

Metabolismus glukózy, inzulínová resistence a regulace glykémie

V. Blaha

Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové



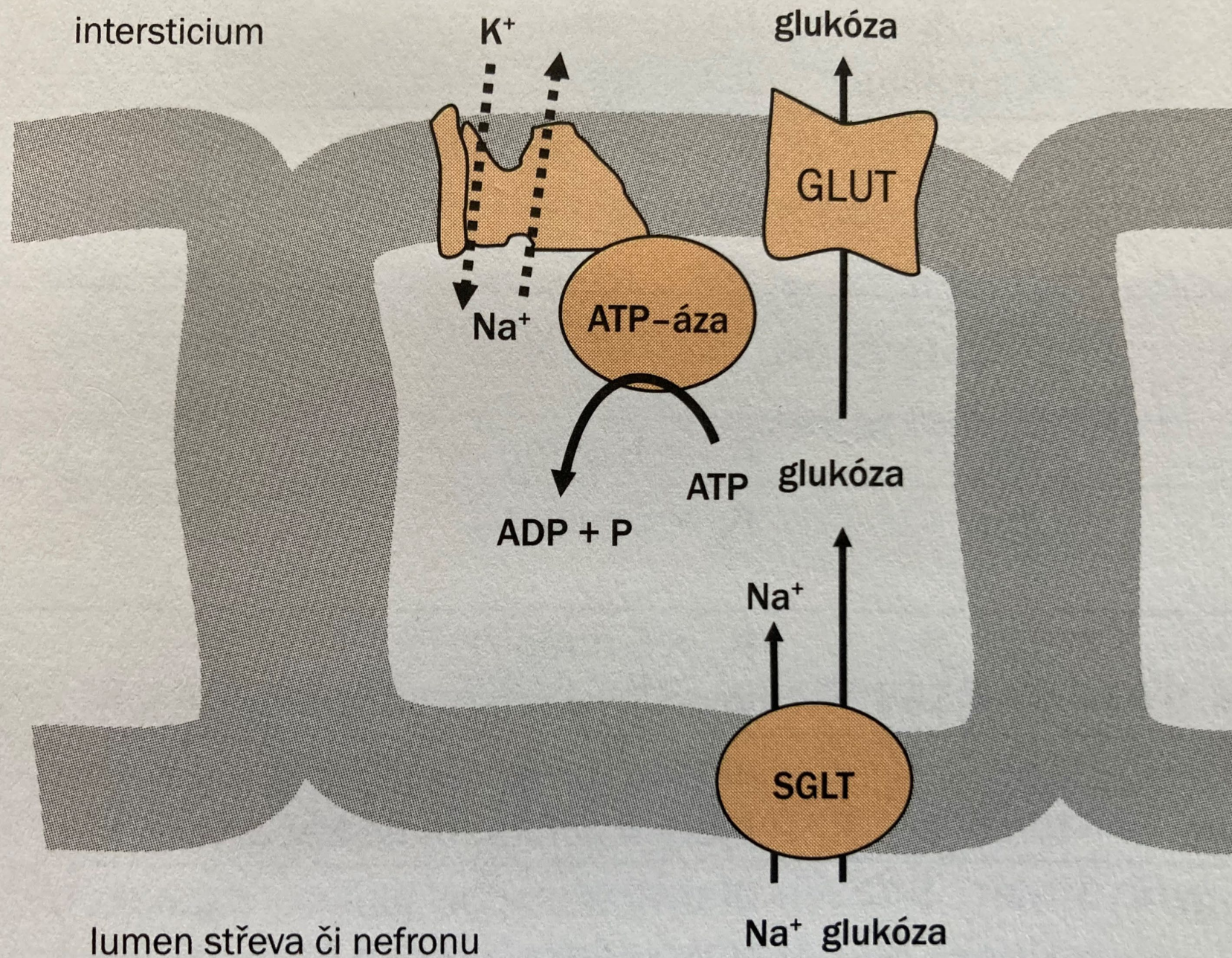
SKVIMP
SPOLEČNOST KLINICKÉ VÝŽIVY
A INTENZIVNÍ METABOLICKÉ PÉČE



Glukóza

- nejrozšířenější,
fyziologicky
nejvýznamnější
rozpustný sacharid

Přenos glukózy pomocí SGLT a GLUT napříč stěnou ledvinných tubulů a enterocytů



Hlavní přenašečové systémy pro pasivní (GLUT) a aktivní (SGLT) transport glukózy přes buněčnou membránu a jejich základní charakteristiky

Přenašeč	Hlavní lokalizace	Senzitivita k inzulínu	Poznámka
GLUT 1	erytrocyty, placenta, cévy CNS, sval, tuková tkáň	ne	$K_m = 5-7 \text{ mmol/l}$
GLUT 2	játra, ledviny, střevo, B-buňky pankreatu	ne	$K_m = 7-20 \text{ mmol/l}$
GLUT 3	neurony CNS	ne	$K_m = 1-2 \text{ mmol/l}$
GLUT 4	kosterní sval, tuková tkáň, srdce	ano	$K_m = 5 \text{ mmol/l}$
GLUT 5	tenké střevo, ledviny	ne	$K_m = 5 \text{ mmol/l}$ specifický pro fruktózu
SGLT1	enterocyty proximální tubuly ledvin	ne	aktivní transport glukózy a galaktózy vysoká afinita, malá kapacita
SGLT2	proximální tubuly ledvin	ne	aktivní transport glukózy a galaktózy nízká afinita, vysoká kapacita

GLUT – glucose transporters

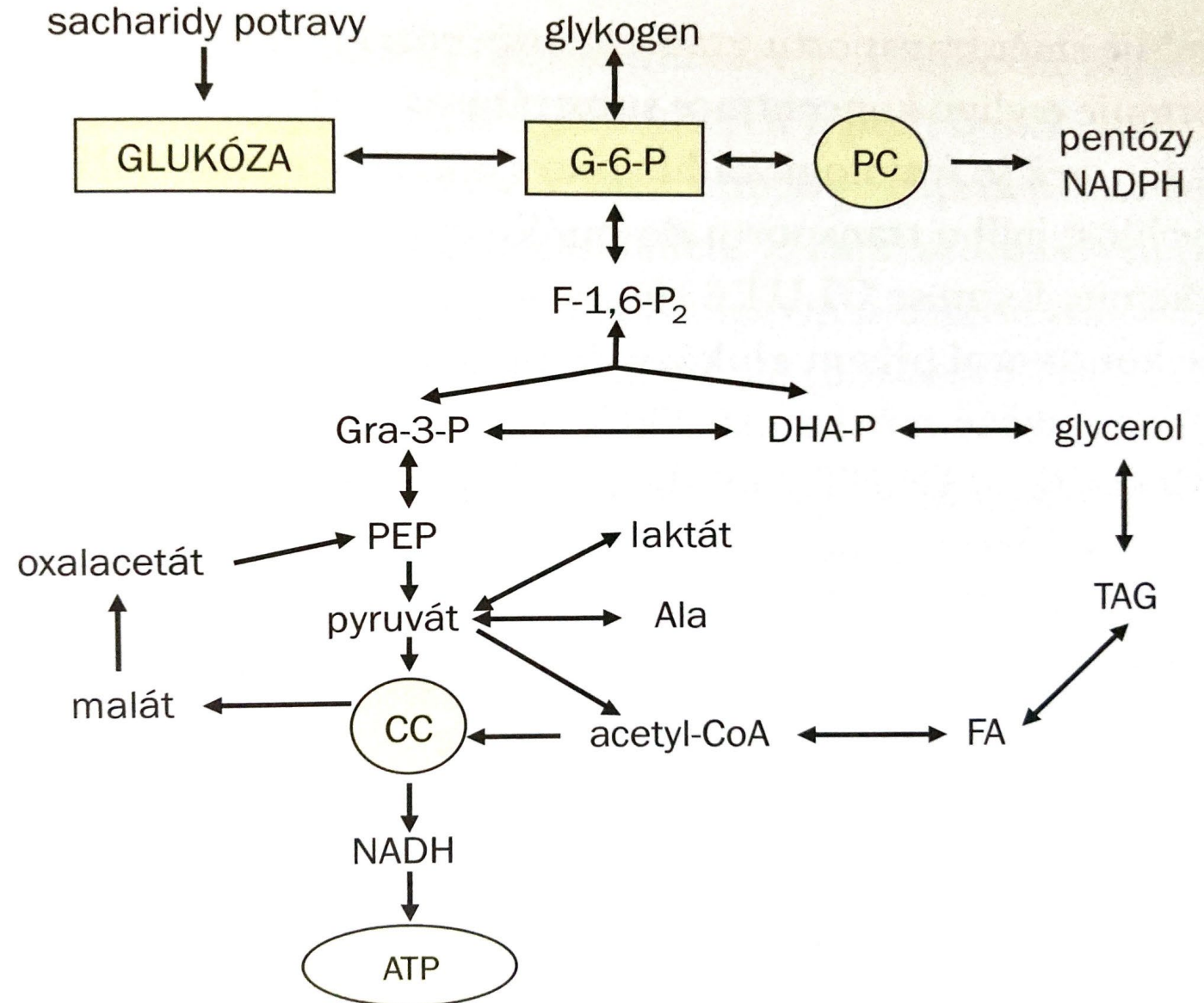
SGLT – sodium-dependent glucose transporters

Mueckler M a Thorens B (2013) The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters. Mol Aspects Med. 34:121–138.

Holeček, M. Regulace metabolismu základních živin u člověka. Karolinum 2016.

