez poruchy sekrece insulínu. V krvi pacientů s DM1 jsou přítomné **protilátky proti β -buňkám** a jejich součástí (protilátky IAA proti insulínu, ICA proti buňkám Langerhansových ostrůvků, GAD proti glutamátdekarboxylase v Langerhansových ostrůvcích), které mají diagnostický význam. V průběhu let jsou postupně ničeny β -buňky a dochází tedy ke snížení tvorby insulínu. Když kapacita pankreatu pro tvorbu insulínu klesne pod prahovou hodnotu (je zničeno 80-90 % β -buněk), objeví se náhle příznaky DM1 a pacient je odkázán na terapii insulínem.

V některých afrických a asijských populacích je popisován **idiopatický diabetes** s neznámou etiologií. U tohoto typu označovaného také jako DM1B jsou β -buňky zničeny, i když nejsou v krvi přítomné autoprottilátky.

Metabolické změny při DM1

DM1 je typické katabolické onemocnění, které se manifestuje hyperglykemií, glykosurií, ketoacidosou, ketonurií, dyslipidemií, zvýšenou hladinou laktátu, deplecí tukové tkáně a katabolismem proteinů. Patogeneze těchto změn souvisí s nedostatkem insulínu a zvýšenou tvorbou antagonistů insulínu (glukagon, katecholaminy a kortisol). Důsledkem je převaha katabolických reakcí nad reakcemi anabolickými (Obr. 16).



Obr. 16. Hlavní změny v metabolismu živin u neléčeného DM 1. typu (upraveno z Devlin 1997)

Orgány zůstávají i při dostatečném přísunu živin ze střeva v katabolické fázi. Charakteristickou změnou je **hyperglykemie**, která se může až desetinásobně zvýšit v porovnání s normálními hladinami (~ 5 mmol/l). Příčinou vzniku hyperglykemie je jednak snížení příjmu glukosy do insulin-dependentních tkání (tuková tkáň, srdeční a kosterní svalstvo), protože vlivem nedostatku insulinu nejsou tyto tkáně schopné vystavit na svých membránách transportér GLUT4. Dalším důvodem je inhibice glykolýzy (inhibice klíčových enzymů a pyruvátdehydrogenasy) a aktivace glukoneogeneze (aktivace klíčových enzymů), glykogenolýzy (inhibice glykogensynthasy a aktivace glykogenfosforylasy) a uvolnění glukosy z jater do krve. Díky inhibici glykolýzy a syntézy glykogenu nemůže být glukosa vytvořená v glukoneogenezi v játrech využita a je i přes vysokou koncentraci v extracelulární tekutině transportována do krve. Pokud hladina glukosy v krvi překročí transportní kapacitu ledvin, pak se glukosa objevuje v moči (**glykosurie**), což se projeví **osmotickou diurézou** a rychle se rozvíjející **dehydratací**, pokud není adekvátně zvýšen příjem tekutin.

Díky nízkému poměru insulin/glukagon je v tukové tkáni inhibována lipoproteinová lipasa a aktivována hormon-senzitivní lipasa, což vede k nekontrolované lipolýze a do krve se dostává velké množství mastných kyselin. Jejich oxidace v řadě tkání inhibuje oxidaci glukosy (tzv. Randleův cyklus), protože vznikající meziprodukty (citrát, acetyl-CoA, NADH) přímo inhibují metabolické dráhy oxidace glukosy (pyruvátdehydrogenasa, fosfofruktokinasa), což vyvolá nahromadění glukosa-6-fosfátu, který inhibuje hexokinasu a následně dojde k omezení schopnosti svalových buněk přijímat a zpracovávat glukosu. Játra zpracovávají mastné kyseliny částečně na triacylglyceroly, které jsou ve formě VLDL secernovány do krve. Jejich zpracování však kvůli inhibici lipoproteinové lipasy vážne a rozvíjí se **hypertriacylglycerolemie**. Při β -oxidaci mastných kyselin vzniká velké množství acetyl-CoA, který nemůže všechen vstoupit do citrátového cyklu (nedostatek oxalacetátu kvůli probíhající glukoneogenezi), je jeho část převedena do syntézy ketolátek a cholesterolu. Ketolátky se vylučují především močí, část acetonu se eliminuje plícemi. Při vysokých koncentracích ketolátek dojde k překročení kapacity ledvin a ketolátky se objevují v moči (**ketonurie**). Zároveň dojde k **poruše acidobazické rovnováhy**, protože ketolátky mají povahu středně silných kyselin a působí tedy při vysokých koncentracích jako pufrý, takže mohou vyčerpat alkalickou zásobu a pak dojde k rozvoji **ketoacidosisy**. Nahromadění kyselin a vznikající acidosa nutí pacienty k hlubokému dýchání (Kussmaulovo dýchání).

Celkový obrat proteinů u neléčeného DM1 v důsledku zvýšeného **proteokatabolismu** a snížené syntézy proteinů stoupá a zvyšují se ztráty dusíku močí. Rozkladem proteinů je postiženo hlavně kosterní svalstvo. Jedním z hlavních energetických substrátů pro sval se stávají aminokyseliny s větveným řetězcem (stoupá aktivita komplexu dehydrogenas 2-oxokyselin s větveným řetězcem). S aktivací proteolýzy ve svalecth a degradací aminokyselin s větveným řetězcem je spojena zvýšená syntéza alaninu a glutaminu. Většina aminokyselin uvolněných svalovými buňkami do krve je využita ve viscerálních tkáních jako energetický zdroj a jako substrát pro syntézu glukosy.

