

Sacharidy

Sacharidy, látky složené pouze z uhlíku, vodíku a kyslíku, jsou nejrozšířenější skupinou organických látek a tvoří největší podíl organické hmoty na Zemi. Formálně lze jejich složení vyjádřit vzorcem $(\text{CH}_2\text{O})_n$, kde $n \geq 3$. Slouží jako důležitý zdroj a zásoba energie jak pro živočichy (glykogen), tak pro rostliny (škrob). U rostlin a bakterií tvoří i základní součást buněčných membrán (celulóza). D- ribosa/D-deoxyribosa je základní složkou ribonukleových kyselin (RNA, DNA).

Rozdělení sacharidů podle funkční skupiny:

- a) Aldózy – hlavní funkční skupina je aldehydová skupina (skupina H-C=O , na kraji molekuly)
- b) Ketózy - hlavní funkční skupina je ketonová skupina (skupina C=O uprostřed molekuly)

Rozdělení sacharidů podle počtu sacharidových jednotek:

1. Monosacharidy (1 cukerná jednotka, 3-7 uhlíků)

- Podle uspořádání substituentů (určováno na základě polohy OH-skupiny) na předposledním uhlíku monosacharidového řetězce se rozlišují D- a L-monosacharidy. Součástí biologických molekul jsou mnohem častěji **D-formy** než **L-formy**.
- Monosacharidy s 3 a 4 uhlíky jsou běžně přítomny v lineární podobě, zatímco u monosacharidů s 5 a více uhlíky dochází reakcí karbonylové skupiny s alkoholovou skupinou k tvorbě vnitřních hemiacetalů/hemiketalů a tak se tyto monosacharidy vyskytují v cyklické podobě:
 - 5-ti členný kruh = **furanosy**
 - 6-ti členný kruh = **pyranosy**
- Podle počtu uhlíku se u monosacharidů rozlišují:
 - a. Triózy (Existují jen 2, jedna aldóza a jedna ketóza; glyceraldehyd, dihydroxyaceton)
 - b. Tetrózy
 - c. Pentózy (např. ribóza)
 - d. Hexózy (např. glukóza, fruktóza, galaktóza)
 - e. Heptózy

2. Oligosacharidy (2-10 cukerných jednotek)

- spojováním monosacharidů se vytváří tzv. glykosidická vazba
- do názvu daného oligosacharidu se uvádí, mezi kterými uhlíky daných sacharidových jednotek tato vazba vznikla (např.: $-(1 \rightarrow 2)$)

- jsou-li pro vytvoření glykosidické vazby využity pouze uhlíky, které nesly karbonylovou skupinu, ztrácejí nově vzniklé oligosacharidy redukční schopnosti, proto jsou nazývány **neredukující sacharidy** a v názvu je zakončení **-id**. Zůstane-li u jedné z jednotek tento uhlík volný, redukční schopnosti zůstávají zachovány. Takovéto sacharidy se označují jako **redukující** a v názvu je koncovka **-osa**.
 - ✓ sacharóza (α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-fruktofuranosid) – kuchyňský cukr
 - ✓ laktóza (β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa) – mléčný cukr
 - ✓ maltóza (α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosa) – vzniká enzymatickou hydrolyzou škrobu
3. Polysacharidy (více jak 10 monosacharidových jednotek, př. glykogen, škrob, celulóza, chitin)

Metabolismus sacharidů

- trávení sacharidů začíná v ústech, kde **slinná α -amylasa** štěpí 1,4- α -glykosidové vazby polysacharidů (škrob, glykogen) - v žaludku je aktivita α -amylasy (pH optimum ~6,7) utlumena nízkou hodnotou pH - trávení pokračuje v tenkém střevě v duodenu, kde jsou přítomny **pankreatické α -amylasy**
- výsledkem působení α -amylasy je směs disacharidu maltózy, trisacharidu maltotriózy, glukosy a α -limitních dextrinů
- ze sliznice tenkého střeva se uvolňují oligosacharidasy (maltasa, dextrinasa), které dokonají štěpení polysacharidů na konečný produkt – glukózu.
- monosacharidy jsou vstřebávány enterocyty. Glukóza a galaktóza jsou aktivním kotransportem s Na^+ po gradientu uvolňovány do portální krve. Portální krví jsou monosacharidy transportovány do jater (zásobárna - tvorba glykogenu) a poté do tkání (zdroj energie).
- hlavní dráhu **katabolismu** monosacharidů představuje **glykolýza** = sled reakcí vedoucích k přeměně glukózy na 2 molekuly pyruvátu
- za fyziologických podmínek tj. při aerobním odbourávání je pyruvát přeměněn na acetyl-CoA, který pak vstupuje do **citrátového cyklu** - z 1 molekuly glukózy vytvořeno 36 molekul ATP a glukóza je odbourána na CO_2 a vodu.
- alternativní katabolickou dráhou glukózy je **pentosofosfátový cyklus** důležitý pro produkci $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (redukční ekvivalenty pro anabolické děje) a ribózy-5-fosfát (prekursor nukleových kyselin)

