

Jak nám konkrétně cukr škodí?

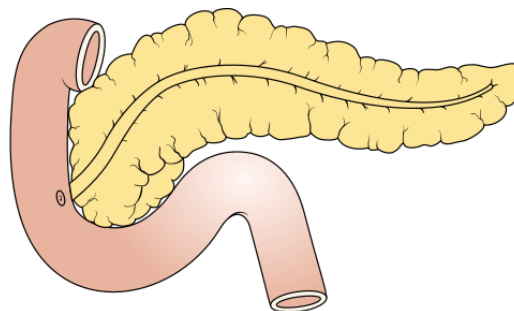
Koncentrace glukózy v krvi je pro náš organismus velmi důležitá a nalačno by se měla pohybovat v rozmezí 4 až 5,5 mM, to odpovídá asi 0,7 až 1 g glukózy na litr krve. Pro představu, to je pro člověka, který má typicky asi 5 litrů krve, jen jedna malá kostka cukru (i když ten není z glukózy, ale sacharózy, nicméně ta se v těle na glukosu snadno přemění).



Obr. 1: Glukometr sloužící k měření hladiny krevní glukózy. Převzato z: <https://lurl.cz/912G5>.

Je-li koncentrace glukózy v krvi nižší než 4 mM, jedná se o hypoglykémii (nedostatečnou koncentraci glukózy) [1]. Negativně se hypoglykémie začíná projevovat při poklesu glukózy pod 3 mM a při ještě nižších hodnotách už začíná být člověk bezprostředně ohrožen na životě. Silná hypoglykémie způsobuje narušení činnosti nervové soustavy projevující se slabostí, bolestí hlavy, zmateností, zrychleným bušením srdce, pocením, pocitem hladu či nevolností, a pokud trvá déle, může způsobit kóma a nakonec i smrt. K hypoglykémii může nejčastěji dojít u diabetiků, jejichž metabolismus cukrů je narušen. Naštěstí se hypoglykémie dá snadno zlepšit, např. tak, že dotyčný/á zkonsumuje trochu ovoce či vypije sladký nápoj, např. džus. Glukóza podaná touto formou se do krve dostane již za 10–20 min [2,3].

Oproti tomu zvýšená hladina glukózy (neboli hyperglykémie) se zpočátku nijak neprojevuje a krátkodobě (asi na 1 hodinu) k ní běžně dochází po jídle obsahujícím snadno stravitelné sacharidy. Pokud je ale koncentrace glukózy v krvi zvýšená i nalačno a dlouhodobě, vede to k poškození nervů, srdce, ledvin a k rozvoji kardiovaskulárních chorob, které jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí ve vyspělých zemích v době míru. Dlouhodobě zvýšená hladina krevní glukózy je charakteristickým projevem onemocnění nazývaného Diabetes mellitus (DM). DM je



PANKREAS

Obr. 2: Slinivka břišní a její napojení na tenké střevo. Převzato z: <https://lurl.cz/z12Gb>.

chronické onemocnění vzniklé v důsledku porušení správné funkce inzulínu. Jednou z poruch funkce inzulínu je jeho nedostatečná produkce (absolutní či relativní), která může být

způsobena dysfunkcí β -buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a je typická pro diabetes mellitus 1. typu. Narušení funkce β -buněk může nastat například v důsledku poruchy imunity. Mechanismus, jakým dochází k porušení správné funkce imunity s následnou destrukcí β -buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní, není přesně znám. Avšak nemalou měrou se na rozvoji mohou podílet virové infekce, dále některé chemické látky a toxiny. Taktéž kromě výše uvedeného i genetické predispozice. DM I. typu se prokáže jen asi u 10 % případů [2–4].