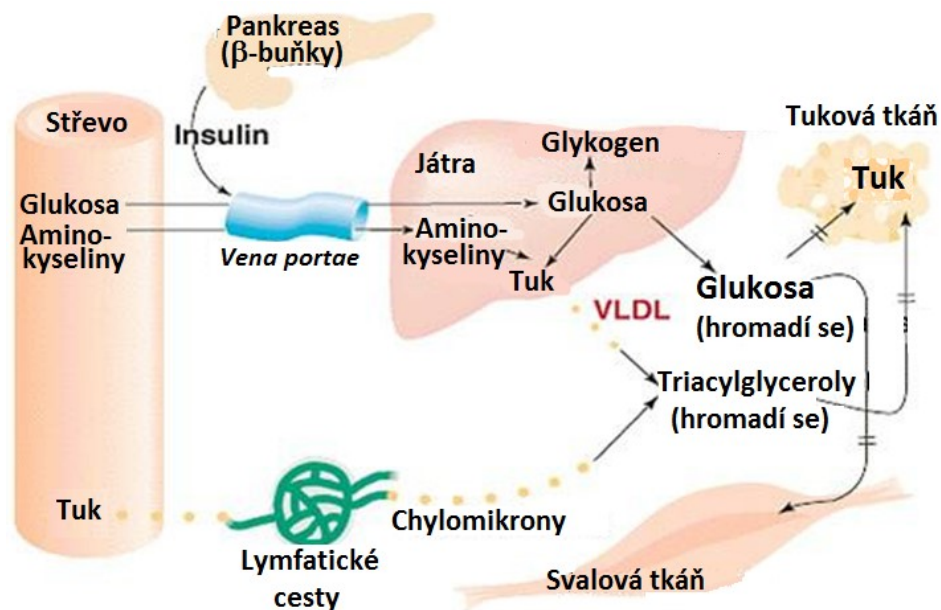
Diabetes mellitus 2. typu

Jedná se o nejčastější formu DM (až 90 % z celkového počtu diabetiků) a manifestuje se obvykle u starších a obézních osob. V posledních letech se však významně zvýšil výskyt DM2 u obézních adolescentů. V tomto případě je **nedostatek insulínu relativní**. DM2 se rozvíjí pomalu, často po řadu let. Genetické vlivy jsou zde silnější než u DM1, jednovaječná dvojčata mají až 72% pravděpodobnost, že budou obě postižena touto nemocí. DM2 je charakterizován hyperglykemií, glykosurií a dyslipidemií podobného charakteru jako DM1. Hladina ketolátů je však obvykle normální a nedochází ani k rozvoji proteokatabolismu. Většina metabolických odchylek pozorovaných u tohoto typu DM je vyvolána **rezistencí tkání k insulínu**.

Insulinová rezistence je stav, při němž fyziologické množství insulínu vyvolá subnormální biologickou odpověď. Je způsobena sníženým počtem receptorů nebo jejich necitlivostí k insulínu. Na vzniku insulinové rezistence se podílejí vlivy vrozené (např. mutace insulinového receptoru, transportérů pro glukosu či signální proteiny) a vlivy získané (např. obezita, vysoká koncentrace volných mastných kyselin, přejídání, stáří, medikace). Genetické defekty mohou být pre-receptorové (např. abnormální insulín, protilátky proti insulínu), receptorové (např. menší počet receptorů, omezená schopnost vázat insulín, mutace receptoru, jeho zablokování protilátkami) či post-receptorové (např. poruchy v přenosu signálu, mutace GLUT4). Nejčastější příčinou však je **obezita**, do jejíhož průběhu se významně zapojují hormony produkované tukovou tkání, tzv. adipokiny (leptin, adiponektin, rezistin, visfatin a další). Pokud jsou β -buňky schopné produkovat insulín, pak dochází při zvýšených požadavcích organismu na insulín ke zvýšení jeho produkce (**hyperinsulinemie**).

Metabolické změny při DM2

U DM2 je insulín přítomen, ale tkáně jsou vůči němu méně vnímavé. Charakteristickým znakem DM2 je **hyperglykemie**, která vzniká v důsledku sníženého příjmu glukosy do periferních tkání (hlavně buněk kosterního svalstva) a zvýšené jaterní glukoneogeneze. Dalším průvodním znakem tohoto onemocnění je **hypertriacylglycerolemie**, která vzniká v důsledku rychlé *de novo* syntézy mastných kyselin a VLDL v játrech spíše než kvůli zvýšené dodávce mastných kyselin z tukové tkáně (DM1). Nekontrolovaná lipolýza totiž není u tohoto typu DM přítomná a díky přítomnosti insulínu nevzniká ani ketoacidosa (Obr. 17).