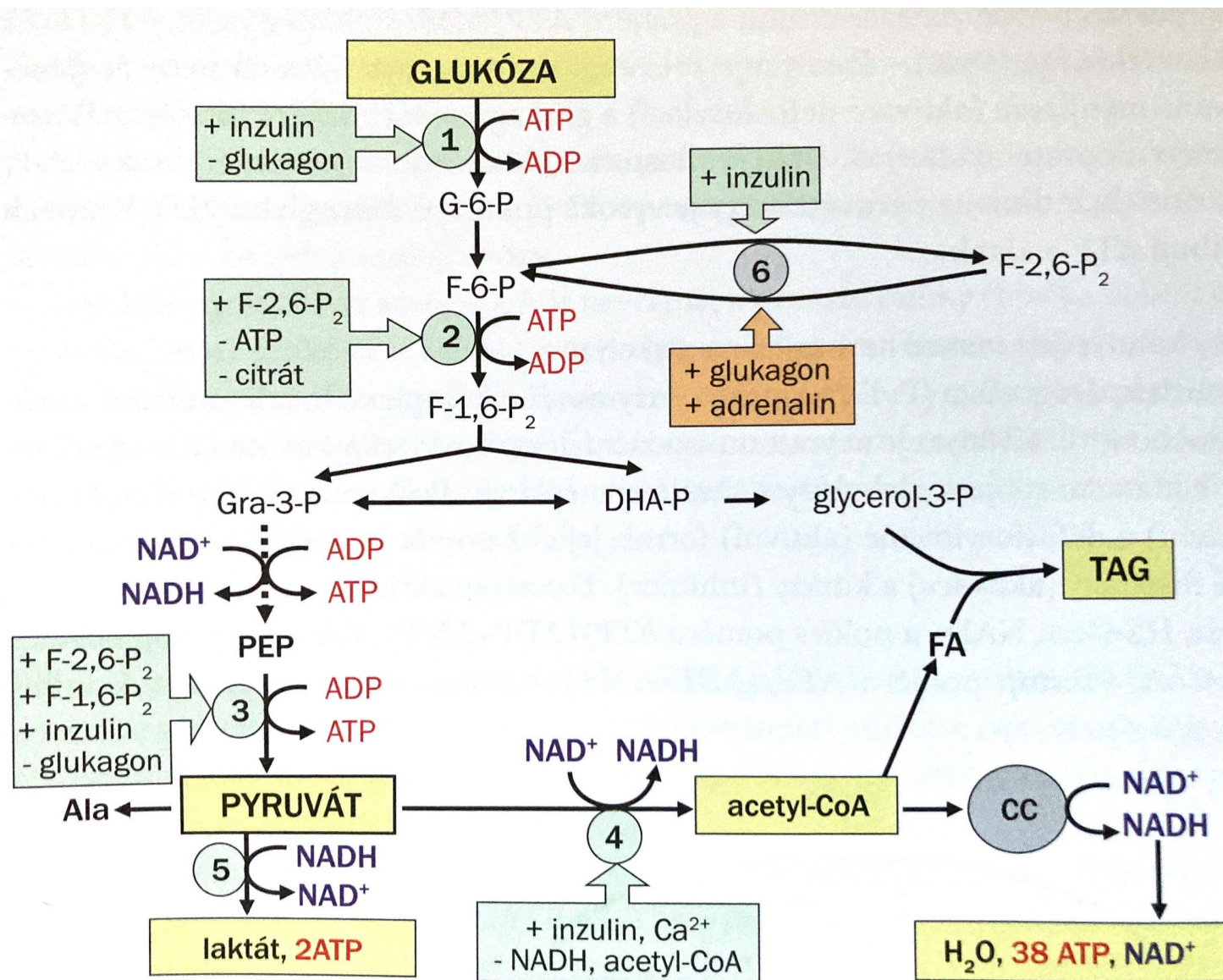
Hlavní směry metabolismu glukózy

... a jejich napojení na metabolismus lipidů a aminokyselin



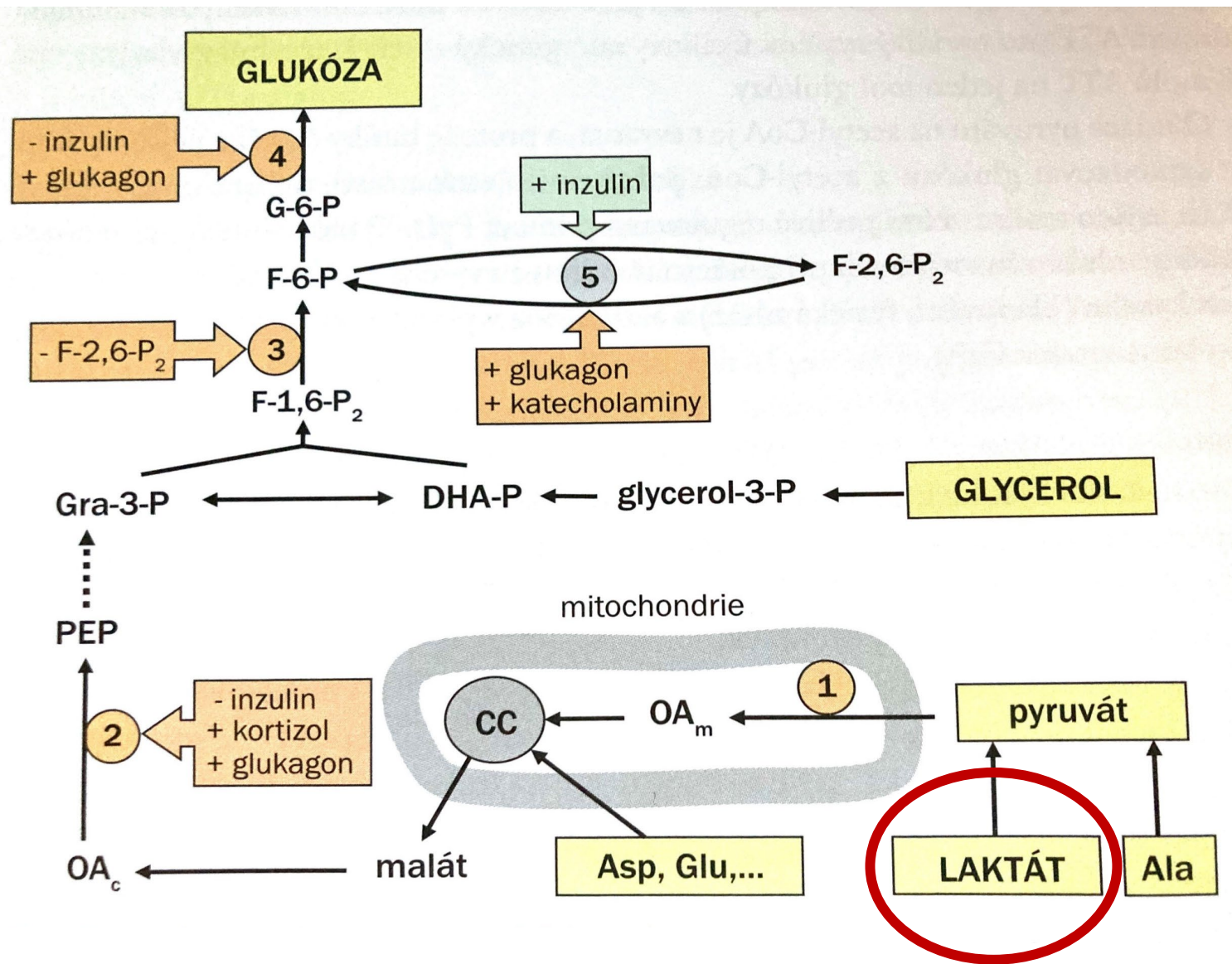
G-6-P: glukóza-6-fosfát; F-1,6-P₂: fruktóza-1,6-bifosfát; PEP – fosfoenolpyruvát; PC – pentózový cyklus; CC – citrátový cyklus; AA – aminokyseliny; Gra-3-P: glyceralddehyd-3-fosfát; DHA-P: dihydroacetonfosfát.

Hlavní reakce glykolýzy, jejich energetické nároky a regulace



1-hexokináza; 2-fosfofruktokináza; 3-pyruvátkináza; 4-pyruvátdehydrogenáza; 5-laktátdehydrogenáza; 6-bifunkční enzym regulující tvorbu fruktóza-2,6-P₂.

CC – citrátový cyklus; DHA-P: dihydroacetonfosfát; TAG-triacylglyceroly; PEP – fosfoenolpyruvát; Gra-3-P: glyceraldehyd-3-fosfát; F-6-P: fruktóza-6-fosfát; F-1,6-P₂: fruktóza-1,6-bifosfát; F-2,6-P₂: fruktóza-2,6-bifosfát; G-6-P: glukóza-6-fosfát.