Druhá a výrazně častější skupina poruch je spojena právě s nedostatečným efektem inzulínu ve tkáních tzv. periferní rezistence ve tkáních. Tento typ poruchy funkce inzulínu je typický pro DM II. typu, přičemž je pro něj charakteristická progresivně vznikající porucha v sekreci inzulínu na podkladě poruchy působení v cílových tkáních (inzulinovou rezistenci). Jednoduše si to můžeme představit tak, že inzulín vykonává funkci posla nesoucího zprávu o tom, že je organismus nasycen glukózou (máme pocit sytosti). Ještě důležitější je však to, že nese informaci pro svalové a tukové buňky, o možnosti si brát glukózu pro svou potřebu, jinými slovy, jim říká: „berte si glukosu z krve a dělejte si zásoby energie“.

Problém u DM I. typu je ten, že organismus ztrácí schopnost tohoto posla produkovat, a tedy posílat informaci o dostupnosti glukózy pro buňky, takže svalové a tukové buňky pořád čekají na zprávu, až si budou moci vzít glukózu, ale tato zpráva ne a ne dorazit. Výsledkem je, že buňky svalové a tukové hladoví navzdory tomu, že v krevním oběhu je glukózy mnoho. U DM II. typu je situace jiná v tom, že tělo má dostatek poslů, ale cílové buňky tyto zprávy ignorují a hladoví, ačkoliv je opět glukózy v krevním oběhu víc než dost. Z uvedeného je patrné, že společný jmenovatel obou typů DM je to, že svalové a tukové buňky hladoví navzdory nadbytku glukózy v krevním řečišti [3,5,6].

U DM II. typu na rozdíl od DM I. typu není v počátcích onemocnění¹ narušena produkce inzulínu, ale je narušena schopnost buněk reagovat na vyplavený inzulín. Rozvoj inzulínové rezistence má přímou souvislost s narůstající tělesnou hmotností, konkrétně s hromaděním tuku v oblasti břicha, tzv. centrální typ obezity (to je ten typ obezity charakteristický pro muže). Tento tuk se významnou měrou podílí na regulaci metabolismu a na vzniku inzulínové rezistence, která společně s centrálním typem obezity vede ke zvýšení hladiny triacylglycerolů a snížení HDL cholesterolu (bývá označován jako dobrý cholesterol). Tento soubor projevů se

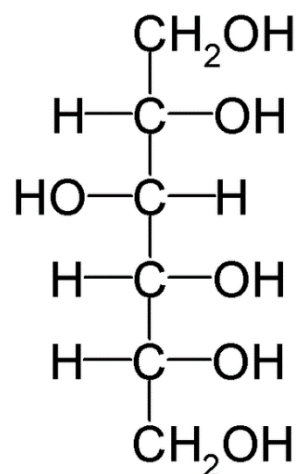
¹ V pozdějších fázích onemocnění je narušena i sekreční schopnost β -buněk, jelikož organismus se snaží nevnímatost buněk svalů a adipocytů na inzulín vyřešit jeho zvýšenou produkcí, avšak z dlouhodobého hlediska není tento způsob udržitelný a dochází k postupnému útlumu produkce inzulínu [3,4].

souhrnně označuje jako metabolický syndrom. Rozvoj DM II. typu je velmi závislý na způsobu života s dlouhodobým nepoměrem mezi příjmem a výdejem energie a narůstající tělesnou hmotností. Nemalý vliv na rozvoj tohoto onemocnění mají i faktory genetické [3,4].

DM I. a II. typu provází řada zdravotních komplikací. Velkým problémem je obecně rychlejší stárnutí buněk se změnou jejich struktury a funkce, například u pojivových tkání a stěn cév mohou mít tyto změny až fatální následky. Těmito fatálními následky se myslí vznik vnitřního krvácení v oblasti mozku. Dále se tyto změny promítají i do dalších komplikací, jako je zhoršené vidění s postupným rozvojem slepoty, poškození funkce ledvin, konkrétně poškození glomerulární filtrace. V České republice je relativně častou komplikací tzv. diabetická noha. Kromě výše uvedeného je u pacientů s DM vyšší sklon k infekcím, akcelerovaný rozvoj aterosklerózy² a v neposlední řadě poškození nervové soustavy a jistě by se našlo mnoho dalších. Společný jmenovatel výše uvedených zdravotních komplikací spojených s DM I. nebo II. typu je, jak již bylo řečeno, právě dlouhodobě vysoká hladina krevní glukózy neboli hyperglykémie. V současné době se rozlišují tři základní mechanismy poškození na molekulární úrovni, ke kterým v důsledku chronicky vysoké hladiny glukózy v těle dochází. Jedná se o aktivaci tzv. polyolové cesty, aktivaci proteinkinázy C (PKC) a neenzymatickou glykaci bílkovin (Maillardova reakce in vivo) [3,4,9–11].