Obr. 17. Hlavní změny v metabolismu živin u neléčeného DM 2. typu (upraveno z Devlin 1997)

Na **patogenezi insulinové rezistence** se podílejí i **volné mastné kyseliny (VMK)**, protože obézní jedinci a pacienti s DM2 mají vyšší hladiny VMK než zdraví jedinci. Při zvýšené nabídce VMK dochází v tkáních k jejich přednostní oxidaci a k inhibici drah oxidujících glukosu (Randleův cyklus). Při nízké aktivitě svalové hexokinasy se omezuje schopnost svalové buňky přijímat a zpracovávat glukosu a rozvíjí se insulinové rezistence na úrovni svalové buňky. Kromě toho dochází ve svalové buňce k nahromadění meziproductů oxidace mastných kyselin (acyl-CoA s dlouhým řetězcem), které inhibují enzymy syntézy glykogenu a užití glukosu. Tyto meziproducty mohou přeměněny též na diacylglycerol (DAG), významnou signální molekulu, který aktivací proteinkinasy C vyvolává abnormální fosforylaci IRS a tím inhibici signální dráhy insulinového receptoru a tím i snížení transportu glukosu do svalové buňky. V játrech je v důsledku zvýšené nabídky VMK aktivována glukoneogeneze bez současné inhibice glykogenolýzy (autoregulační mechanismus u zdravých osob) a játra tak uvolňují glukosu do krve v situaci, kdy nejsou svalové buňky schopné tento nadbytek glukosu přijmout. Pokud má být za této situace udržena normální hladina glukosu, musí se zvýšit tvorba insulinu v pankreatu. Při krátkodobém (do 6 hodin) vystavení β -buněk pankreatu působení zvýšených hladin VMK dochází ke zvýšení glukosou-stimulovaného výdeje insulinu. Při dlouhodobé expozici VMK však dochází ke snížení produkce insulinu (asi díky navození oxidačního stresu v β -buňkách), tak ke snížení periferní vnímavosti tkání k insulinu. V této situaci je porušena regulace glykemie, rozvíjí se porucha glukosové tolerance a DM2.

Komplikace diabetu mellitu

U obou typů diabetu dochází k řadě komplikací, které vznikají v návaznosti na popsané metabolické změny. Tyto komplikace můžeme rozdělit na akutní a chronické. Mezi akutní

komplikace DM patří hypoglykemické kóma, hyperglykemické diabetické kóma s ketoacidosou, hyperosmolární kóma bez ketoacidosy a laktacidotické kóma. Chronické komplikace DM, které můžeme rozdělit na mikro- a makrovaskulární komplikace, jsou představovány degenerativními změnami krevních a nervového systému.

Akutní komplikace diabetes mellitus

Při poklesu glykemie pod 3,3 mmol/l hovoříme o **hypoglykemii**. Hypoglykemie se vyskytuje častěji u pacientů s DM1. Zhruba jedna třetina diabetiků léčených insulinem prodělá alespoň jednou v životě **hypoglykemické kóma** a 2-4 % pacientů s DM1 na hypoglykemii zemřou. Příčinou vzniku hypoglykemie je nejčastěji podání příliš velké dávky insulinu, nedostatečný příjem potravy nebo nadměrná či nepředpokládaná fyzická zátěž. Při hypoglykemii dochází nejprve k aktivaci kontraregulačních mechanismů, která se projeví neklidem, třesem, pocením, zčervenáním, tachykardií a pocitem hladu. Při pokračující hypoglykemii se rozvíjí symptomy porušené funkce CNS (neuroglykopenie) – snížení psychomotorických a intelektuálních funkcí, které jsou při dalším poklesu glykemie provázeny poruchami vědomí až kómatem. Akutní léčba sestává z *p.o.* podání 10-20 g volných sacharidů (tj. 2-4 kostky cukru), které lze po 5-10 minutách opakovat. U pacientů s poruchou vědomí se podává 20% glukosa *i.v.* a glukagon *i.m.*

Diabetická ketoacidosa je nejčastější příčinou úmrtí diabetiků do 20 let věku, mortalita je kolem 5 %. Častěji se vyskytuje u pacientů s DM1. Je provázena hyperglykemií (≥ 15 mmol/l), která je příčinou vystupňované osmotické diurézy vyvolávající dehydrataci pacienta. Dehydratace vede k hyperosmolaritě, která může vést až k poruše vědomí a kómatu. Metabolická acidosa se rozvíjí díky vystupňované syntéze ketolátek v játrech (ketonemie > 5 mmol/l) a je často provázena hyperventilací (Kussmaulovo dýchání). Příčinou vzniku tohoto stavu je absolutní nebo relativní nedostatek insulinu či nadbytek kontraregulačních hormonů. Při léčbě se doplňují chybějící tekutiny, insulin, minerály, upravuje se vnitřní prostředí a intenzivně se léčí vyvolávající příčina (např. podání antibiotik u infekcí, koronární intervence u infarktu myokardu).