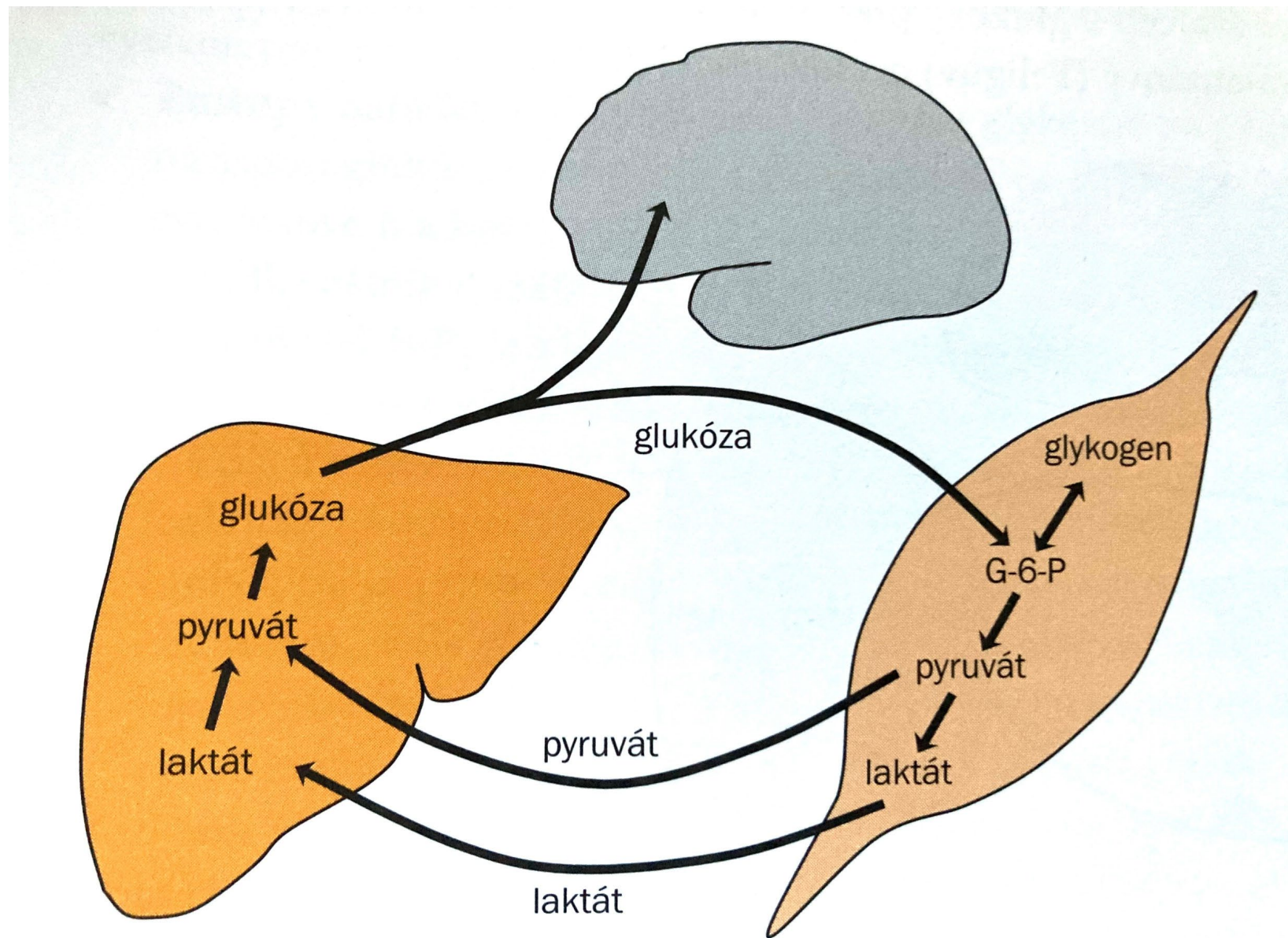


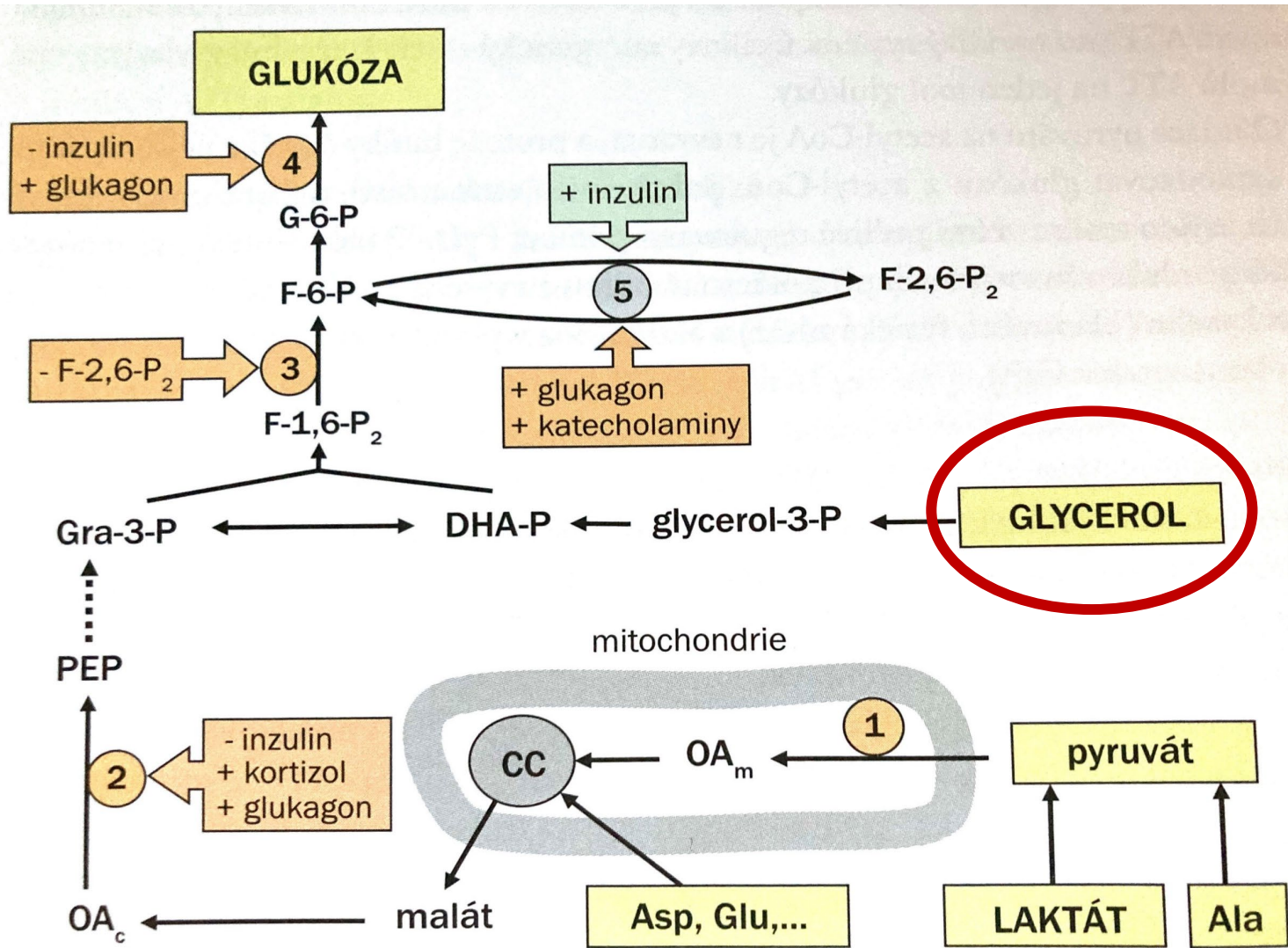
Hlavní reakce glukoneogeneze a jejich regulace

1-pyruvátkarboxyláza (PyC); 2-fosfoenolpyruvátkarboxykináza (PEPCK); 3-fruktóza-1,6-bifosfatáza; 4-glukóza-6-fosfatáza; 5-bifunkční enzym regulující tvorbu fruktóza-2,6-P2.
 Oam – oxalacetát mitochondriální; Oac – oxalacetát cytosolový.

Laktátový (Coriho) cyklus

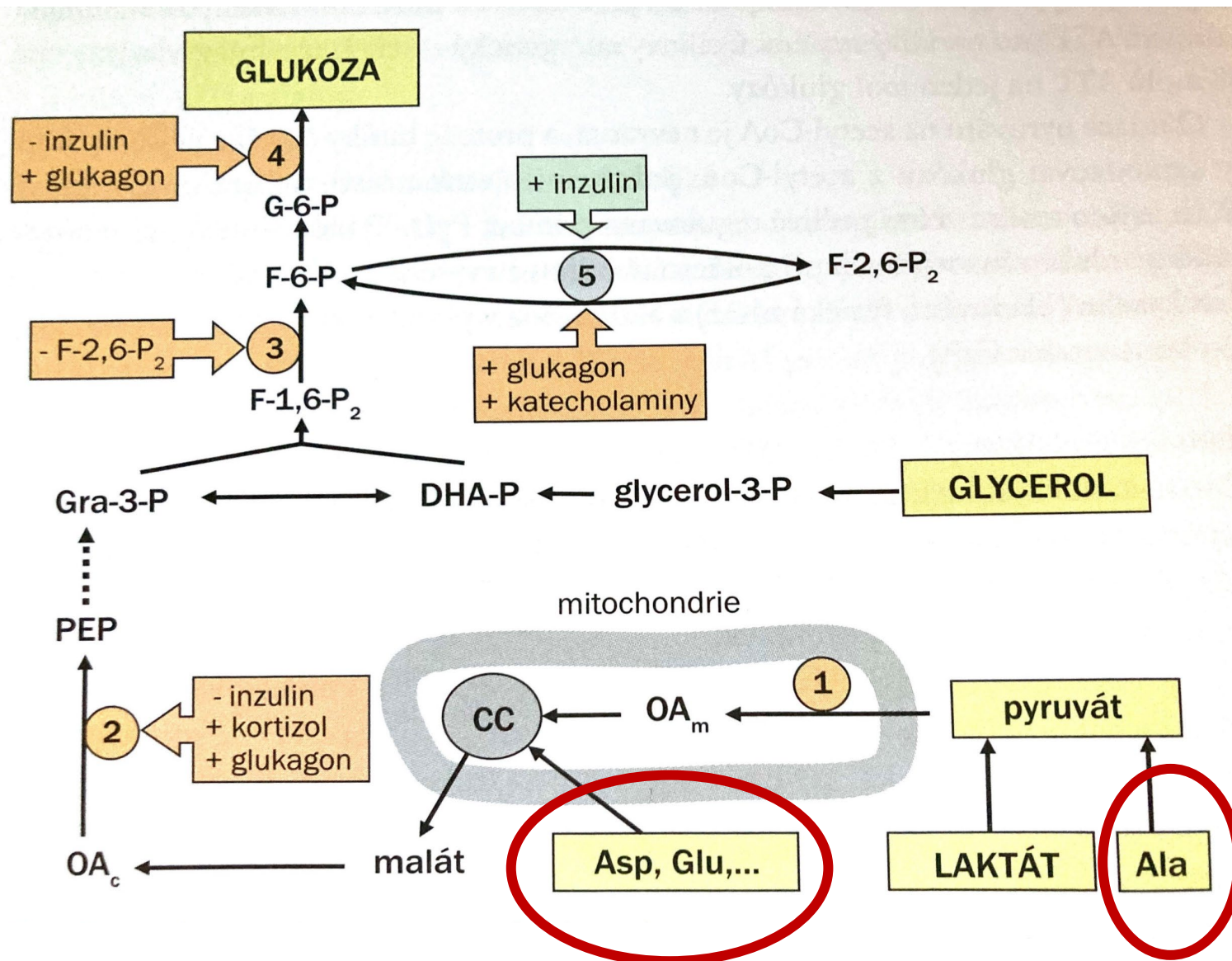
-možnost využití svalového glykogenu jako zdroj glukózy pro potřeby celého organismu, zejm. CNS





Hlavní reakce glukoneogeneze a jejich regulace

1-pyruvátkarboxyláza (Pyc); 2-fosfoenolpyruvátkarboxykináza (PEPCK); 3-fruktóza-1,6-bifosfatáza; 4-glukóza-6-fosfatáza; 5-bifunkční enzym regulující tvorbu fruktóza-2,6-P₂.
 O_{am} – oxalacetát mitochondriální; O_{ac} – oxalacetát cytosolový.



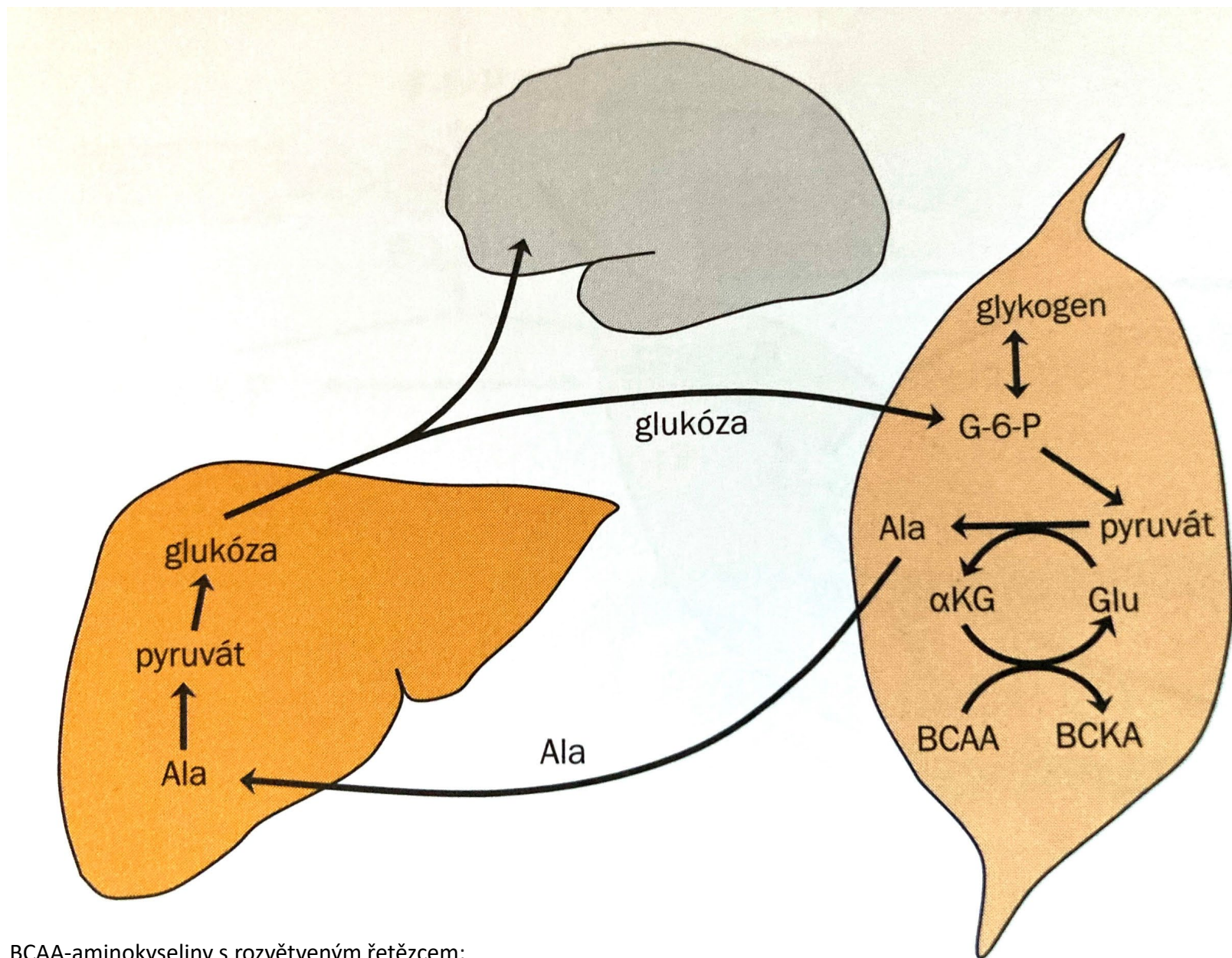
Hlavní reakce glukoneogeneze a jejich regulace

1-pyruvátkarboxyláza (PyC); 2-fosfoenolpyruvátkarboxykináza (PEPCK); 3-fruktóza-1,6-bifosfatáza;
4-glukóza-6-fosfatáza; 5-bifunkční enzym regulující tvorbu fruktóza-2,6-P₂.
O_{am} – oxalacetát mitochondriální; O_a – oxalacetát cytosolový.

Alaninový (Feligův) cyklus

-glukoplastické aminokyseliny: zejm. alanin, dále arginin, kyselina asparagová, cystin, fenylalanin, kyselina glutamová, glutamin, glycin, histidin, hydroxyprolin, methionin, prolin, serin, threonin, valin aj.

-využití glukózy vytvořené v játrech ze svalového alaninu jako zdroj glukózy pro potřeby celého organismu, zejm. CNS



BCAA-aminokyseliny s rozvětveným řetězcem;
BCKA- α -ketokyseliny s rozvětveným řetězcem;
Ala-alanin; α -KG-alfaketoglutarát.

