

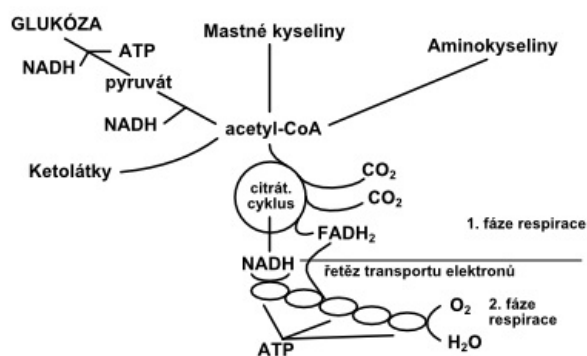
Energetický metabolismus a jeho poruchy

Úvod

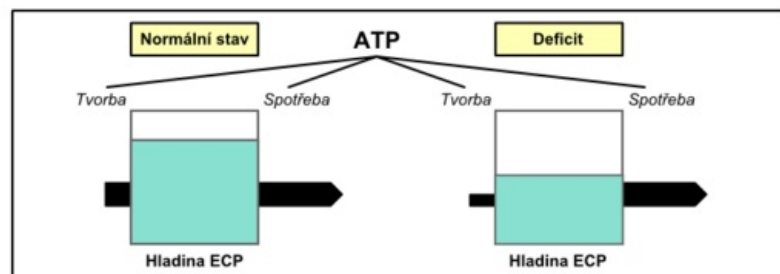
Všechny procesy v živých buňkách probíhají za transformace energie. Energie chemické vazby mezi uhlíkem a uhlíkem (–C–C–) a mezi uhlíkem a vodíkem (–C–H–) je přeměňována na jiné formy. Energetickou transformaci v buňkách z živin přijímaných z okolí můžeme rozdělit do 3 fází:

1. získávání energie oxidací živin
2. konverze této energie do biologicky využitelné formy vysoceenergetických fosfátových vazeb ATP
3. utilizace energie fosfátových vazeb ATP pro pochody vyžadující energii

První dvě fáze transformace energie jsou součástí tzv. **buněčné respirace** (obr. 1). Buňka získává energii hlavně oxidační fosforylací, která se odehrává v respiračním řetězci v mitochondriích. Méně účinná, ale stejně důležitá je produkce energie v průběhu anaerobní glykolýzy. Mají-li být životní pochody v organismu zachovány, musí být tvorba adenosintrifosfátu (ATP), který je hlavním bezprostředním dodavatelem energie, vyvážena s jeho potřebou; není-li tomu tak, vzniká energetický deficit (obr. 2).



Obr.1 – Buněčná respirace



Množství buněčné energie lze vyjádřit podle Atkinsona jako hladinu energetického potenciálu (ECP).

$$ECP = \frac{[ATP + 0,5 ADP]}{[ATP + ADP + AMP]}$$

Energetická homeostáza je určována regenerací ATP z ADP, a tedy především oxidací NADH (nikotinamidadenin dinukleotidu), která je kofaktorem oxidoreduktáz v mitochondriích i v cytoplazmě, na NAD⁺.

Obr.2

Poruchy energetického metabolismu

Příčiny poruch energetického metabolismu můžeme rozdělit do tří velkých skupin:

1. Poruchy způsobené nevyvážeností přívodu a výdeje energie (dlouhodobé hladovění, anorexia nervosa, malnutrice, marasmus, malabsorpce, přejídání)
2. Poruchy v intermediárním metabolismu (endokrinopatie jako hyperthyreóza, esenciální obezita, nádorová kachexie, mnohočetná orgánová dysfunkce)
3. Poruchy v buněčné respiraci (tkáňová hypoxie, látky způsobující rozpojení oxidace od fosforylace, otrava kyanidem nebo CO)

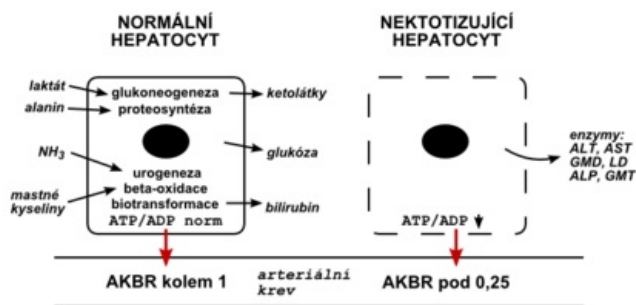
Příčiny se mohou pochopitelně kombinovat.