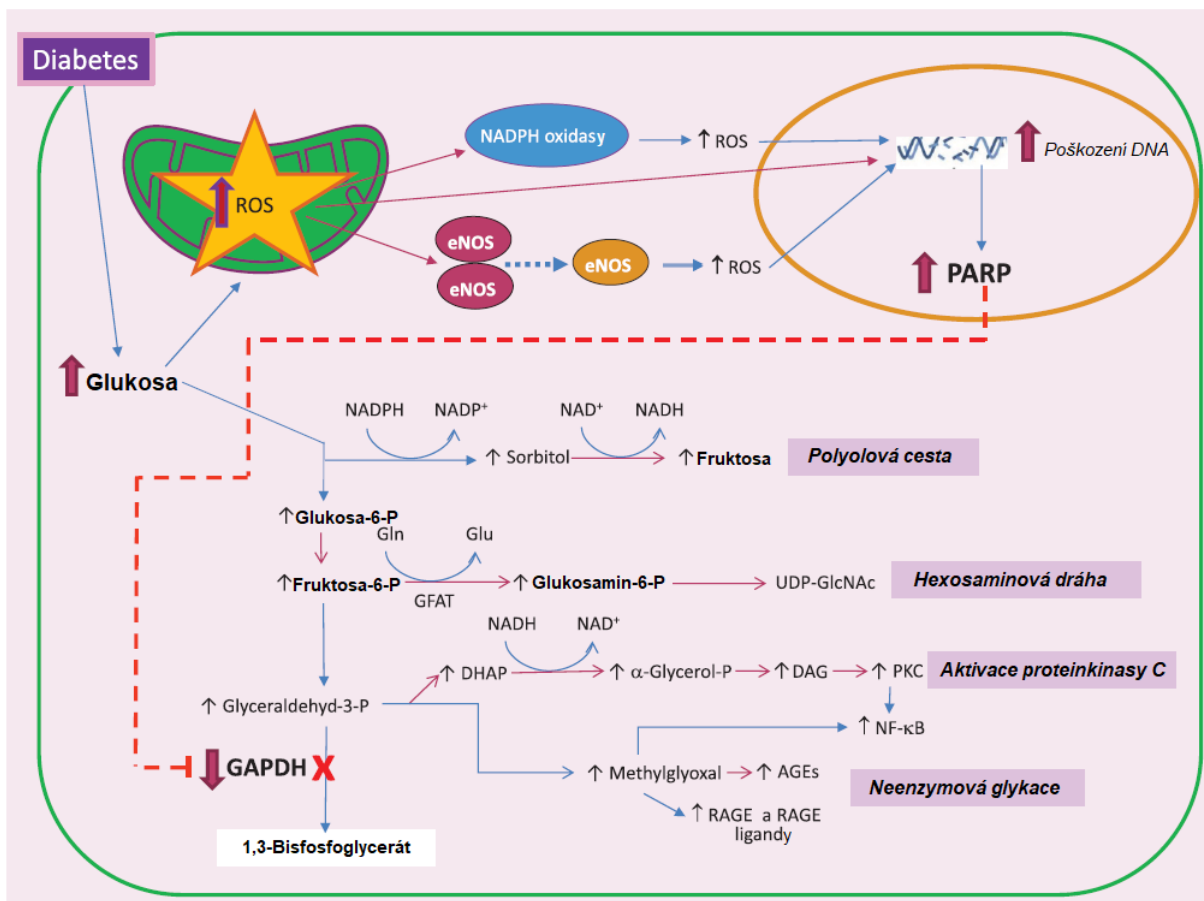
Hyperosmolární syndrom bez ketoacidosy je akutní komplikací především DM2 s vysokou mortalitou (15-30 %). Projevuje se extrémní hyperglykemií ($> 35-50$ mmol/l) s těžkou dehydratací a hyperosmolaritou plazmy, rizikem vzniku prerenální renální insuficience různého stupně a poruchami vědomí. Ketoacidóza není přítomná. Mezi nejčastější příčiny vzniku patří kardiovaskulární příhody, rozsáhlejší infekce či nepřiměřená terapie některými léčivými (diuretika, kortikoidy, β -blokátory), které znemožní nemocnému dostatečný příjem tekutin při osmotické diuréze ze stoupající glykemie. V patogenezi se uplatňuje relativní nedostatek insulinu s nadbytkem kontraregulačních hormonů. Léčebná opatření zahrnují vždy hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, *i.v.* podání tekutin, insulinu, korekce mineralogramu, komplexní léčba šokového stavu a vyvolávající příčiny (antibiotika, antikoagulační léčba atd.).

Laktátová acidosa je metabolická acidosa ($\text{pH} < 7,35$) se zvýšenou hladinou laktátu v krvi ($> 6 \text{ mmol/l}$), která pacienta ohrožuje na životě a má značnou mortalitu (až 50 %). Jedná se o vzácnou komplikaci pacientů s DM2 léčených biguanidy (zejm. fenformin a buformin). Objevuje se u nemocných, u nichž nebyly dodrženy kontraindikace léčby biguanidy. Projevy jsou často nespecifické, a pokud není laktátová acidosa včas rozpoznána, rozvíjí se těžká metabolická acidosa se vzestupem laktátu a se závažnými změnami celkového stavu pacienta, které často končí smrtí dotyčného. Léčba probíhá na jednotce intenzivní péče za použití hemopurifikačních metod.

Chronické komplikace diabetes mellitus

Při dlouhodobém působení hyperglykemie dochází po letech až desetiletích k nevratným změnám v organismu, které označujeme jako chronické komplikace DM. Ty můžeme rozdělit na makrovaskulární a mikrovaskulární a hovoříme o diabetické mikro- a makroangiopatii. **Diabetická makroangiopatie** (ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin) je souhrnné označení pro aterosklerotické projevy na velkých tepnách diabetiků. Diabetická atherosklerosa je charakteristická časnějším vznikem a rychlejší progresí. Mezi klasické **mikrovaskulární komplikace** patří diabetická nefropatie, retinopatie a neuropatie.