Polyolová cesta

Buňky tkání, které nemají transport glukózy závislý na inzulinu, jsou zvláště náchylné na zvýšenou hladinu krevní glukózy. Jedná se zejména o buňky oční čočky, ledvin, cév a též Schwannovy buňky v nervové soustavě. Dlouhodobá hyperglykémie vede ke zvýšení koncentrace glukózy ve zmíněných buňkách. Glukóza je zde metabolizována na sorbitol (Obr. 3) a následně by měla být přeměněna na fruktózu. Tato „polyolová“³ dráha je za normálního stavu potlačena a probíhá minoritně. V případě dlouhodobě vysoké hladiny glukózy se však přeměna sorbitolu na fruktózu zastavuje, ale sorbitol se v buňce



Obr. 3: Vzorec sorbitolu
Převzato z:
<https://iurl.cz/v12G9>.

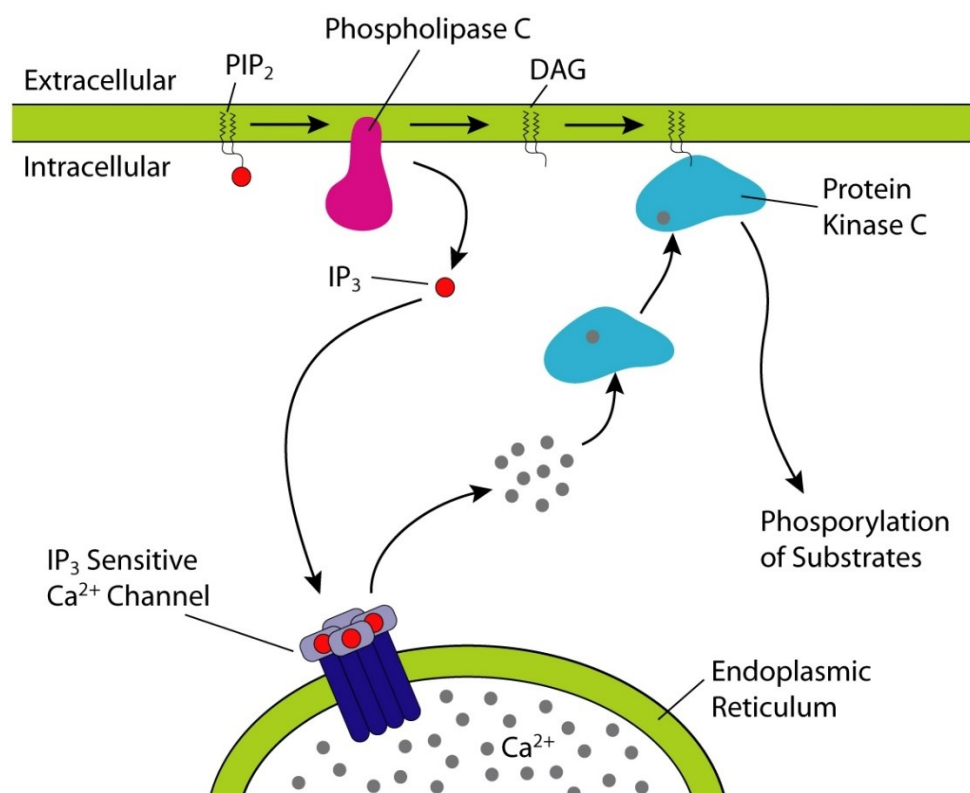
² Ateroskleróza je onemocnění tepen, při kterém dochází k ukládání lipidů (hlavně cholesterolu) v tepnách. Následkem toho dochází k zúžení vnitřního průměru tepny a ztrátě elasticity. V pozdních fázích onemocnění může dojít až i k úplnému ucpání cév. Ucpáním koronární tepny (vyživují srdce) vzniká infarkt myokardu, v případě krkavice vzniká cévní mozková příhoda [7,8].