Vyšetření energetického potenciálu jaterní buňky

Měření poměru NAD⁺/NADH (redox-potenciál) přímo v buňkách (mitochondriích) není možné. Ozawa (1983) přišel na způsob nepřímého měření intramitochondriálního redox-potenciálu na základě vzájemného poměru oxido-redukční reakce:

Podmínkou je měřit tento poměr v arteriální krvi a dále v nepřítomnosti stavů, kdy dochází k nadprodukci ketolátů (ketóza). Ozawa (1992) nazval toto vyšetření jako stanovení poměru ketolátů v arteriální krvi (**AKBR** – **A**rterial **K**etone **B**ody **R**atio) a prokázal, že reflektuje intramitochondriální poměr NAD^+/NADH a tím i ATP/ADP především v hepatocytech. Poškození jaterních buněk (nekróza) se všemi důsledky (deficit buněčné energie) a projevy poruch metabolických funkcí hepatocytu znázorňuje obr. 3.

Při energetické vyrovnanosti hodnota AKBR je $> 1,0$ (nejvýše může být 2,0). U zdravých jedinců se docílí podáním 75 g glukosy *per os* nebo aplikací 15 g intravenózně. Ozawa nazval tuto hodnotu jako **oxidační maximum** (Oxi-Max). Získává-li organismus energii převážně oxidací mastných kyselin, AKBR se snižuje k hodnotě 0,7. Další pokles pod tuto hodnotu odráží postupný energetický deficit. Kritickou, ale ještě reverzibilní situací je pokles až k hodnotě 0,4; snížení



Obr.3

pod 0,25 je už s životem neslučitelné (obr. 4). Sledování trendu AKBR může být objektivním prognostickým ukazatelem klinického stavu kriticky nemocných (obr. 5).



začíná pokles i mitochondriálního NAD^+/NADH mnohočetná orgánová dysfunkce. V laboratorním vyšetření nalézáme projevy intolerance glukosy (hyperglykémii při exogenním podání) nereagující ani na současnou aplikaci insulinu, sníženou hladinu větvených aminokyselin, patologický Fisherův index, zvýšený katabolický index, negativní bilanci dusíku, patologickou diferenci mezi vypočtenou a naměřenou hodnotou osmolality, bilirubinemií, zvýšení AST, ALT, hyperamonemii, zvýšení kreatininu a LD, pozitivní testy pro přítomnost diseminované intravaskulární koagulopatie (antithrombin III, Quickův test, aPTT, faktor II, V, VII, IX, X, antiplasmin), pozitivní testy svědčící pro poruchu imunity, snížení proteosyntézy (nízký prealbumin, albumin, transferin). Hodnota AKBR je velmi užitečná též pro správné vedení nutriční terapie u kriticky nemocných. Informuje totiž o tom, který substrát je především využíván buňkami pro krytí potřebné energie (obr. 6).

Nejdůležitější klinické situace, při nichž je vhodné vyšetřovat hodnotu AKBR:

- včasné rozpoznání hrozící multiorgánové dysfunkce,
- monitorování těžkých zákroků na játrech (resekce, transplantace),
- sledování kriticky nemocných (hemoragický šok, abdominální sepse, polytraumata),
- monitorování adekvátnosti umělé výživy.