V rozvoji mikro- i makrovaskulárních komplikací hraje významnou úlohu oxidační stres. Z dlouhodobých výzkumů chronických komplikací diabetu vyplývá, že hlavní příčinou metabolických abnormalit pozorovaných u DM je **nadprodukce reaktivních forem kyslíku (ROS) mitochondriemi**. Nadbytek ROS amplifikuje další tvorbu ROS aktivací NADPH-oxidasy a endoteliální synthasy NO. Stabilní ROS difundují do jádra, kde poškozují DNA, čímž je aktivována poly(ADP-ribose)polymerasa (PARP). Ribosylace glycerinaldehyd-3-fosfátdehydrogenasy (GAPDH) katalyzovaná PARP snižuje aktivitu GAPDH, což vyvolá hromadění časných meziproductů glykolýzy, které se následně přesouvají do čtyř patogenních signálních drah. Díky inhibici GAPDH stoupá koncentrace glycerinaldehyd-3-fosfátu (GAP), který je metabolizován na methylglyoxal, jeden z velmi reaktivních meziproductů neenzymové glykace (viz. dále). Isomerizací GAP vzniká dihydroxyacetonfosfát, který může být metabolizován na DAG, významný aktivátor proteinkinasy C. Fruktosa-6-fosfát může být přeměrován do hexosaminové dráhy, kde z něj vzniká UDP-N-acetylglukosamin (UDP-GlcNAc), který působí jako ligand některých transkripčních faktorů a mění transkripci specifických genů. Nadbytek glukosy jev polyolové cestě přeměněn aldosareduktasou na cukerný alkohol sorbitol, který díky zvýšení osmotického tlaku v buňce vyvolává poškození oční čočky, nervů a glomerulů ledvin. Cesty tkáňového poškození vyvolané hyperglykemií jsou shrnuty v Obr. 18.

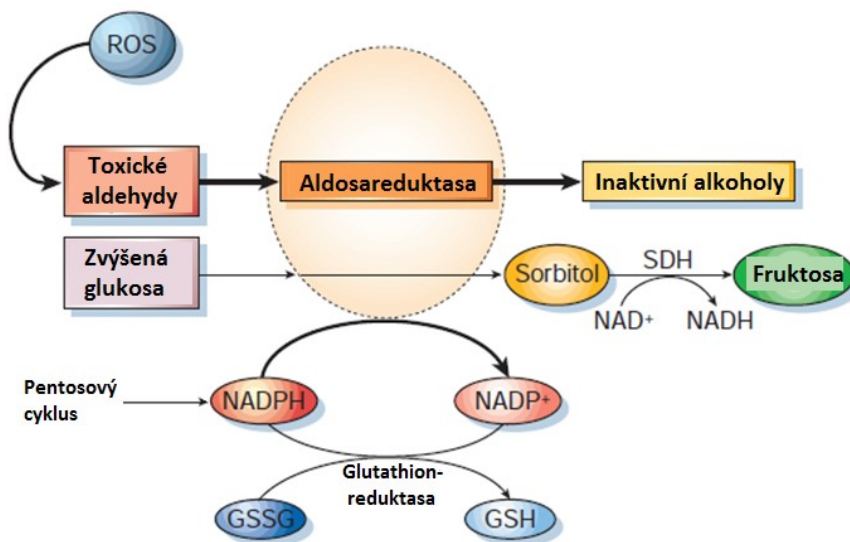


Obr. 18. Čtyři patogenní mechanismy indukované hyperglykemií jsou aktivovány nadprodukcí ROS (upraveno z Shah a Brownlee 2016). AGEs, koncové produkty pokročilé glykace; DAG, diacylglycerol; DHAP, dihydroxyacetonfosfát; eNOS, endoteliální syntasa oxidu dusnatého; GAPDH, glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenasa; GFAT, glutamin:fruktosa-6-fosfát-amidotransferasa; Glu, glutamát; Gln, glutamin; NF- κ B, nukleární faktor κ B; PARP, poly(ADP-ribose)polymeráza; PKC, proteinkinasa C; RAGE, receptor pro AGE; ROS, reaktivní formy kyslíku; UDP-GlcNAc, UDP-*N*-acetylglukosamin

Polyolová cesta

Glukosa se v buňkách, které obsahují **aldosareduktasu** (např. oční čočka, neurony, glomeruly), redukuje na cukerný alkohol **sorbitol** (Obr. 19). Tato dráha je aktivována hyperglykemií, protože K_M aldosareduktasy pro glukosu je vysoké (70 mmol/l). Sorbitol nemůže díky své silně hydrofilní povaze přecházet přes buněčné membrány, v buňce se hromadí a osmoticky přitahuje vodu, což vyvolává osmotický edém buňky. V případě oční čočky vyvolává edém denaturaci proteinů krystalinů, které vytvářejí ložiska rozptylující světlo, a tak vzniká zákal čočky (katarakta). Reakce katalyzovaná aldosareduktasou spotřebovává NADPH, který je nezbytný např. k udržení hladiny redukovaného glutathionu (významný antioxidant) v buňce, takže jsou buňky méně chráněné před oxidačním stresem. Při zvýšení poměru $NADP^+/NADPH$ se rozvíjí diabetická pseudohypoxie. Aktivita polyolové cesty může rovněž přispívat k depleci NAD^+ , protože sorbitol je sorbitoldehydrogenasou (SDH) oxidován

za účasti NAD^+ na fruktosu. Díky spotřebě NAD^+ kompetuje SDH s GAPDH, díky čemuž se v buňce hromadí triosafosfáty, které se mohou stát prekurzory tvorby AGEs. Vznikající fruktosa pak může rovněž přispět k tvorbě AGEs, protože je nejprve fosforylována na fruktosa-3-fosfát, který je degradován na 3-deoxyglukoson. Oba tyto produkty jsou silnými glykačními činidly a podporují vznik AGE produktů.



