

Je glukóza pouze základní energetický substrát?

Luboš Sobotka

III. interní gerontolometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Motto:

„...pokud by glukóza nebyla základním energetickým substrátem, byla by jistě velmi důležitým hormonem...”
prof. J. Charvát

Souhrn

V současné době je glukóza pokládána především za základní energetický substrát. Proto se doporučená dávka glukózy řídí především rychlostí její oxidace. Během kritických stavů, v nichž dochází k tzv. inzulinové rezistenci, je pak doporučeno její dávku snižovat a zajistit normální hladinu glykemie. Glukóza však nemusí být pouze základním energetickým substrátem, ale substrátem potřebným pro mnoho metabolických reakcí nutných pro normální reaktivitu a přežití organismu.

Klíčová slova: glukóza – energie – obrat glukózy – potřeba glukózy

Is glucosis only basic energy substrate?

Summary

At present time glucose is primarily considered as basic energy substrate. Therefore, it is recommended to give amount of glucose which is necessary for oxidation and energy production. As critical illness is connected with so-called insulin resistance, it is recommended to reduce the glucose dose and maintain normal blood glucose. Glucose, however, may not only be the principal energy substrate but also the substrate necessary for many metabolic reactions, which are essential for normal reactivity and survival.

Key words: energy – glucose – glucose requirement – glucose turnover

Úvod

Poté, co jsem v roce 1974 jako medik 4. ročníku vyslechl na tehdejších studentských kolejších naprosto úžasnou a strhující přednášku prof. Charváta na téma „Člověk a jeho svět“, dovolil jsem si v diskusi s panem profesorem nesouhlasit s jeho větou volně citovanou v mottu této úvahy. Problémem nebyl hormonální efekt glukózy, ale moje pochybnost o tom, zda je glukóza skutečně základním energetickým substrátem. Pokládal jsem glukózu za něco víc než za pouhý, byť základní energetický substrát. Bohužel, i po 40 letech přetrvává v myšlení většiny lékařů i teoretiků názor, že glukóza základním energetickým substrátem je; moje pochyby o úloze glukózy se za 40 let pouze prohloubily.

Moje nejistota se nezměnila ani v posledních 15 letech, kdy je v intenzivní péči všeobecně doporučováno snižovat příjem glukózy jako energetického substrátu na úkor zvýšeného příjmu tuků a bílkovin. Povšechně jsou dokonce přijímána doporučení, která tvrdí, že současná dávka cukrů a především glukózy, která je používána v intenzivní péči (200–250 g denně), je vysoká a měla by být náležitě redukována.

Rád tedy využívám příležitosti napsat úvahu do čísla Vnitřního lékařství, které je věnováno mému příteli Michalu Andělovi k tomu, abych se mohl svými pochybnostmi se čtenáři podělit.

Jaká je tedy úloha glukózy v metabolismu?

Glukóza je metabolizována ve všech buňkách lidského organismu ([schéma](#)).

V procesu glykolýzy z glukózy vznikají 2 molekuly laktátu a 2 molekuly ATP. Pokud je však glukóza zcela oxidována na kysličník uhličitý a vodu, pak z jedné molekuly vzniká 36 molekul ATP. K takové úplné oxidaci glukózy dochází v mitochondriích, což jsou mimochodem organely, které vznikly na podkladě symbiózy buněk prokaryotních (nejspíše bakteriálních) a eukaryotních (jaderných). Podání většího množství glukózy, které není organismus schopen zcela zoxidovat, je všeobecně pokládáno za metabolickou zátěž a za horní hranici dávky glukózy je považováno oxidační maximum, které je závislé na energetickém výdeji měřeném nepřímou kalorimetrií [1]. Podání vyšší dávky je všeobecně spojováno s rizikem nadprodukce kysličníku uhličitého a respirač-

ním selháním, s metabolickým stresem a za velmi negativní faktor je považována i samotná hyperglykemie. Studie publikované počátkem tohoto století ukazovaly na negativní vliv hyperglykemie na přežití nemocných na jednotkách intenzivní péče a na pozitivní vliv normalizace glykemie u kriticky nemocných jedinců [2,3].