Holeček, M. Regulace metabolismu základních živit u člověka. Karolinum 2016.

Pentózový cyklus (hexózamonomofosfátový zkrat)

Alternativní cesta oxidace glukózy:

- 80-90% glykolýzou
- 10-20% pentózový cyklus

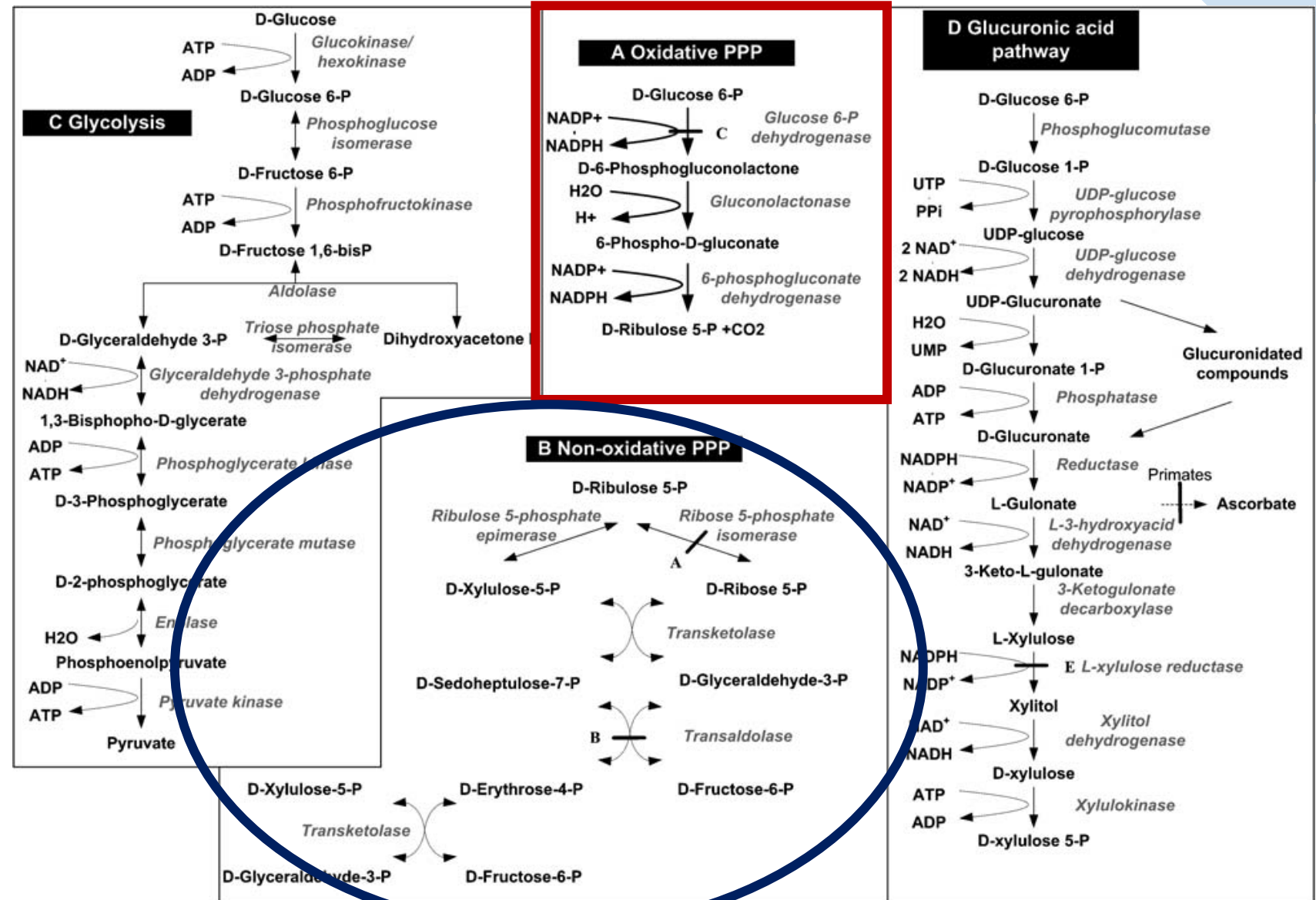
Nevyžaduje kyslík

Negeneruje ATP

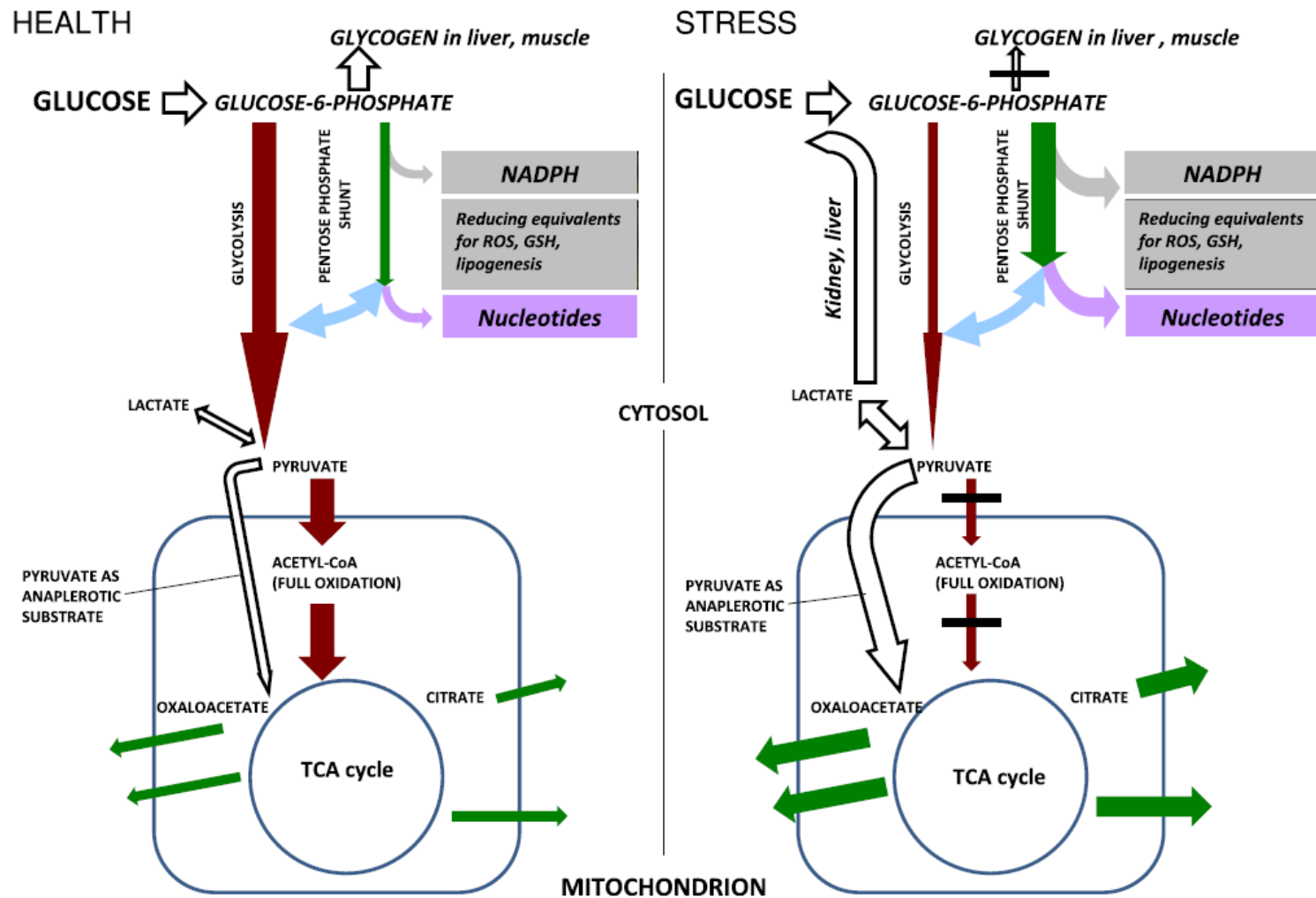
2 hlavní funkce oxidativ.PPP:

- Tvorba NADPH (biosyntetické dráhy, obrana proti oxidačnímu stresu)
- Tvorba ribóza-5-fosfátu (syntéza nukleotidů a nukleových kyselin)

Non-oxidativ. PPP: rekonverze pentoso fosfáty na glukóza-6P), a 2 intermediáty fruktózo-6P a glyceraldehyd-3P (GA-3P) ... glykolytické intermediáty



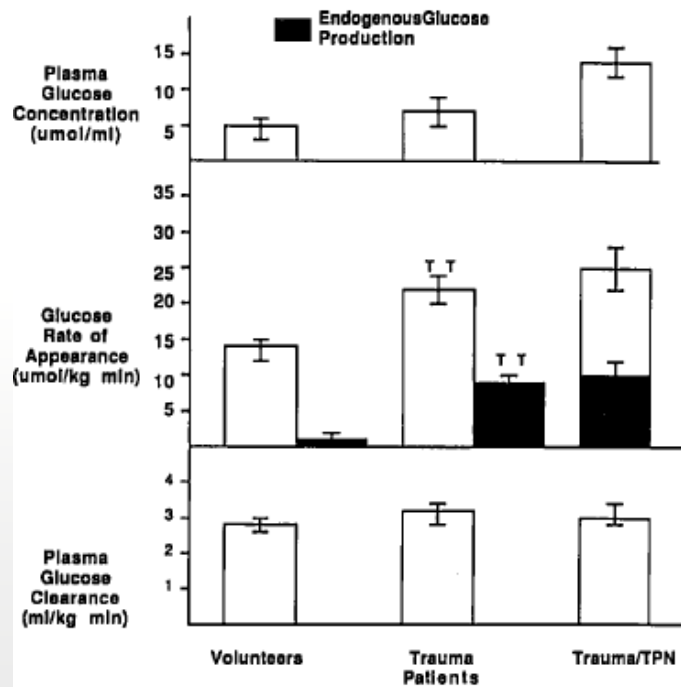
Neenergetická funkce glukózy v metabolismu kriticky nemocných



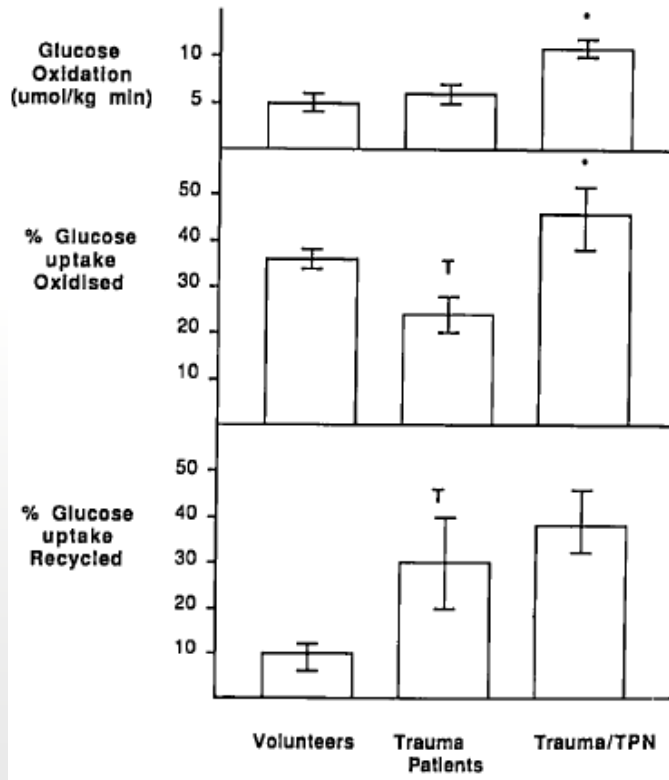
Rozdíly v metabolismu
glukózy kriticky
nemocných