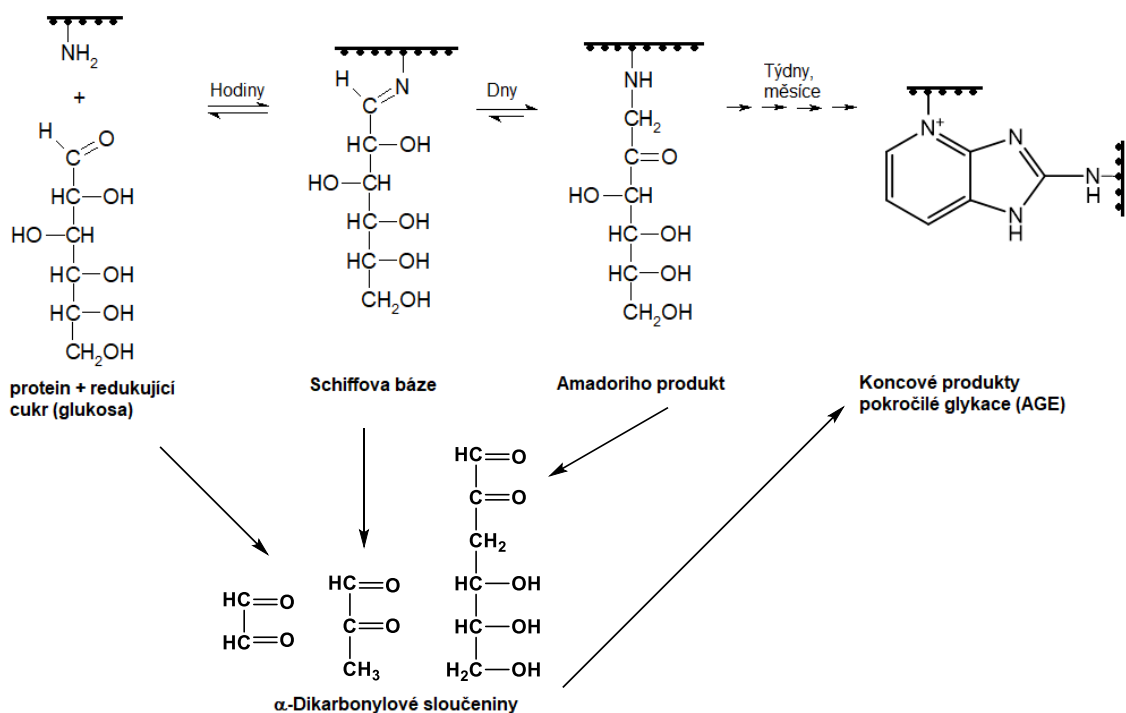
Obr. 19. Aldosareduktasa a polyolová cesta (upraveno z Brownlee 2001). GSH, redukovaný glutathion, GSSG, oxidovaný glutathion

Neenzymová glykace (tvorba AGE produktů)

Neenzymová glykace (též Maillardova reakce) patří mezi **posttranslační modifikace** proteinů. Probíhá na volných aminoskupinách proteinů, fosfolipidů a nukleových kyselin, kde dochází k navázání molekul redukujících sacharidů. Ty jsou sledem následných reakcí přeměněny až na koncové AGE produkty. Glykace probíhá ve všech organismech kontinuálně během celého života a významnou měrou se podílí na změnách provázejících stárnutí organismu. Všichni jsme tedy v průběhu života vystaveni působení glukosy, a čím vyšší je její koncentrace v krvi, tím závažnější jsou následky. Neenzymová glykace se významně podílí na patogenezi a progresi celé řady onemocnění včetně DM.

Neenzymová glykace je komplexní proces (Obr. 20), který je v časných fázích závislý na koncentraci glukosy. Probíhá pomalu, týdny až měsíce, a je zahájen kondenzací redukujícího cukru nebo podobné sloučeniny (např. askorbátu) s volnou aminoskupinou proteinu, lipidu nebo nukleové kyseliny. V případě glukosy vzniká v rozmezí několika hodin nestabilní aldimin známý jako **Schiffova báze**, který přesmykem poskytuje relativně stabilní ketoamin, tzv. **Amadoriho produkt** (např. fruktosamin). Tvorba Amadoriho produktu je do určité míry vratným procesem, avšak rovnováha reakce je výrazně posunuta ve prospěch jeho vzniku. Klasickým přesmykem je Amadoriho produkt postupně přeměněn na **AGEs** a to buď za neúčasti, nebo při účasti kyslíku (glykoxidace). Schiffova báze i Amadoriho produkt jsou ve střední fázi glykační reakce degradovány oxidačními a dehydratačními reakcemi na řadu

α -dikarboonylových sloučenin (např. glyoxal, methylglyoxal a 3-deoxyglukoson). Rovněž autooxidace glukosy katalyzovaná ionty přechodných kovů je zdrojem dikarboonylových sloučenin. Ty reagují s proteiny ochotněji než parentní monosacharid a vytvářejí různé zkřížené vazby a AGE produkty. Kromě dikarboonylových sloučenin vznikají rovněž ROS (např. peroxid vodíku), které iniciují další oxidační kroky a podílejí se tak na vzniku AGE produktů. Během týdnů až měsíců vznikají v pozdní fázi **koncové produkty pokročilé glykace**. Jejich vznik je urychlen přítomností oxidačního a karboonylového stresu.