- hladiny glukózy v krvi jsou ovlivňovány celou řadou hormonů – **snížení** hladin glukózy v krvi způsobuje **insulin** a to podporou transportu glukózy do buněk, ve kterých stimuluje glykolýzu a dále aktivací syntézy glykogenu - **zvýšení** hladiny glukózy v krvi působí **glukagon, kortisol, adrenalin, či noradrenalin**. Glukagon stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenesi v játrech a v menší míře inhibuje některé enzymy glykolýzy.
- Insulin je tvořen **β -buněkami pankreatu**, nejprve vzniká **proinzulin**, ze kterého vzniká **insulin a C-peptid**. Insulin je aktivní v podobě monomeru, skladován je v inaktivní podobě hexameru.

Diabetes mellitus (DM, úplavice cukrová)

- metabolické onemocnění, které je zapříčiněno poruchou při sekreci nebo účinku **insulinu**
- je charakterizováno porušeným metabolismem sacharidů, ale také i lipidů a proteinů.
- nedostatek insulinu je způsoben destrukcí či poruchou **β -buněk pankreatu** a má za následek snížení utilizace glukózy a změnu poměru mezi glukagonem a insulinem, kdy **glukagon** je v relativním nadbytku.
- v některých případech je organismus schopen produkovat dostatečné množství insulinu, ale je snížena jeho účinnost vlivem narušené funkčnosti insulinových receptorů.
- Z klinického hlediska jsou rozlišována tři stádia ve vývoji poruch sacharidového metabolismu:
 1. normoglykémie
 2. porucha glukózové regulace – jedná se o poruchu glykémie na lačno a/nebo poruchu glukózové tolerance, nebo o insulinovou resistenci – toto stádium je někdo označováno souhrnným pojmem PREDIABATES - u těchto osob existuje vyšší riziko vývoje DM
 3. diabetes mellitus
- typickými příznaky DM jsou únava, hubnutí, polyurie (nadměrné močení), polydipsie (nadměrná žíznivost) a polyfagie („žravost“), špatné hojení ran

Typy DM: diabetes mellitus 1. a 2. typu, gestační diabetes mellitus a potom celá řada specifických typů DM.

DM 1. typu původně označován jako insulin-dependentní DM a to na základě absolutního nedostatku insulinu v organismu a nutnosti insulinové terapie. Podle etiologie DM 1. typu je rozlišován tzv. **idiopatický DM 1. typu** (neznámá etiologie a patofyziologie) a **autoimunitní DM 1. typu** (autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu). Pacienti bývají náchylní ke

ketoacidóze. Nejčastěji se projevuje v období puberty, kolem 12 roku života, ale objevit se může v kterémkoli věku; k jeho manifestaci dochází až při zničení asi 80% β -buněk.

Častějším typem (80 – 90% případů) je však **DM 2. typu**, který je způsoben **poruchou sekrece insulinu a insulinovou rezistencí**. Příčinou rozvoje insulinové rezistence může být snížení počtu insulinových receptorů, porucha insulinových receptorů nebo porucha v přenosu signálu v buňce. Insulinová rezistence má za následek hyperinsulinémii, která sice kompenzuje hladiny glykémie v krvi, ale dlouhodobé působení hyperinsulinémie vyčerpává β -buňky pankreatu a dochází k defektům β -buněk a tím následně i k porušení sekrece insulinu a rozvoji DM. Odhalení DM 2. typu je často náhodné, mnohdy až na základě projevů komplikací daných DM. Častější bývá rozvoj onemocnění až po čtyřicátém roce života, a dále pak u pacientů s hypertenzí či dyslipidemií.