Hyperglykémie napříč kritickými stavy, korelace se závažností zdravotního stavu

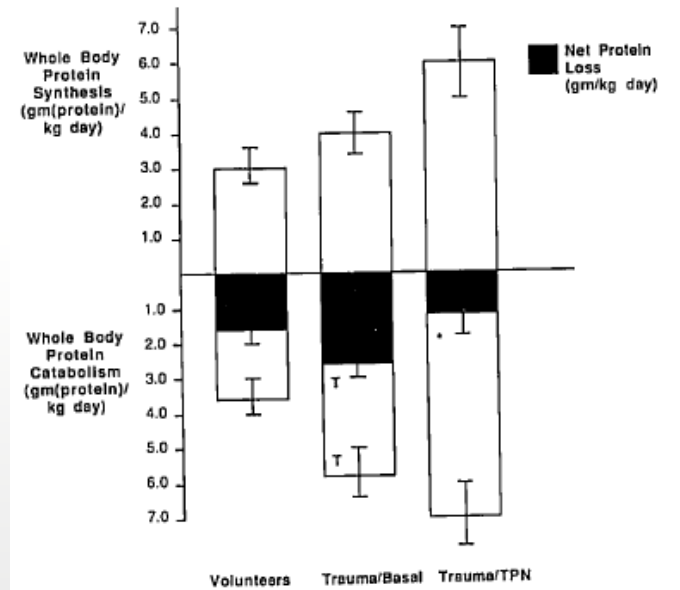
Zvýšená koncentrace a tvorba glukózy



Nižší oxidace a vyšší recyklace glukózy TPN zvyšuje kapacitu oxidace glukózy



TPN zvyšuje proteosyntézu a brání ztrátám proteinů



43 trauma pacientů (autonehody, 3x sebevr.skok z 30m Auckland Harbor mostu, 32 dobrovolníků – metabolická odpověď na trauma, vliv TPN (50% kalorií glukóza, 50% tuk) na VO₂, produkci a oxidaci glukózy, proteosyntézu (isotopové studie)

Stresová hyperglykémie v intenzivní péči

Patient predisposition

Pancreatic reserve
Insulin resistance

Treatment

Exogenous glucocorticoids
Vasopressors
Total parenteral nutrition
Enteral nutrition

Illness

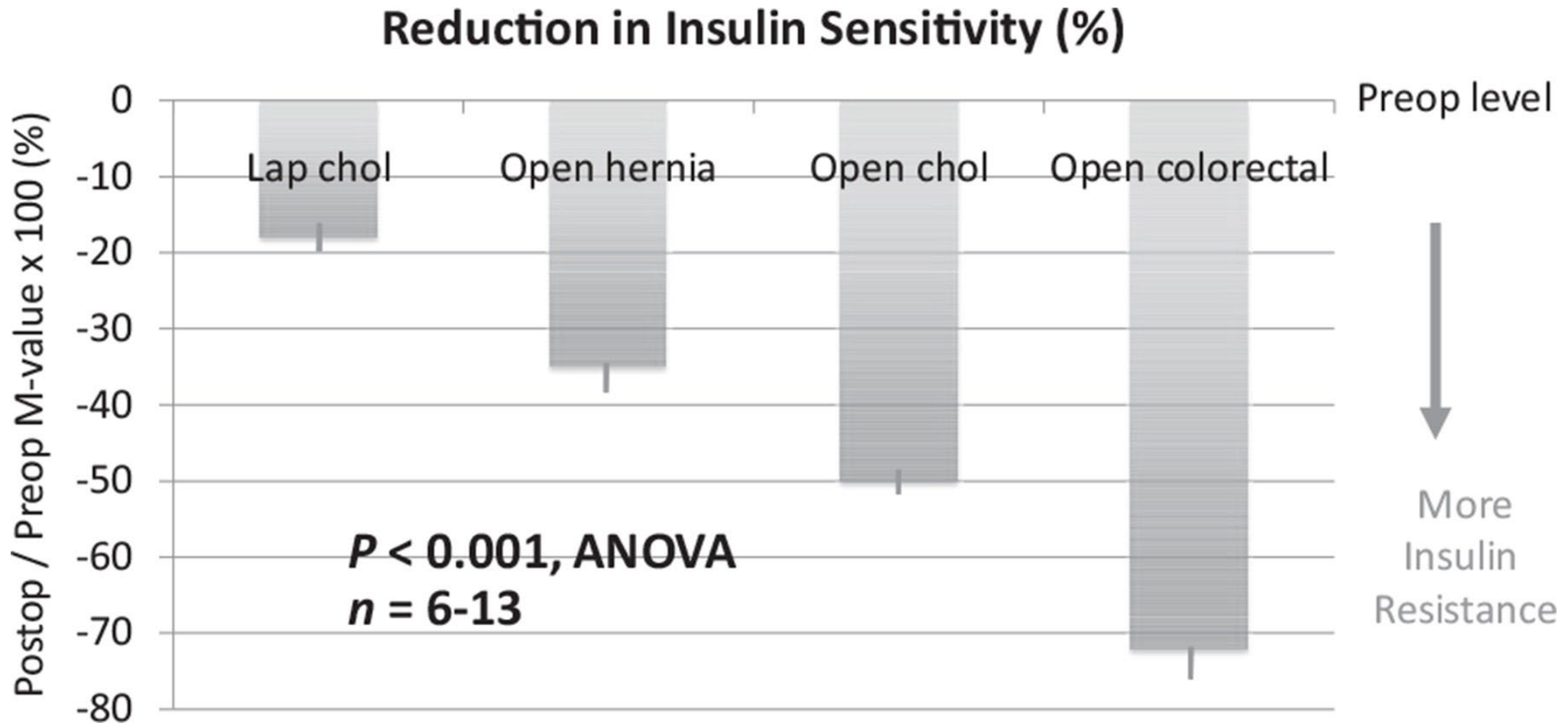
Catecholamines
HPA axis activation
Inflammatory cytokines
Lipotoxicity

Hyperglycaemia

Inzulinová rezistence u kriticky nemocných

- typická pro kritické onemocnění
- porucha v účinku inzulínu – normální hladiny v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď
- příčina nebo důsledek hyperglykémie?
- adaptační reakce, která šetří glukózu před oxidací pro jiné, např. anabolické reakce?

Inzulínová senzitivita v závislosti na typu chirurgické procedury/zátěže





1

Abnormální sekretorický produkt B buněk

Porucha se normalizuje po podání exogenního inzulínu

- a) abnormální molekula inzulínu
- b) neúplná přeměna proinzulínu

2

Inzulinová rezistence v cílové tkáni

Porucha přetrvává i po podání exogenního inzulínu

- a) primární porucha (mutace genů – inzulínový receptor, tyrisinkináza, signální proteiny, glukozové transportéry, glukokináza, mitochondriální DNA, defekty buněčných enzymů)
- b) sekundární porucha (normalizuje se po odstranění příčiny, která k ní vede)

1. Humorální příčiny

- Zvýšení kontraregulačních hormonů
- Hyperinzulinismus
- Prozánětlivé cytokiny, adipokiny, TNFalfa, glykoprotein PC-1, fosfoprotein pp63

2. Metabolické příčiny

- Zvýšení volných mastných kyselin
- Acidóza/alkalóza
- Hyperglykemie a oxidační stres
- Hyperosmolarita/hypoosmolarita

3. Vegetativní nervstvo a CNS

4. Protilátky proti inzulínu a inzulínovému receptoru

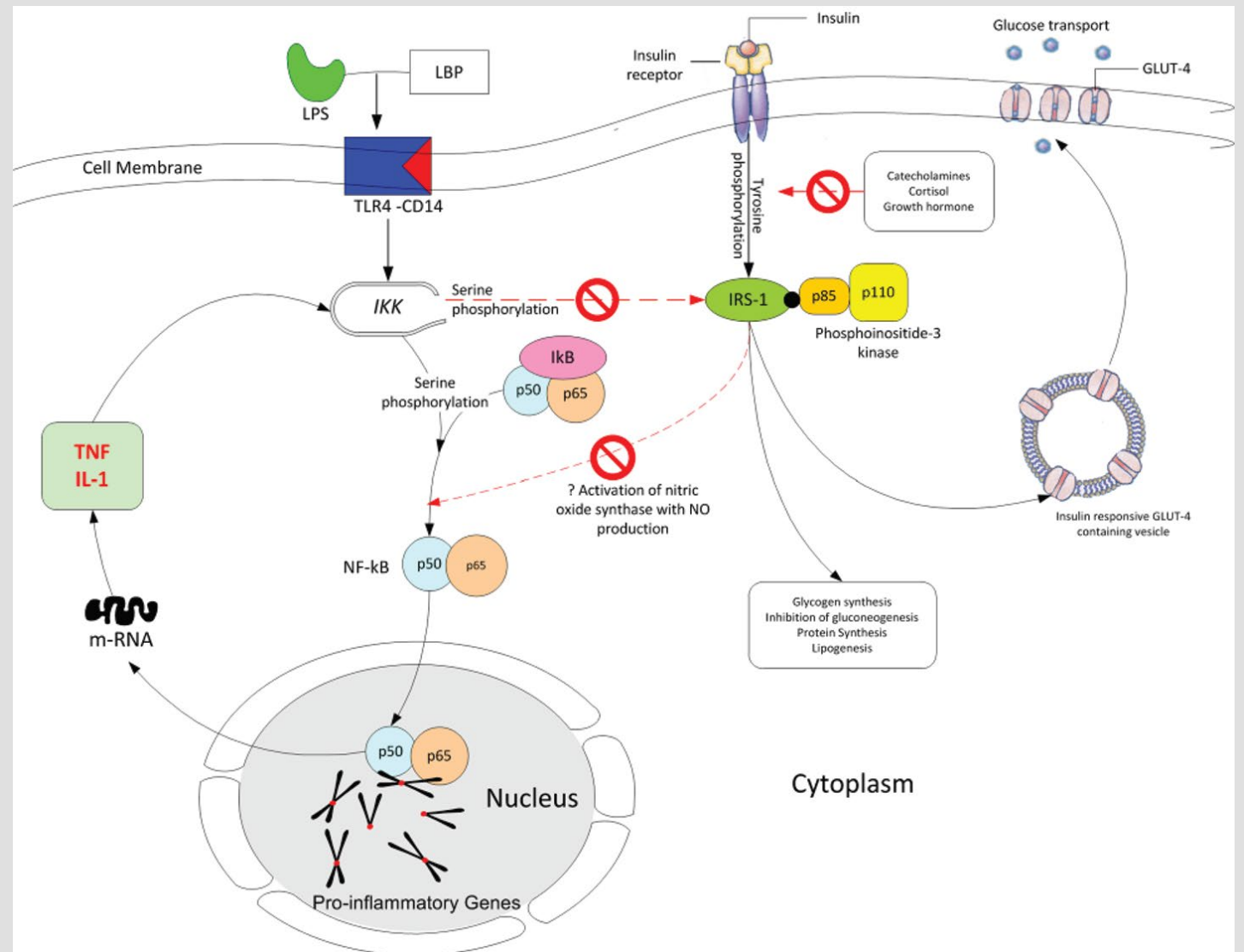
Vliv hormonů na glykemii a mechanismus jejich působení

Hormon	Vliv na glykemii	Hlavní mechanismus
inzulin	↓	<ul style="list-style-type: none"> ↑ počtu GLUT 4 v tukové tkáni a kosterním svalu ↑ glykogeneze v játrech a ve svalu ↑ glykolýzy a lipogeneze v játrech, svalu a tukové tkáni ↓ glukoneogeneze a glykogenolýzy v játrech
glukagon	↑	<ul style="list-style-type: none"> ↑ glykogenolýzy a glukoneogeneze v játrech ↓ glykogeneze a glykolýzy v játrech
adrenalin	↑	<ul style="list-style-type: none"> ↑ glykogenolýzy ↑ glukoneogeneze
T ₃ a T ₄	↑	<ul style="list-style-type: none"> ↑ resorpce glukózy ve střevu ↑ glykogenolýzy v játrech
kortizol	↑	<ul style="list-style-type: none"> ↑ glukoneogeneze ↑ nabídky glukoplastických AA (inhibice proteosyntézy a aktivace proteolýzy v kosterním svalstvu)
GH	↑	↓ citlivosti na inzulin