³ Polyol označuje alkoholy obsahující dvě a více hydroxylových skupin [12].

tvoří dál. Zároveň špatně prochází přes buněčnou membránu a u diabetu se tak v buňkách hromadí ve značné míře. Zvýšená hladina osmotických látek, jako je sorbitol, vyvolá přestup vody do buňky. Zvýšený objem vody může mít za následek osmotické poškození buňky, tzv. osmotický stres. Má to ještě další neblahý důsledek, přeměnou glukózy na sorbitol pomocí aldozoreduktázy se spotřebovává NADPH, které je zároveň velice důležité pro regeneraci glutathionu (významný antioxidant). Nedostatek redukovaného glutathionu vede k náchylnosti buněk k poškození oxidativním stresem [4,9,13,14].

Aktivace proteinkinázy C

Proteinkináza C patří do skupiny významných regulačních enzymů řídících vnitrobuněčné procesy, konkrétně ovlivňuje permeabilitu cév, krevní průtok, ale i angiogenezi⁴. Aktivita proteinkinázy C je závislá na vnitřně produkovaném diacylglycerolu, jehož produkce je při hyperglykémii výrazně zvýšená. Dlouhodobě zvýšená hladina proteinkinázy C způsobuje



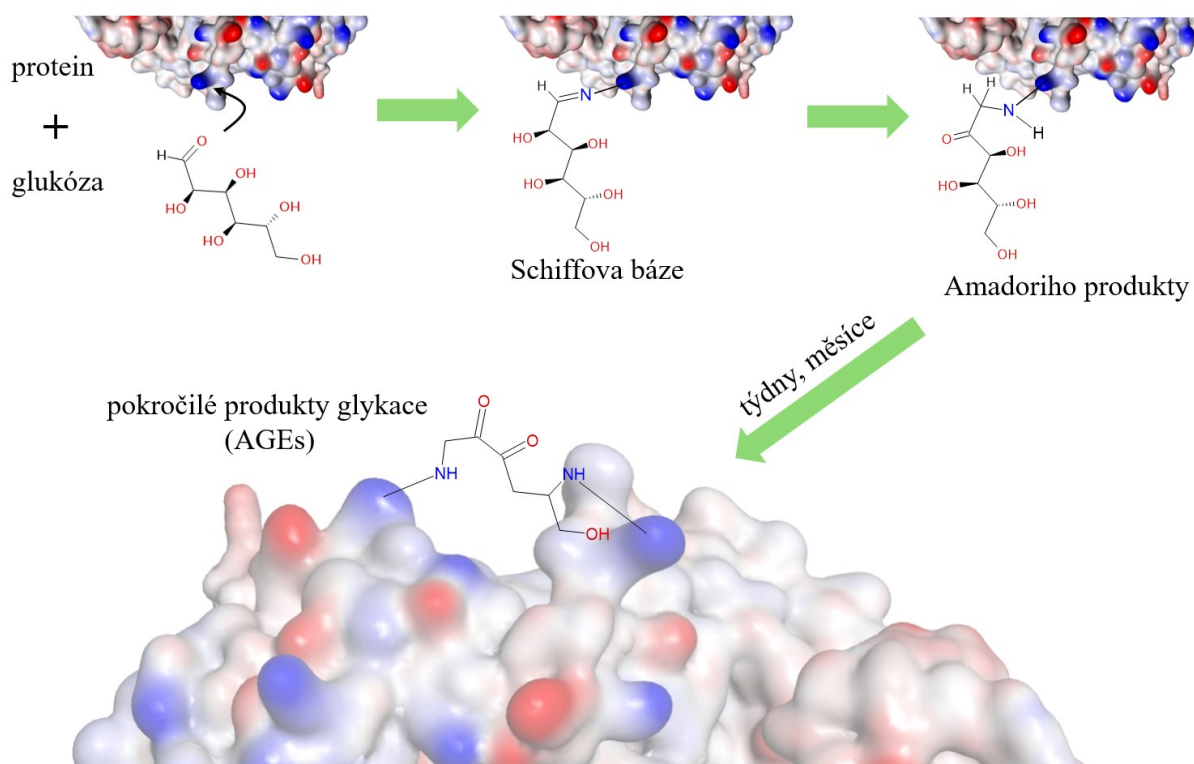
Obr. 4: Proteinkináza C má významnou funkci v rámci buněčné signalizace. Převzato z: https://www.wikiskripta.eu/w/Druz%C3%AD_poslov%C3%A9#/media/Soubor:PIP2_cleavage_to_IP3_and_DAG.jpg.