- k léčbě DM se využívá buďto **insulin** (u DM 1. typu a některých forem DM 2. typu) nebo tzv. **perorální antidiabetika** (PAD, DM 2. typu). Součástí léčby jsou vždy patřičná dietní opatření.
- komplikace DM mohou být akutní či chronické; **akutní komplikace** diabetu jsou komplikace s rychlým nástupem (od minut u hypoglykémie až po hodiny), řadíme mezi ně **hypoglykémii (hypoglykemické koma), ketoacidózu a ketoacidotické koma**.
- K rozvoji **chronických komplikací** DM dochází vlivem dlouhodobé hyperglykémie v organismu pacienta. Dlouhodobá hyperglykémie má za následek ireverzibilní glykaci (glykosylaci) proteinů. Nejprve vzniká reverzibilní reakcí tzv. **Schiffova báze** navázáním glukózy na aminoskupiny proteinů (po odeznění hyperglykémie, se glukóza z této vazby uvolňuje). Pokud přetrvává hyperglykémie, dochází k přesmyku a ze Schiffovy báze vzniká tzv. **Amadoriho produkt**. Souhrnně se **konečné produkty pokročilé glykace** označují **AGEs (advanced glycation end products)**. AGEs mají negativní vliv na cévy, poškozují endotel, stimulují uvolňování zánětlivých mediátorů do krve a proliferaci fibroblastů. Na všech úrovních krevního řečiště dochází k rozvoji angiopatie. S rozvojem angiopatie jsou spojeny komplikace DM: **diabetická retinopatie, diabetická nefropatie** či **diabetická neuropatie**.

Diagnostika DM

K diagnostice diabetu mellitu se dle potřeby využívá několik různých testů.

a) **Stanovení glykémie** – tedy stanovení hladiny glukózy v krvi

- Hladina glukózy může být změřena náhodně, kdykoli během dne, bez ohledu na dietu
- Cílené stanovení glykémie na lačno

Hodnocení:

Náhodná glykemie – tj. glykemie změřená v průběhu dne bez ohledu na dobu od požití posledního jídla

$c \geq 11,1$ mmol/l ... potvrzený DM; $c < 11,1$ mmol/l ... provádí se měření glukózy na lačno

Hodnocení koncentrace glukózy v séru/plazmě na lačno

Glykémie: $c \leq 5,6$ mmol/l ... zdravý člověk

$c = (5,6; 7)$ mmol/l ... nutno provést oGTT (zřejmě je porušena glukozová tolerance, pacient trpí inzulínovou rezistencí)

$c \geq 7$ mmol/l ... pacient s DM

- pokud stanovení není prováděno ihned po odběru je nutné krev stabilizovat přídatkem antiglykolytického činidla (zabrání, aby se glukóza rozkládala – zabrání glykolýze, např. NaF)

b) **oGTT – orální glukózový toleranční test**

Provedení testu:

1. Provádí se po celonočním lačnění (8-12hodin)
2. Pacient přijde na odběr na lačno
3. Odebere se vzorek krve na lačno a stanoví se glykémie
4. Pacient dostane k vypití 75g glukózy rozpuštěné v cca 250-300ml vody, kterou během 5 minut vypije
5. Krev je odebírána po 60 a 120 minutách (Pokud je potřeba podrobnější rozbor tzv. glykemické křivky, je pacient odebírán co 30 minut) a stanovuje se koncentrace glukózy
6. Provede se hodnocení oGTT testu
 - Test se neprovádí u potvrzených diabetiků.
 - Test se provádí při glykémii nalačno mezi 5,6 - 7 mmol/l a u těhotných žen potvrzení/vyvrácení gestačního DM.

Hodnocení testu:

1. Hodnotíme-li glykémii na lačno

Glykémie: $c \leq 5,6$ mmol/l ... zdravý člověk

$c = (5,6; 7) \text{ mmol/l}$... nutno provést oGTT (zřejmě je porušena glukozová tolerance, pacient trpí inzulínovou rezistencí)

$c \geq 7 \text{ mmol/l}$... pacient s DM

2. Hodnotíme-li hladinu glukózy po 120 minutách od vypití glukózy

Hladina glukózy po 120 minutách:

$c \leq 7,8 \text{ mmol/l}$ zdravý člověk

$c \geq 11,1 \text{ mmol/l}$ potvrzený DM

- u těhotných žen je hodnocení trochu jiné: gestační DM je potvrzen pokud: je glykémie nalačno opakovaně **5,1 mmol/l** a výše nebo glykémie v 60. min OGTT **10,0 mmol/l** a výše nebo glykémie ve 120. min OGTT **8,5 mmol/l** a výše.