Obr. 20. Průběh glykační reakce

AGE produkty tvoří heterogenní skupinu látek, pro něž je charakteristická žlutohnědá pigmentace, fluorescence, schopnost vzájemného zesílení (crosslinking) a reakce s receptorem RAGE, který je specifický pro AGEs. Existují ovšem i AGE nefluoreskující a AGE, které schopnost zesílení nemají. Struktura řady AGE není známa, ale některé z nich byly popsány jako modelové AGE a další jsou postupně charakterizovány. Zřejmě nejvýznamnějším AGE produktem schopným tvořit zesílení je pro člověka glukosapan, jehož tkáňová koncentrace až tisícinásobně převyšuje koncentrace dalších AGE produktů schopných tvořit zesílení. Kromě endogenní tvorby AGEs pocházejí také z exogenních zdrojů (např. potrava, tabákový kouř).

Prekursory AGE produktů mohou být v organismu **detoxifikovány pomocí specifických reduktas** (např. glyoxalasu). **AGE-modifikované proteiny** jsou **vychytány makrofágy** díky scavengerovým receptorům na jejich povrchu. Tyto proteiny jsou intracelulárně degradovány a uvolněné malé rozpustné AGE-peptidy a AGE-adykty jsou vyloučeny ledvinami. Snížená funkce ledvin či poškození funkce jater může vést ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací a k **hromadění v tkáních**, které má řadu toxických účinků. AGE mohou přímo poškodit strukturu mezibuněčné hmoty, změnit její fyzikální a chemické

vlastnosti, metabolismus a způsobit abnormální zesílení, blokovat vasodilatační působení oxidu dusnatého, indukovat lipoperoxidaci nebo působit přes **specifické receptory**. Těch bylo popsáno několik a nejvýznamnějším z nich je RAGE. Jeho aktivace vede ke spuštění signální kaskády zahrnující aktivaci NF- κ B, která je spojena s oxidačním stresem. Následuje stimulace transkripce genů pro prozánětlivé cytokiny, růstové faktory a adhezivní molekuly.

Glykace proteinů s sebou přináší celou řadu následků pro jejich strukturu a aktivitu. Narušení konformace proteinu (např. vlivem glykace) bývá provázeno změnou nebo ztrátou jeho biologické aktivity. Tvorba AGE produktů způsobuje **zesílení řetězců** proteinů a tím **zvýšení jejich molekulové hmotnosti a snížení rozpustnosti**. Glykované bílkoviny jsou rovněž schopné tvořit vysokomolekulární agregáty. Následkem změn v prostorovém uspořádání **ztrácí proteiny svou flexibilitu, jsou rigidnější**. Glykované proteiny jsou vysoce odolné vůči proteolytickému štěpení a mohou se tedy **patologicky ukládat v tkáních**. Rovněž odolnější vůči denaturaci než nativní proteiny a to zřejmě **díky zesílení a/nebo tvorbě disulfidových můstků**.

Prvním proteinem, u něhož byla popsána glykace za *in vivo* podmínek, byl hemoglobin (Hb). Vzhledem k jeho vysoké koncentraci v erytrocytech, jejichž zásobením glukosou je dáno glykemií, se glykovaný Hb stal základem moderní diagnostiky a monitorování DM, protože jeho hladina odráží koncentraci glykemie po celou dobu existence červené krvinky (tj. asi 120 dní) a využívá se k posouzení **úspěšnosti léčby/kompenzace diabetu v období 4–8 týdnů** před vyšetřením. Výhodou tohoto testu je, že není ovlivněn aktuální hladinou glykemie. **Neglykovaný Hb** se označuje jako HbA₀. V krvi podléhá neenzymové glykaci, při které vznikají 4 deriváty souhrnně označované jako HbA₁. Liší se v sacharidu navázaném na N-terminálním valinu β -řetězce. Stanovuje se **frakce HbA_{1c}** s navázanou glukosou (HbA_{1c} má labilní a stabilní formu – labilní je tvořena Schiffovou bází a stabilní Amadoriho produktem). Glykovaný hemoglobin má **jiný náboj** než parentní HbA₀ a pohybuje se rychleji při elektroforetických či afinitně-chromatografických separacích. U pacientů s DM byly popsány **změny ve schopnosti vázat a uvolňovat O₂**. Glykovaný Hb má vyšší afinitu ke O₂, ale obtížněji jej uvolňuje, což může způsobit tkáňovou hypoxii.

Hexosaminová cesta

Jedním z metabolických meziproductů glykolýzy je fruktosa-6-fosfát, který je zčásti metabolizován na glukosamin-6-fosfát a dále na UDP-GlcNAc, což je substrát pro syntézu proteoglykanů a glykoproteinů. Při protrahované hyperglykemii stoupá produkce aminocukrů, glykosaminoglykanů, proteoglykanů a glykoproteinů, jejichž zvýšený obsah v cévní stěně zvyšuje riziko vzniku angiopatií a atherosklerosy. UDP-GlcNAc je však také ligandem různých transkripčních faktorů (např. Sp1) a ovlivňuje transkripci specifických genů. Aktivace transkripčního faktoru Sp1 vyvolá zvýšení exprese genů pro transformační růstový faktor β 1 (TGF- β 1) a inhibitor aktivátoru plasminogenu (PAI), které se podílejí na rozvoji fibrosy endotelu a stimulují atherosklerosu.