⁴ Angiogenezi se označuje proces tvorby nových krevních kapilár. Tento proces je v těle velmi přísně regulovaný a u dospělého jedince probíhá jen velmi omezeně [15].

narušení metabolismu glykogenu v játrech, narušení regulace angiogeneze a obecně buněčného růstu, ale i zvýšenou srážlivost krve, která zvyšuje riziko vzniku žilní trombózy [4,9,15].

Mailardova reakce

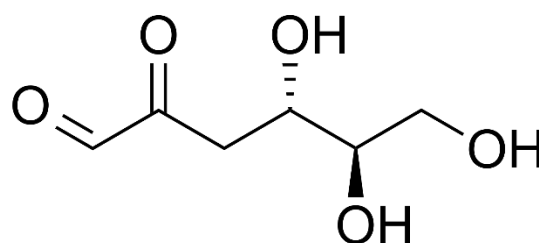
Vlivem chronické glykémie dochází také k vazbě karbonylových sloučenin včetně redukujících sacharidů na volné aminoskupiny bílkovin, a to bez katalytického působení enzymů. Tyto reakce byly poprvé blízce zkoumány v roce 1912 francouzským chemikem L. C. Maillardem, který vypožadoval hnědnutí bílkovin při zahřívání s cukry. Maillard byl potravinářský chemik, proto byly produkty této reakce dlouhou dobu zájmem zejména potravinářské chemie (např. produkty této reakce tvoří tu hnědou „kůrku“ na chlebu či hnědou barvu sójové omáčky). V dnešní době se potravinářská chemie zabývá spíše otázkou karcinogenity „hnědých“ potravin. V roce 1971 se však zjistilo, že tato reakce probíhá v každém organismu, a to zejména v situacích se zvýšenou hladinou cukrů v krvi. Právě stanovením glykovaného hemoglobinu můžeme posuzovat průběh a vývoj hladiny glukózy u pacientů s DM v krevním oběhu až 120 dní zpětně, čehož se hojně využívá v klinické biochemii [3,4,9–11].



Obr. 5: Hlavní kroky a produkty neenzymová glykace bílkovin (Převzato a upraveno z: Mark E. Cooper, Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated cardiovascular and renal disease, American Journal of Hypertension, Volume 17, Issue S3, December 2004, Pages 31S–38S, <https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1016/j.amjhyper.2004.08.021>).