Následné studie, které měly pozitivní vliv normalizace glykemie doložit, však již tak jednoznačně pozitivní nebyly a některé z nich dokonce pozitivní vliv inzulinem navozené normoglykemie na přežití nemocných na jednotkách intenzivní péče vyloučily [4,5].

Vyčerpávající vysvětlení tohoto rozporu není zatím patrné; podstatnou roli by na něm mohla mít i dávka glukózy, která byla nemocným v jednotlivých studiích podávána. Zatímco v prvních studiích, které prokázaly pozitivní vliv normalizace glykemie inzulinem, denní dávka glukózy odpovídala 3–4 g na kg tělesné hmotnosti a den [2], v pozdějších studiích, které popsaly spíše negativní vliv euglykemie v kritickém stavu, mohla být denní dávka cukru znatelně nižší [4]. Provedli jsme tedy srovnání dávek glukózy v jednotlivých studiích a dospěli jsme k jednoznačnému závěru:

- v případech, v nichž byl **pozitivní vliv euglykemie** pozorován, se dávka podané glukózy blížila **teoretickému oxidačnímu maximu** (2,5–4 mg/kg/min)
- v případech, v nichž byla **normalizace glukózy spíše škodlivá**, byla dávka glukózy podávána nemocným **významně nižší** (1–1,5 mg/kg/min)

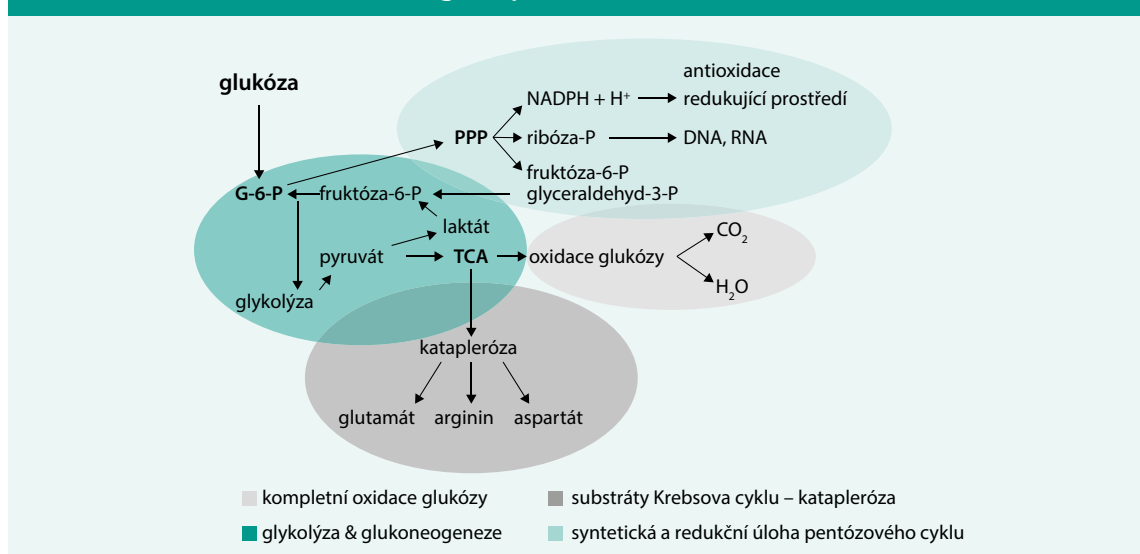
Vzhledem k tomu, že přímá oxidace glukózy je během kritického stavu nižší, je možné, že glukóza podávaná ve vyšší dávce nebyla pouze základním energetickým substrátem, ale měla i jiný důležitý metabolický význam. Jestliže je tato úvaha správná, pak by vyšší dávka inzulínu, která byla použita k normalizaci hladiny glukózy v krvi, umožnila podání vyšší dávky glukózy. To by pak znamenalo, že