Interakce mezi insulinovými signálními drahami a aktivací pro-inflamatorní kaskády v patogenezi insulinové rezistence při sepsi

Stresová hyperglykémie: -predominantně zvýšení výdeje glukózy z jater než snížené využití v tkáních

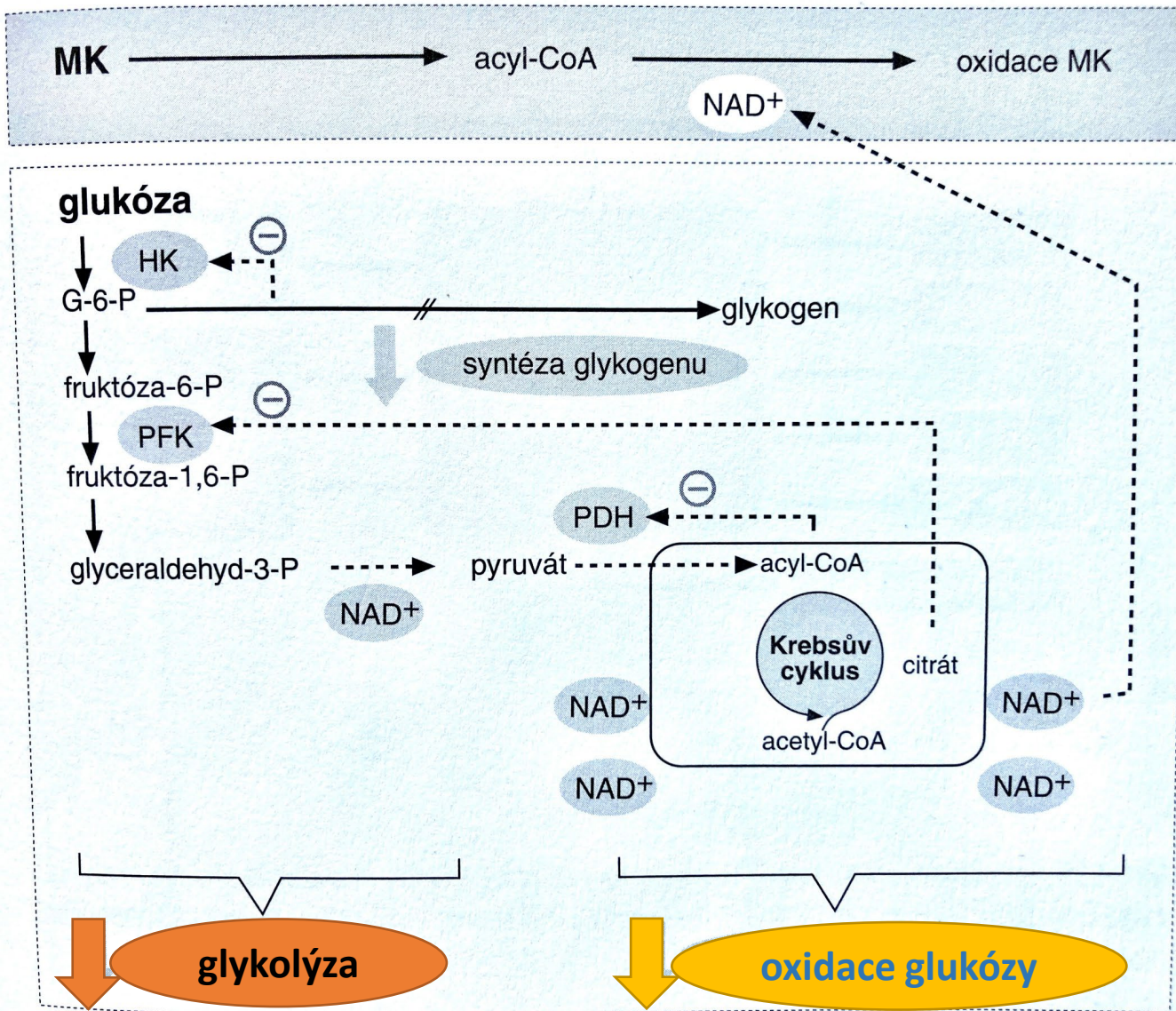
TNF- α , IL-1, IL-6 a CRP indukují insulinovou rezistenci



GLUT, glucose transporter; I κ B, inhibitor κ B; IKK, inhibitor κ B kinase; IRS-1, insulin receptor substrate-1; LBP, lipopolysaccharide binding protein; LPS, lipopolysaccharide; NF- κ B, nuclear factor-kappa B; NO, nitric oxide; TLR4, Toll-like receptor-4.

upregulace GLUT-1 a downregulace GLUT-4 ... redistribuce glukózy z periferních tkání na imunitní buňky a nervový systém

Tuková tkáň: mastné kyseliny,
leptin, resistin, adiponectin ... klíč
v rozvoji inzulinové resistence s
vlivem na celý organismus?

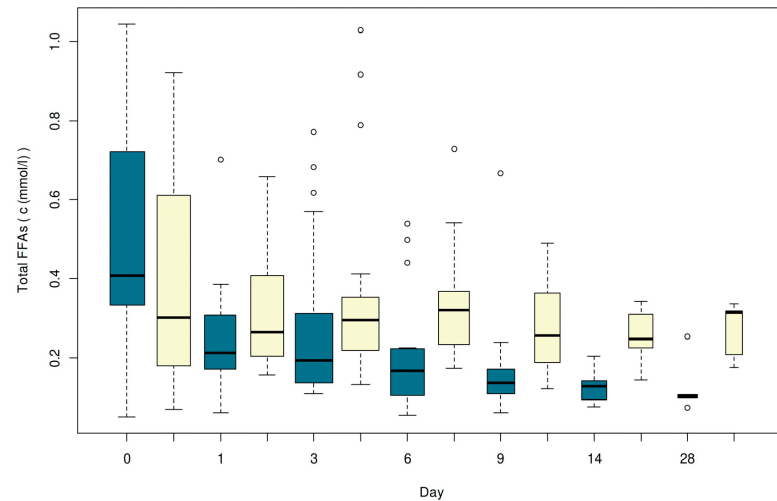


HK – hexokináza, PDH – pyruvátdehydrogenáza, PFK – fosfofruktokináza, NAD - nikotinamidadenindinukleotid

Role mastných kyselin v indukci inzulinové rezistence (Randleův cyklus)

Ovlivnění FFA při TPEV v rámci inzulinové rezistence kriticky nemocných

GLUCOSE group vs. LIPID group – total FFA



$p = 0.0001$ for differences between groups

$p = 0.001$ for changes over time

$p = 0.063$ for group and time interaction

GLUCOSE group LIPID group

Diagnosis	ICU pts., n=48	Number of Patients
Acute pancreatitis		22
Gastrointestinal bleeding		8
Bowel perforation, enteric fistulas		5
Bowel obstruction and ileus		4
Ischemic bowel disease		3
Crohn's disease		3
Vasculitis with ileus		2
Chemical burns of the oesophagus and stomach		1

Variable	Group G n = 25	Group L n = 23	p-Value
Energy (kcal·kg ⁻¹ IBW·day ⁻¹)	30.5 ± 1.8	30.4 ± 1.3	0.764
Non-protein energy (kcal·kg ⁻¹ IBW·day ⁻¹)	23.2 ± 1.6	23.1 ± 1.0	0.788
Amino acids (g·kg ⁻¹ IBW·day ⁻¹)	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.775
Glucose (g·kg ⁻¹ IBW·day ⁻¹)	5.8 ± 0.4	2.9 ± 0.2	<0.001
Lipids (g·kg ⁻¹ IBW·day ⁻¹)	0	1.2 ± 0.1	<0.001

Leptin

Reguluje příjem stravy a výdej energie s cílem udržet tělesné zásoby tuku

Plasmatické koncentrace se zvyšují úměrně množství tělesného tuku

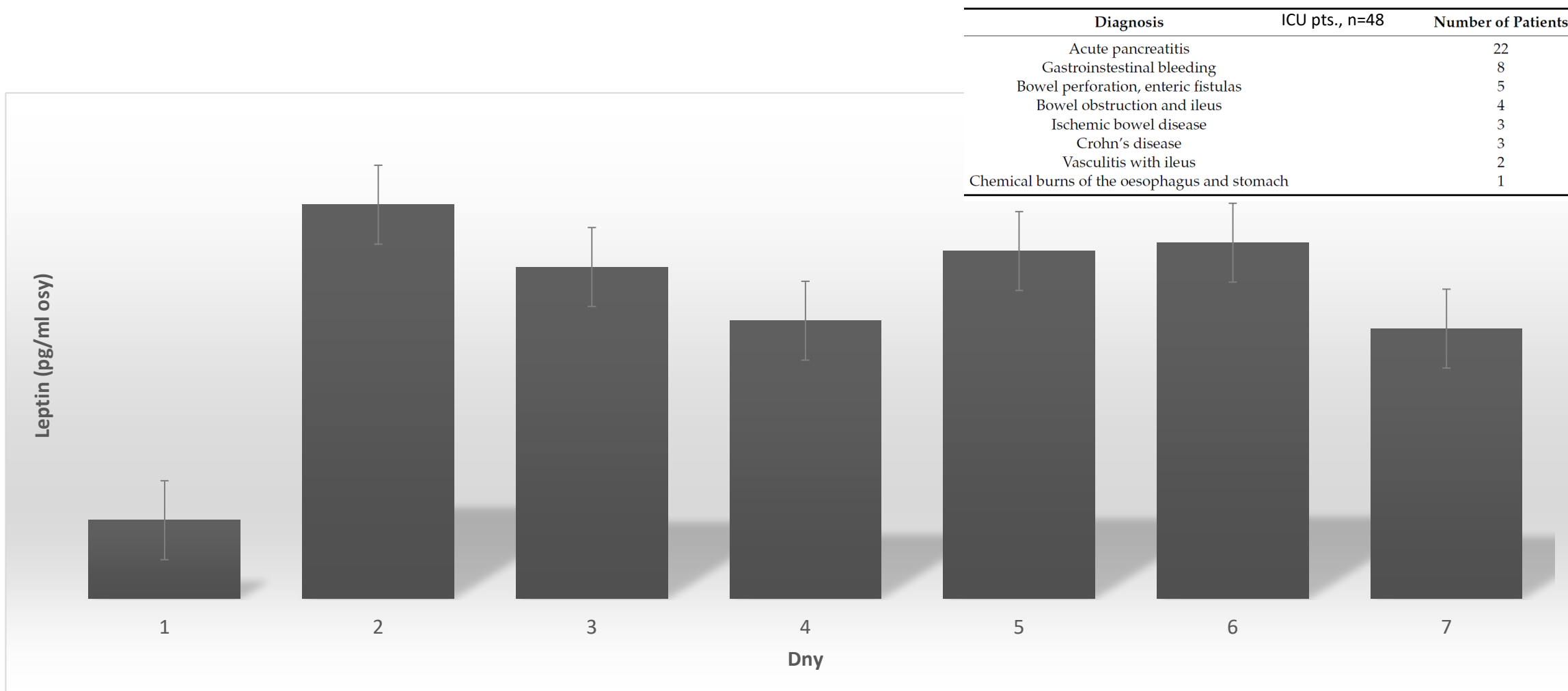
V hypothalamu indukuje anorexii

Inhibuje tvorbu inzulinu a sekreci z beta-buněk pankreatu

Inzulin naopak stimuluje sekreci leptinu z tukové tkáně

Leptin zvyšuje vychytávání glukózy ve svalech, srdci, hnědém tuku

Zvýšená koncentrace leptinu koreluje s vývoje inzulinové rezistence kriticky nemocných