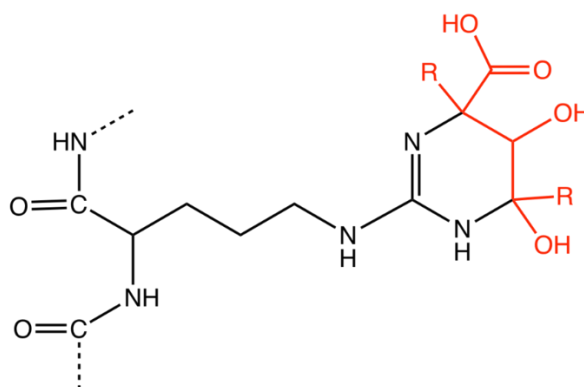
Obecně můžeme průběh glykace bílkovin rozdělit na tři stádia: iniciaci, propagaci a terminaci (Obr. 5). Iniciace se vyznačuje neenzymovou kondenzací redukujícího sacharidu a aminu za vzniku nestabilní Schiffovy báze (tzv. časné produkty glykace), která v rámci několika dní podléhá přesmyku na stabilnější Amadoriho produkty (tzv. přechodný produkt glykace). Studie glykace ukázaly, že rychlost reakce je dána schopností sacharidu existovat v lineární formě, která je více reaktivní. Proto je možné uspořádat sacharidy podle jejich rostoucí reaktivity asi takto: glukóza < manóza < galaktóza < fruktóza < ribóza < 2-deoxy-D-ribóza. Dále se zjistilo, že reakční rychlost je nepřímo úměrná počtu atomů uhlíku v molekule sacharidu, tedy nejnižší je pro hexózy a nejvyšší pro triózy. To je možná jeden z důvodů, proč příroda evolučně zvolila jako metabolický zdroj energie právě glukózu [3,4,11].

Následuje propagace, která je ještě do jisté míry reverzibilní. Amadoriho produkty poté buď podléhají nevratné oxidaci nebo dojde k jejich rozkladu na původní amin a dikarbonylové cukry. V závislosti na pH přitom může vzniknout 3-deoxyglukoson (Obr. 7), který vzniká při nižších hodnotách pH (při vyšších hodnotách pH vzniká 1-deoxyglukoson). Deoxyglukosony jsou vysoce reaktivní sloučeniny, které reagují dále s volnou aminoskupinou nebo s postranním řetězcem argininu, a tím propagují Maillardovu reakci s nevratnými změnami bílkovin [11,16,17].



Obr. 7: Vzorec 3-deoxyglukosonu. (Převzato z: <https://en.wikipedia.org/wiki/3-Deoxyglucosone#/media/File:3-Deoxyglucosone.svg>)

Posledním stádiem je terminace, při níž z deoxyglukosonů reakcí s dalšími aminoskupinami bílkovin, především s dlouhou životností (např. kolagen, elastin, myelin apod.), vznikají tzv. pokročilé produkty glykace, označovaných také jako AGEs (Advanced Glycation End Products) (Obr. 5, Obr. 6). Všechny tyto pokročilé



Obr. 6: Příklad molekuly představující pokročilé produkty glykace. Takto modifikované proteiny přispívají ke komplikacím diabetu mellitu, jelikož proteiny nemohou vykonávat svou přirozenou funkci v organismu. (Převzato z: https://en.wikipedia.org/wiki/Advanced_glycation_end-product#/media/File:Argpyrimidine_Hydroimidazolone.png)

produkty mají narušenou svou funkci, ale i strukturu. AGEs se váží na specifické receptory RAGE, které aktivují různé mechanismy ochrany a zánětu, jako jsou T-lymfocyty, cytokiny,

makrofágy nebo růstové faktory, které podněcují růst endotelu⁵ s tvorbou křehkých výdutí (aneurysmat), jejichž prasknutí může způsobit například cévní mozkovou příhodu. Existuje nepřeberné množství typů produktů glykace, jeden z příkladů je uveden výše na Obr. 6. AGEs také poškozují i samotný inzulin, a tím napomáhají v prohlubování inzulinové rezistence [4,11,20–22].

AGEs dokáží též přímo zasíťovat jinak trvanlivé bílkoviny i tak důležitých struktur, jakými jsou tepny a žíly. Strukturálně dochází k jejich ztlušťování, přičemž pozměněná struktura dokáže vychytávat LDL cholesterol, což vede k rychlejšímu průběhu aterosklerózy. Tedy hyperglykémie je přirušující faktor rizika výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Kromě těchto efektů má hyperglykémie značnou spojitost se vznikem volných radikálů, a tedy s rychlostí stárnutí buněk [3,4,10].