by podaná glukóza mohla v případě pozitivního vlivu podaného inzulínu mít i jinou roli, než je pouhá role energetická. Touto problematikou se u nás zabýval prof. Zdeněk Rušavý se spolupracovníky [6,7]. Uvedení autoři zjistili, že jak zvýšená rychlost podávání glukózy s následnou hyperglykemií, tak zvýšená rychlost podávání inzulínu při zachování normální hladiny krevního cukru vedou ke stimulaci neoxidačního metabolismu glukózy u septických nemocných. Bohužel v době, v níž byly tyto studie provedeny, se většina badatelů domnívala, že pozitivní vliv inzulínu souvisel s normalizací glykemie, a to byl zřejmě jeden z důvodů, proč nálezu plzeňských autorů nebyla věnována příliš velká pozornost. Uvedený náleze je však velmi důležitý, neboť prokazuje možnost, že během kritického stavu se kromě cykлизace glukózy zvyšuje i její neoxidační metabolismus a potřeba glukózy se může pohybovat i nad jejím oxidačním maximem.

Vysoký obrát a neoxidační metabolismus glukózy tak může být velmi důležitou součástí intermediárního metabolismu. O tom svědčí i fakt, že k cykлизaci glukózy dochází i v situacích, v nichž tento substrát není hlavním energetickým zdrojem a jeho oxidace je nízká. K tomu dochází např. během etapy vývoje některých živočichů, která je spojená s hladověním:

Významným příkladem je mohutný ploutvonožec čeledi tuleňovitých – rypouš severní. Mládě rypouše je kojeno velmi tučným mlékem a jeho hmotnost se často zvýší během 3–4 týdnů až na dvojnásobek. Hmotnostní přírůstek je dán zejména zvýšenými zásobami podkožního tuku, poté je mládě odstaveno a po dobu 4–10 týdnů hladoví, energetické nároky jsou zcela jistě pokryty oxidací tuku, který mládě inkorporovalo do své podkožní tukové tkáně během periody kojení. Přesto je obrát glukózy velmi vysoký; endogenní produkce dosahuje v průměru 2,2 mg/kg/min, což odpovídá produkci 400 g glukózy denně. Na této produkci se nemůže po-

Schéma. Základní možnosti metabolismu glukózy



dílet glukoneogeneze z aminokyselin (to by vedlo ke ztrátě asi 5–6 kg svalové tkáně denně, a tedy k fatální ztrátě bílkovin během několika dní) [8].

Podobně zajímavá je situace u kuřecího embrya, přestože zásoby sacharidů v oplozeném vejci jsou minimální, je celkový obrát glukózy (vztahený na hmotnost plodu) obdobný.

V obou uvedených případech glukóza jistě není základním zdrojem energie a zvýšená glukoneogeneze a snížená oxidace glukózy je důsledkem inzulínové rezistence. K obdobné situaci dochází u rychle rostoucích jedinců, v období puberty, během těhotenství a laktace, během hladovění nebo v období před zimním spánkem; jde tedy o stavy, které nejsou patologické [9].

Inzulínovou rezistenci však pozorujeme i během sepse nebo jiných kritických stavů, při kterých je obrát glukózy výrazně vyšší, než je její oxidace [10]. Stav inzulínové rezistence je však v současné době interpretován jako indikace ke snížení příjmu glukózy u nemocného, který je v kritickém stavu [11]. V současné době je maximální doporučená dávka glukózy 150–200 g za 24 hod (1,5–2 mg/kg/min), což je významně méně, než je celkový obrát glukózy u těchto nemocných (obráť glukózy může dosáhnout až 8 mg/kg/min). Je tedy zřejmé, že tak vysoký obrát glukózy musí mít jiný neenergetický význam; mimo jiné může být glukóza využívána metabolickými cestami, které jsou v přírodě téměř univerzální:

- **glykolytická cyklizace glukózy:**
 - Coriho cyklus (glukóza – laktát – glukóza)
 - alaninový cyklus (glukóza – alanin – glukóza)
- **postupná oxidace glukózy a ztráta CO₂ bez potřeby kyslíku:**
 - pentózový cyklus (glukóza – pentozofosfáty – fruktózo-6P – glukóza – ztráta CO₂)
- **úplná oxidace glukózy:**
 - Krebsův cyklus (glukóza – CO₂ a H₂O)

Kromě úplné oxidace se Krebsův cyklus účastní katabolických metabolických cest, ve kterých jsou jednotlivé metabolity glukózy využity k syntéze dalších metabolitů, zejména aminokyselin.