Adiponektin

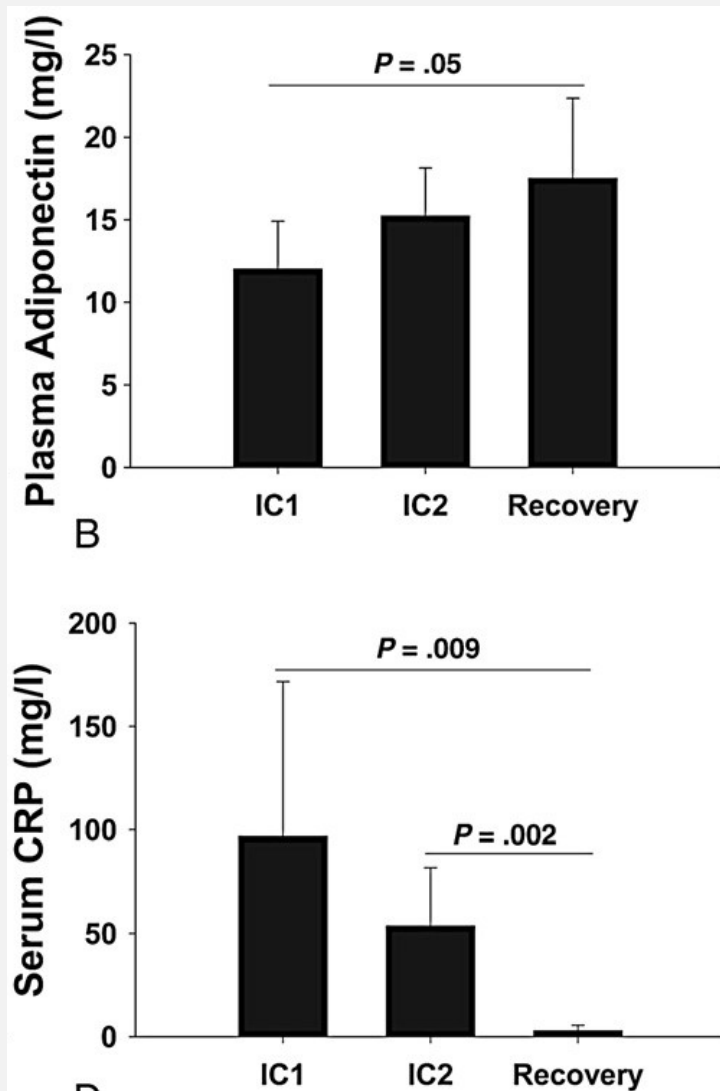
Tvořen adipocyty

Inzulin-senzitivující hormon

Při obezitě zejména viscerální snížené hladiny

Poměr adiponektin/leptin vhodný marker inzulinové resistance

Poměr adiponektin/leptin snížen u inzulinové resistance



Nízká koncentrace adiponectinu a vysoká koncentrace CRP se podílí na vzniku inzulínové rezistence kriticky nemocných

- 8 pacientů se subarachnoidálním krvácením na ICU
- Analýza den 1-2, 7-9, za 8 měsíců
- Kontinuální infuze glukózy – stabilní glykémie i přes inzulínovou resistenci
- Exprese genů tukové tkáně

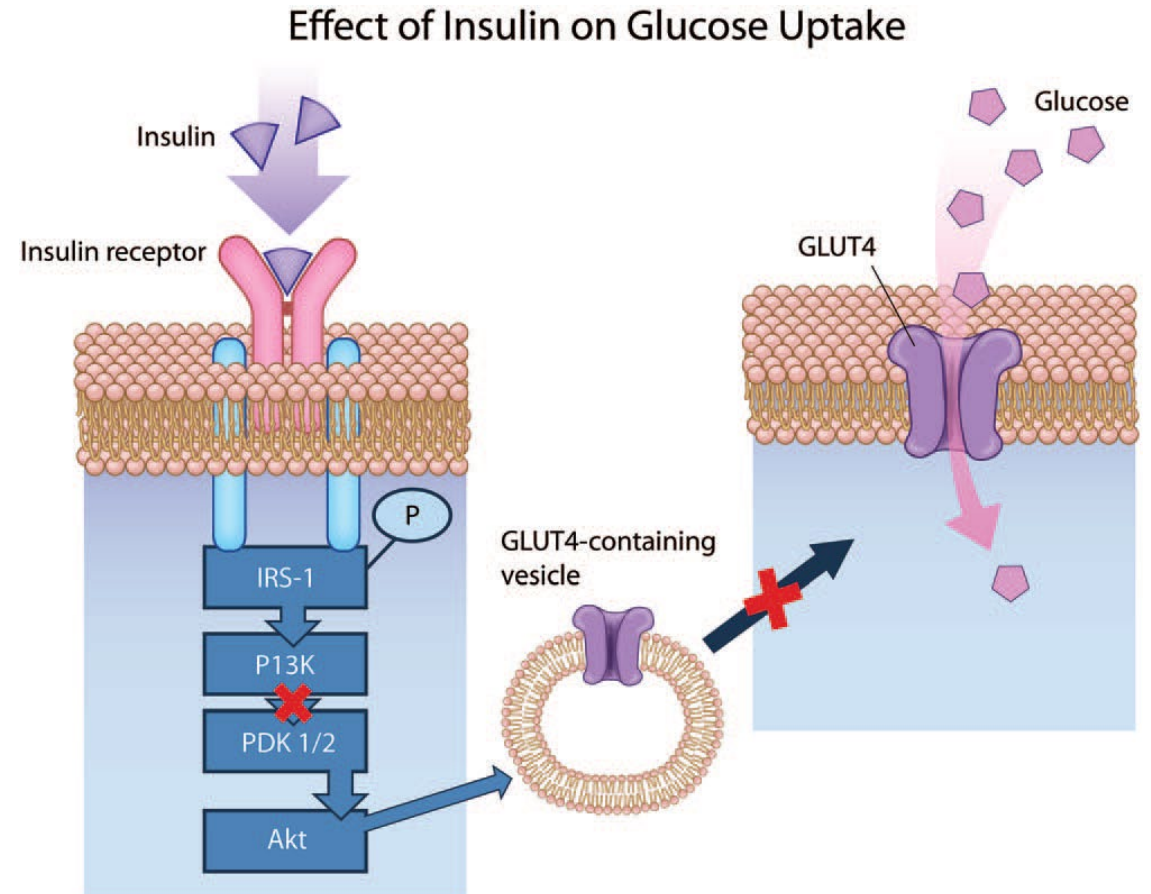
Molekulární mechanismy inzulinové rezistence

Snížení vychytávání glukózy v periférii prostřednictvím insulinu může být dáno:

(1) defekt v inzulinových signálních drahách, zejména phosphoinositide-3-kinase–protein kináza (P13K) tj. poklesem intracelulárního přenosu signálu, nebo

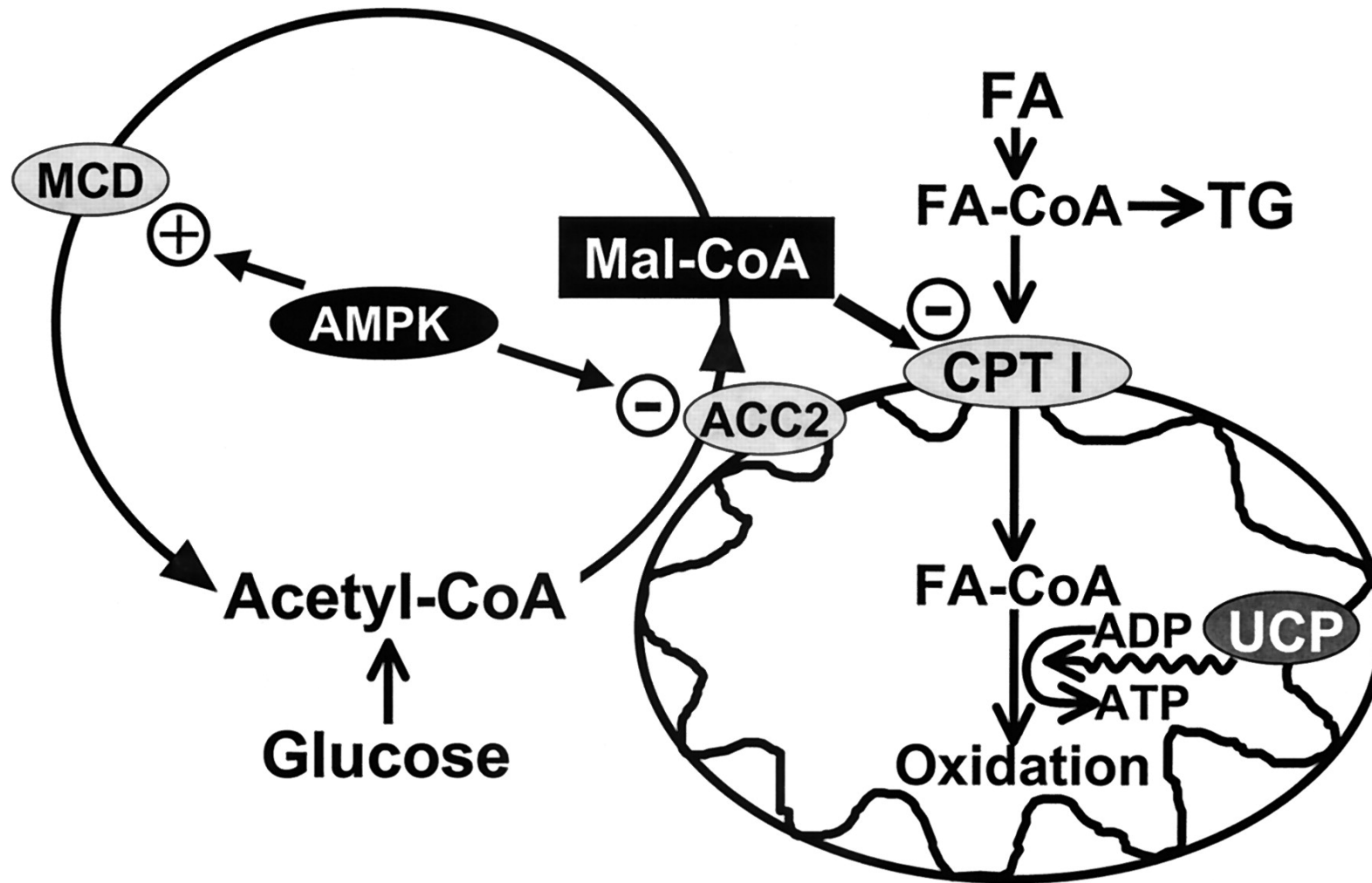
(2) defekt v translokaci transportéru GLUT-4 do plasmatické membrány tj. vliv na vychytávání glukózy

(2) defekt v translokaci transportéru GLUT-4 do plasmatické membrány tj. vliv na vychytávání glukózy



Akt = serine/threonine protein kináza; IRS-1 = insulin receptor substrate 1; P = phosphorylace; PDK1/2 = 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1

Interakce mezi metabolismem glukózy a FA ve svalu: lipotoxicita



- Hromadění TG ve svalech
- Zvýšení intracelulární koncentrace FA-CoA
- Inhibice CPT 1 (transport FA do mitochondrií k beta-oxidaci)

CPT1=karnitin palmitoyl transferáza

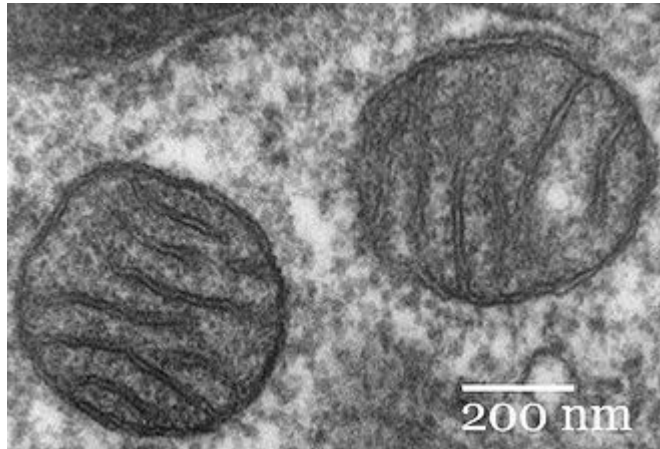
Original article

Hypercaloric lipid and glucose infusion reduces the mitochondrial respiratory activity in the regenerating rat liver [☆]