c) Stanovení autoantilátok

U dětí, u kterých je vyšší riziko rozvoje **DM 1. typu** je možné stanovovat v krvi různé druhy autoantilátok, např.:

- Protilátky proti Langerhansovým ostrůvkům (ICA) – objevují se měsíce až roky před propuknutím DM (onemocnění se projeví, až když je zničeno cca 80-90% β)
- Protilátky proti inzulínu – výrazem autoimunitního procesu

Sledování kompenzace diabetu mellitu

Diabetici si sami hlídají hladinu glukózy v kapilární krvi s pomocí glukometru (self-monitoring). Hladiny v kapilární krvi jsou mírně zvýšené oproti hodnotám v krvi venózní. Diabetik na inzulínu by si měl hladiny kontrolovat před každým jídlem, aby si vhodně upravil dávku inzulínu.

Pro lékaře je u dlouhodobých diabetiků hodnota ranní glykémie jen velmi orientační. Kompenzaci onemocnění a dodržování dietních opatření je možno sledovat stanovením glykovaného hemoglobinu, který odráží dlouhodobé hladiny glukózy v krvi.

Stanovení glykosurie

- není-li DM kompenzován, v krvi jsou dlouhodobě zvýšeny hladiny glukózy – hyperglykémie – glukóza se dostává do primární moči a je-li přesažen tubulární práh, ledviny nezvládají glukózu resorbovat zpět a glukóza se dostane do definitivní moči

- hodnota v moči je jen orientační, nedá se z ní usuzovat na hodnoty glykémie v krvi

Stanovení glykovaných proteinů (AGEs)

- stanovuje se glykovaný albumin prostřednictvím tzv. fruktosaminového testu (redukce NBT fruktosaminem na formazan, modře zbarven, měřen spektrofotometricky)
- albumin má biologický poločas cca 19 dní – stanovení tedy ukazuje kompenzaci za poslední cca 2-3 týdny
- Referenční hodnota: do 285 $\mu\text{mol/l}$; 285 – 320 $\mu\text{mol/l}$ dobrá kompenzace DM; nad 370 $\mu\text{mol/l}$ mluvíme o špatné kompenzaci DM

Stanovení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c})

Glykovaný hemoglobin: na bílkovinnou část molekuly hemoglobinu se naváží molekuly glukózy (většinou reaguje aldehydová skupina glukózy s volnou aminoskupinou) – reakce je do určité míry vratná, při dlouhodobé hyperglykémii dojde k nevratné přeměně (na tzv. Amadoriho produkt)

- marker kompenzace diabetu – odráží hladinu cukru v krvi v dlouhodobém horizontu (dáno životností krvinky cca 120 dní)
- může se vyjadřovat v % celkového hemoglobinu nebo v jednotkách SI – mmol/l, které vyjadřují kolik Amadoriho produktu vzniklo

referenční hodnoty:

zdravý člověk: < 4% neboli < 40 mmol/mol

dobře kompenzovaný diabetik: < 4,5% neboli < 45 mmol/mol

uspokojivá hodnota u diabetika: < 6% neboli < 60 mmol/mol

- v USA se začíná využívat i k diagnostice DM – méně ovlivněno stresem, vyšší stabilita analytu ve vzorku
- za hranici průkazu DM je považována hodnota vyšší než 4,75% (tedy 47,5 mmol/mol)

Včasná diagnostika komplikací DM

Mikroalbuminurie

- jde o stanovení nízkých koncentrací albuminu v moči
- fyziologicky se močí vylučuje do 30mg/l albuminu
- za mikroalbuminurii se považují hodnoty albuminu v moči mezi 30 a 150 mg/l
- je považována za první signál hrozícího poškození ledvin

Diagnostika inzulinové rezistence

Stanovení insulínu

- insulín: jeho stanovení je nevhodné pro diabetiky, vyšetření je zkrácené, jestliže se pacient léčí inzulinem, stanovení je imunochemické a hladina je udávána v jednotkách aktivity (mU/l)

Stanovení C-peptidu

- C-peptid: ukazatel endogenní tvorby insulínu, stanovení v krvi imunochemické, udává se v jednotkách nmol/l

Výpočet indexu inzulinové rezistence HOMA-IR

- HOMA-IR – ukazatel inzulinové rezistence – počítá se z hodnot glykémie a koncentrace insulínu

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glukóza} \times \text{insulín}) / 22,5$$

- hranice pro inzulinovou rezistenci je kolem HOMA-IR = 1,9; hodnoty nad 2,9 jsou považovány již za rozvinutou IR