Všechny cykly, kromě Krebsova cyklu a některých katabolických reakcí, mohou vést ke zvýšenému obrátu glukózy, tedy k její zvýšené produkci, tedy ke stavu, který pak může být interpretován jako inzulínová rezistence. To se může týkat zejména oxidativní části pentózového cyklu, ve které se NADP (nikotinamidadeninukleotid-fosfát) redukuje na NADPH (redukováná forma NADP), který je potřebnou součástí redukčních (tedy anabolických) reakcí v organismu. NADPH je však tedy nezbytný pro regeneraci glutationu, tedy i pro obranu organismu před oxidačním stresem. Glukóza by mohla být i důležitým metabolitem bránícím oxidačnímu stresu [12].

Zatímco k úplné oxidaci glukózy (Krebsův cyklus) dochází v mitochondriích, ostatní cykly se nacházejí v buněčné cytoplazmě. Pentózový cyklus je navíc velmi podobný Calvinově cyklu v rostlinách, ve kterých probíhá

fotosyntéza. Zatímco v Calvinově cyklu je však CO₂ fixován za vzniku molekuly glukózy, v pentózovém cyklu je CO₂ z glukózy uvolňován za vzniku NADPH.

Polymer glukózy (celulóza) je zřejmě nejrozšířenější molekulou v živé přírodě; glukóza pak může být i jakýmsi „univerzálním platidlem“ (molekulou) v organismu důležitou pro syntézu velké části organických molekul. Cyklizace glukózy pak zajišťuje možnost rychlé reakce, metabolické a hormonální regulace a vzájemné propojení jednotlivých metabolických cest. Zvýšený obrát glukózy a inzulínová rezistence pak nemusí vždy znamenat negativní reakci, ale spíše jen běžnou odpověď na zvýšené metabolické nároky. Glukóza tak může být důležitým univerzálním cyklujícím substrátem a nejen pouhým základním zdrojem energie.

Literatura

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28(4): 387–400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.02>.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Eng J Med 2001; 345(19): 1359–1367.
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. New Engl J Med 2006; 354(5): 449–461.
4. Finfer S, Heritier S. [NICE Study Management Committee and SUGAR Study Executive Committee]. The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) Study: statistical analysis plan. Crit Care Resusc 2009; 11(1): 46–57.
5. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med 2009; 35(10): 1738–1748.
6. Rusavy Z, Sramek V, Lacigova S et al. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. Crit Care 2004; 8(4): R213–R220.
7. Rusavy Z, Macdonald IA, Sramek V et al. Glycemia influences on glucose metabolism in sepsis during hyperinsulinemic clamp. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005; 29(3): 171–175.
8. Champagne CD, Houser DS, Crocker DE. Glucose production and substrate cycle activity in a fasting adapted animal, the northern elephant seal. J Exp Biol 2005; 208(pt 5): 859–868.
9. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. Clin Nutr 2012; 31(6): 1002–1007.
10. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P et al. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(10): 3770–3778.
11. Brealey D, Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. J Diabetes Sci Technol 2009; 3(6): 1250–1260.
12. Ralser M, Wamelink MM, Kowald A et al. Dynamic rerouting of the carbohydrate flux is key to counteracting oxidative stress. J Biol 2007; 6(4): 10.

prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

✉ pustik@lfhk.cuni.cz

III. interní gerontometabická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 13. 9. 2016

Přijato po recenzi 10. 10. 2016