Z výše uvedeného je patrné, že chronicky zvýšená hladina krevní glukózy není nic dobrého, ba naopak to má významně neblahé zdravotní dopady na naše zdraví. Jistým řešením, jak zpomalit stárnutí organismu v kontextu s AGEs, je omezení jejich samotného vzniku v organismu (endogenní produkce) snížením krevní glukózy na fyziologické hodnoty (3,9 – 5,6 mmol/l). Ale též nesmíme zapomínat na vnější příjem AGEs, tedy omezit konzumaci grilovaných a smažených jídel [4,10,20].

⁵ Endotel neboli endothelium je jednovrstevný epitel vystylající vnitřní povrch srdce, krevních a lymfatických cév [18,19].

Použitá literatura:

- [1] Hypoglycemia. *Wikipedia*, 2024.
- [2] Wikipedia. Hypoglycemia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Hypoglycemia>.
- [3] Nečas, E. *Patologická fyziologie orgánových systémů. Část II*; Učební texty Univerzity Karlovy v Praze; 1. vydání.; Karolinum: Praha, 2003.
- [4] Zámečník, J.; Balko, J.; Svobodová, I.; Fabián, O.; Štechová, K. *Patologie*; 1st ed.; LD Prager Publishing: Praha, 2019.
- [5] Česka, R. *Interna*; 3rd ed.; Stanislav Juhaňák - Triton: Praha, 2020.
- [6] Svačina, Š. *Klinická dietologie*; Vydání 1.; Grada: Praha, 2008.
- [7] Racek, J. *Klinická biochemie*; Třetí, přepracované a rozšířené vydání.; Galén: Praha, 2021.
- [8] Česka, R. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*; Vyd. 4., V Tritonu 2.; Triton: Praha, 2012.
- [9] Kotas, R.; Ambler, Z. Patofyziologie Diabetické Neuropatie. *Neurologie pro praxi*, 2012, 7–11.
- [10] Kalousová, M.; Zima, T. AGEs a RAGE – Konečné Produkty Pokročilé Glykace a Jejich Receptor v Otázkách a Odpovědích. *Vnitřní lékařství*, 2014, 60, 720–724.
- [11] Obšil, T.; Pavlíček, Z. Glykace Proteinů a Fosfolipidů: Maillardova Reakce in Vivo. *Chemické listy*, 1997, 91, 558–569.
- [12] Polyoly. *Wikipedie*, 2023.
- [13] Murray, R.K. *Harperova ilustrovaná biochemie*; Páté české vydání, první v nakladatelství Galén.; Galén: Praha, 2012.
- [14] Houfková, L.; Krejčí, H.; Kohutiar, M.; Hamousová, S.; Fejfarová, V.; Kodetová, B.; Brázdová, T.; Bejdová, M.; Vyjídák, J.; Cirmanová, V.; Slimáková, M. Stručné Přehledy - Cukry a Jejich Vliv Na Zdraví, 2018.
- [15] Hofmanová, J. Angiogeneze. https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/11_angiogeneze.html.
- [16] Karen, I. *Diabetes mellitus: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2020*; Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře; Druhé, aktualizované vydání.; Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství: Praha, 2020.
- [17] Mark E., C. Importance of Advanced Glycation End Products in Diabetes-Associated Cardiovascular and Renal Disease. *American Journal of Hypertension*, 2004, 31–38.
- [18] Univerzita Karlova Lékařská fakulta, 2 Ústav histologie a embryologie. *Histologie*; 2. vyd.; H & H: Jinočany, 1996.
- [19] Vokurka, M. *Praktický slovník medicíny*; 12. aktualizované vydání.; Maxdorf: Praha, 2023.
- [20] Vyskočil, F. Bílkoviny Poškozené Cukrem (Neenzymová Glykosylace). *Vesmír*, 2009, 88.
- [21] 3-Deoxyglucosone. *Wikipedia*, 2024.
- [22] Advanced Glycation End-Product. *Wikipedia*, 2024.