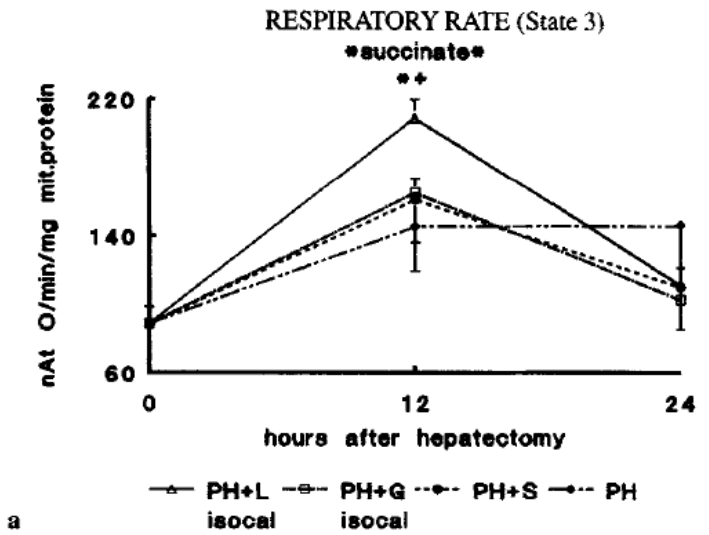
V. Bláha , J. Šimek, L. Sobotka, Z. Zadák

Department of Gerontology and Metabolic Care, Faculty of Medicine, Charles University, 500 36 Hradec Králové, Czech Republic

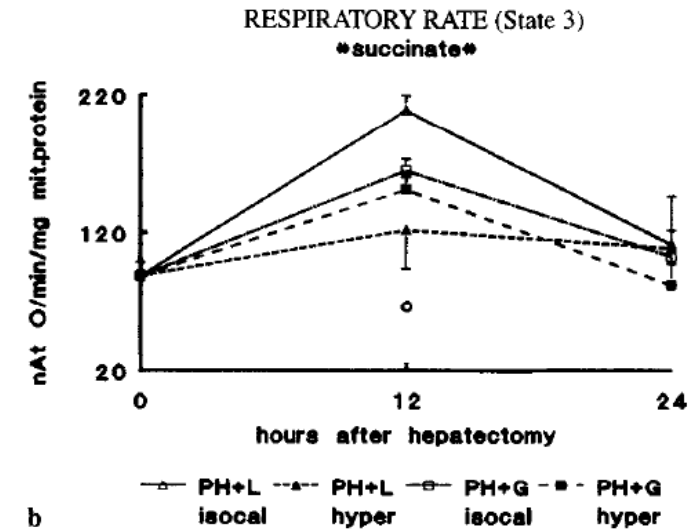
[http://dx.doi.org/10.1016/0261-5614\(94\)90027-2](http://dx.doi.org/10.1016/0261-5614(94)90027-2), How to Cite or Link Using DOI



Isokalorická infuze lipidů a glukózy po parciální hepatektomii stimuluje mitochondriální respiraci
Hyperkalorická infuze lipidů a glukózy po parciální hepatektomii inhibuje mitochondriální respiraci



a



b

Fig. 2a,b Respiratory rate in State 3 respiration (n-atoms oxygen $\text{min}^{-1} \text{mg prot}^{-1}$) 0, 12 and 24 h after surgery in the presence of succinate. State 3 respiration rate in intact rats was 88.9 ± 9.7 . The State 3 respiration was measured in the sham treated animals (SHAM), partially hepatectomised rats (PH), and PH rats infused with saline (PH + S), lipid isocaloric (PH + L isocal), hypercaloric lipid (PH + L hypercal), isocaloric glucose (PH + G isocal) and hypercaloric glucose (PH + G hypercal). Results are mean \pm SEM, * $p < 0.05$ vs partial hepatectomy, [†] $p < 0.05$ vs saline, [°] $p < 0.05$

Hyperglykémie u kriticky nemocných a její terapeutické ovlivnění

- Chronická hyperglykémie – neléčený DM, obezita ...
 - proinflamatorní, protrombotický, prooxidační účinek
- Akutní stresová hyperglykémie s inzulinovou rezistencí
 - odlišný patofyziologický mechanismus
 - reverzibilní po odeznění akutního stavu
 - vytváří celulární rezistenci k ischemických a hypoxickým insultům

Insulin therapy in the intensive care unit should be targeted to maintain blood glucose between 4.4 mmol/l and 6.1 mmol/l

G. Van den Berghe

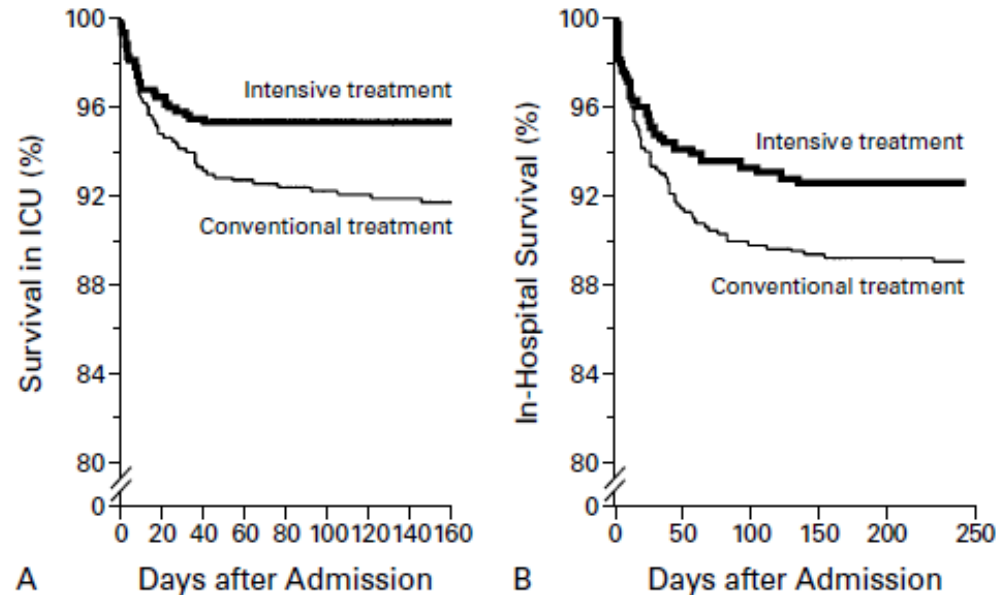


Figure 1. Kaplan–Meier Curves Showing Cumulative Survival of Patients Who Received Intensive Insulin Treatment or Conventional Treatment in the Intensive Care Unit (ICU).

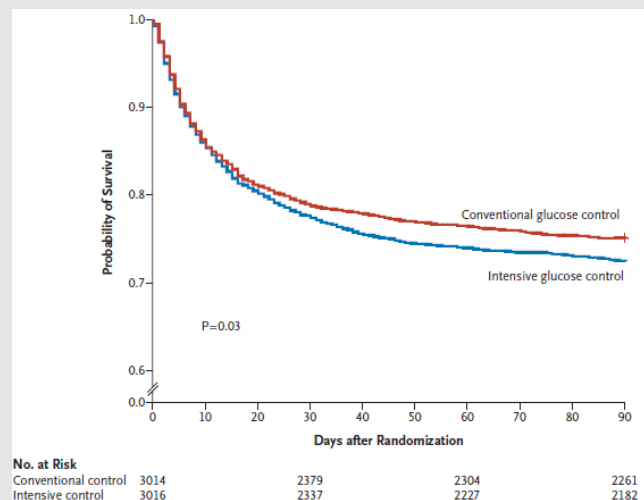
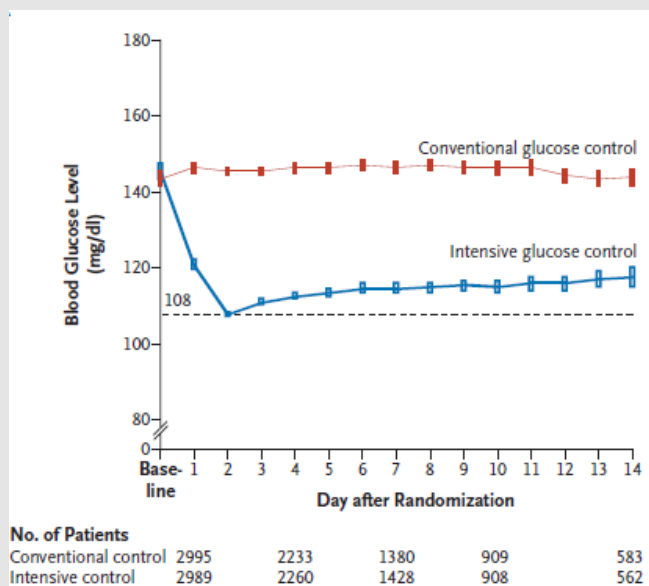
Patients discharged alive from the ICU (Panel A) and from the hospital (Panel B) were considered to have survived. In both cases, the differences between the treatment groups were significant (survival in ICU, nominal $P=0.005$ and adjusted $P<0.04$; in-hospital survival, nominal $P=0.01$). P values were determined with the use of the Mantel–Cox log-rank test.

Implementováno do doporučení
... ale:

- Následující studie nebyly schopny potvrdit
- Limitace: převážně pacienti po kardiochirurgických výkonech
- Nebylo zaslepeno
- Kontrolní skupina nebyla reprezentativní

Doporučení udržovat glykémii na hladinách mezi 8 až 10 mmol/l

- konvenční režim glykémie (<10 mmol/l) vs. těsná kontrola (4,5 – 6,0 mmol/l) pomocí intravenózních dávek insulínu
- zvýšená mortalita u pacientů v intenzivní inzulinové větvi
- výsledek stejný u chirurgických či interních pacientů nebo u známých diabetiků
- vadí hypo/hyperglykémie, variabilita glykemií



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

Recommendation For adults with sepsis or septic shock, we recommend initiating insulin therapy at a glucose level of ≥ 10 mmol/L.

Strength Strong recommendation; moderate quality of evidence.

Remark Following initiation of an insulin therapy, a typical target blood glucose range is 8–10 mmol/L.

Závěr 1

Regulace metabolismu glukózy je komplexní děj

Organismus:

- Nervové systémové mechanismy
- Hormony
- Transkripční faktory

Buňky:

- Strukturní proteiny
- Enzymy
- Regulační molekuly (second messenger)
- Transkripční faktory
- Nukleární hormonální receptory

Závěr 2



Glukóza

Zdroj energie

Anabolický substrát



Kontrola glykémie



Zabránění nadměrnému kolísání glykémie



Zdokonalení technik měření glykémie



Správná aplikace inzulínu



Účinné protokoly u kriticky nemocných

Závěr 3: inzulinová rezistence

je typická pro kritické onemocnění, reverzibilní po odeznění akut.stavu

porucha v účinku inzulinu – normální hladiny v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď

příčina i důsledek hyperglykémie

adaptační reakce – využití glukózy pro oxidaci i anabolické reakce

vytváří celulární rezistenci k ischemickým a hypoxickým insultům

Děkuji za
pozornost !

24th Colours of Sepsis, 26.4.2022
Ostrava

SKVIMP

SPOLEČNOST KLINICKÉ VÝŽIVY
A INTENZIVNÍ METABOLICKÉ PÉČE