Aktivace proteinkinasy C

Zvýšená aktivita proteinkinasy C (PKC) je u diabetiků způsobena nadprodukcí DAG a vyvolává aktivaci intracelulárních signálních kaskád, které vyvolávají zvýšení exprese PAI, NF- κ B a TGF- β 1. Zvýšená množství těchto proteinů vyvolávají změny v endotelu cév a poškození neurovaskulární cirkulace neuronu s následnou ischemizací. Díky aktivaci PKC je snížena exprese endoteliální synthasy NO, která přispívá k vasodilataci, a naopak zvýšena exprese vasokonstrikčně působící látky endotelinu 1. Tyto změny jsou provázeny abnormalitami v proudění krve. Aktivita PKC je rovněž závislá na redoxním stavu buňky (aktivována prooxidačními látkami a inhibována antioxidy), takže lze očekávat zvýšení její aktivity i díky oxidačnímu stresu vyvolanému ostatními patogenetickými mechanismy.

Gestační diabetes mellitus

Jakákoliv intolerance glukosy odpovídající kritériím pro DM, IFG nebo narušení glukosové tolerance, **které se poprvé objeví během těhotenství a spontánně odezní během šestinedělí**, se označují jako **gestační diabetes mellitus (GDM)**. Tato porucha hospodaření s glukosou se objevuje až u 18 % těhotných. Rizikovými faktory pro rozvoj GDM jsou věk (> 25 let), nadváha či obezita, nedostatek fyzické aktivity před a během těhotenství a nevhodná skladba potravy (např. vysoká konzumace červeného masa).

Patofyziologicky je porucha tolerance glukosy v těhotenství spuštěna **působením mateřských a placentárních hormonů** a jiných látek (např. lidský placentární laktogen, progesteron, estrogeny, prolaktin, kortisol a leptin), **které působí jako antagonisté insulínu a/nebo navozují insulinovou rezistenci**. Hladina těchto látek během těhotenství postupně narůstá, proto se GDM rozvíjí až v jeho druhé polovině, kdy je hladina těchto látek výrazně zvýšená. U žen bez dispozice k DM je snížený účinek insulínu kompenzován jeho zvýšenou sekrecí, zatímco u žen s dispozicí k DM je tato kompenzační schopnost omezená. S narůstající insulinovou rezistencí se u nich projeví přechodná porucha tolerance glukosy, která se během šestinedělí opět upraví. Zhruba u 20-30 % žen s GDM se v budoucnu rozvine DM2.

Glukosa prochází placentou vždy po koncentračním spádu, tedy od matky do plodu. U matek s GDM dostává tedy plod vyšší dávky glukosy, což podporuje sekreci insulínu plodem a spouští anabolické procesy podporující růst tukové tkáně, svalů a kostí plodu. Výsledkem je makrosomie a obezita plodu (> 4000 g). Postiženy jsou i jeho vnitřní orgány a dítě je ohroženo poruchou jejich funkce (arytmie, srdeční zástava atd.). Při spontánním porodu takového plodu hrozí větší porodní poranění matky i dítěte a často je nutný instrumentální porod či císařský řez. U makrosomických plodů dochází často ke zpomalení vyžívání vnitřních orgánů plodu (zejm. nervový a dýchací systém), což s sebou přináší další poporodní komplikace. Další komplikací je novorozenecká hypoglykemie. Díky hyperglykemii a hyperinsulinemii může dojít k poškození funkce β -buněk pankreatu a zvýšit pravděpodobnost vzniku DM2 u těchto dětí v budoucnu.

Použitá literatura

- Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 414:813–820.
- Corkill J (2017) http://chemistry.ewu.edu/jcorkill/biochem/8_8.htm [citováno 10-10-2017].
- Devlin TM (1997) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 4th edition. Wiley, New York, 1197 pp.
- Dršata J (1983) Patobiochemie pro farmaceuty. 1. vydání. Státní pedagogické nakladatelství, Praha, 291 s.
- Friedecký B, Kratochvíla J, Springer D, Prázný M, Zima T (2016) Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. *Klin Biochem Metab*. 24:39–50
- Garrett RH, Grisham CM (2010) Biochemistry. 4th edition. Brooks/Cole, Boston, 1184 pp.
- Harvey R, Ferrier D (2011) Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th edition. Wolters Kluwer, Baltimore, 520 pp.
- Holeček M (2006) Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1. vydání. Grada, Praha, 286 s.
- Iynedjian PB (2009) Molecular physiology of mammalian glucokinase. *Cell Mol Life Sci*. 66:27-42.
- Marieb EN (2001) Human anatomy & physiology. 5th edition. Benjamin Cummings, San Francisco, 1249 pp.
- Mueckler M a Thorens B (2013) The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters. *Mol Aspects Med*. 34:121–138.
- Pitřhová P (2006) Akutní komplikace diabetes mellitus. *Interní Med*. 12:523–525.
- Polák J, Brož J (2008) Obezita v etiopatogenezi inzulínové rezistence a diabetes mellitus 2. typu. *Sanquis* 59:61-64.
- Rao KHV, Shankar M, Babu MN (2015) Advantages of inhaled insulin over insulin injection. *Int J Novel Trends Pharm Sci*. 5(5):178-188.
- Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414:799–806.
- Shah MS, Brownlee M (2016) Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res*. 118:1808-1829.
- Vejražka M (2010) Původ glukózy v plazmě a její odsun z plazmy. Převzato z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:Glyk%C3%A9mie.png>, [citováno 27.3.2018].