Energetická bilance

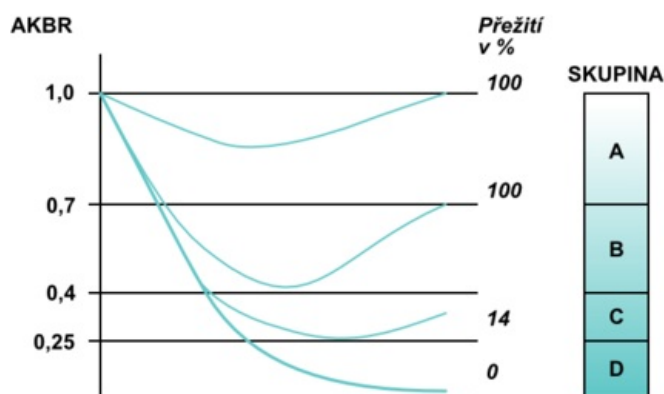
Příjem a výdej energie v organismu musí být vyvážený, aby nedošlo k přírůstku nebo úbytku na tělesné hmotnosti. Energetický obsah potravy a energetické zásoby člověka shrnuje tabulka:

Energetické obsah složek potravy, zásoby a rozložení u člověka (70 kg)

složka	Energetický obsah (kcal/g)	ukládá se do tkáně	procentuální zastoupení v dané tkáni	hmotnost
Sacharidy	4	Jaterní glykogen	0,2 %	0,08 kg
		Svalový glykogen	0,4 %	0,15 kg
Proteiny	4	Proteiny (nejsou pravou zásobou)	14,5 %	6 kg
Lipidy	9	Tuk	85 %	15 kg
Alkohol	7			



Obr.4



Obr.5

Bazální metabolický obrat (BMR) je míra energie potřebná k udržení základních životních funkcí v klidu na lůžku. V průměru to je **24 kcal/den/kg** tělesné hmotnosti (kupř. u 70 kg člověka $24 \times 70 = 1680$). Podrobnější výpočet umožní:

Harris-Benedictův vzorec

- BMR ženy = $655 + (9,6 \times \text{hmotnost v kg}) + (1,8 \times \text{výška v cm}) - (4,7 \times \text{věk v rocích})$
- BMR muži = $66 + (13,7 \times \text{hmotnost}) + (5 \times \text{výška}) - (6,8 \times \text{věk})$

Owenův vzorec

- BMR ženy = $795 + (7,18 \times \text{hmotnost})$
- BMR muži = $879 + (10,2 \times \text{hmotnost})$

Při zvýšení fyzické aktivity je nutno tuto bazální potřebu (výdej) energie násobit faktorem aktivity:

	Stupeň aktivity	faktor aktivity/hodina	přepočteno na kcal
Klid	spánek, klid na lůžku	1,0	1680
Velmi mírná	aktivita vsedě a vestoje, řízení auta, administrativní práce, vaření, hraní v karty, muzicírování	1,5	2520
Mírná	chůze s výkonem 4–4,8 km/h, práce v garáži, v restauraci, úklid domu, golf, stolní tenis	2,5	4200
Střední	chůze s výkonem 5,6–6,4 km/h, nošení nákladů, jízda na kole, lyžování, tenis, tanec	5,0	8400
Těžká	chůze do kopce s nákladem, kácení stromů, horolezectví, těžká manuální práce, košíková, fotbal, hokej	7,0	11 760

AKBR	SKUPINA	SUBSTRÁT	Nutriční terapie
1,0 0,7 0,4 0,25	N	glukóza	běžná intenzivní výživa
	A		
	B	mastné kyseliny	metabolická podpora jater
	C		
	D	intolerance	bez efektu

Obr.6

Poruchy z nedostatku kyslíku

Při nedostatku kyslíku v mitochondriích je znemožněna regenerace ATP z ADP oxidativní fosforylací jako hlavní zdroj energie pro aerobní organismy. Anaerobní glykolýza, která se snaží pokrýt nejnutnější požadavky buněčné energie, vystačí jen velmi krátkou dobu (za normálních okolností několik málo desítek sekund až několik minut). Nahromadění konečného metabolitu anaerobní glykolýzy – laktátu – zvýší po vyčerpání všech regulačních mechanismů koncentraci protonů (H^+) natolik, že dojde k zablokování buněčného metabolismu, končícího buněčnou smrtí (ne všechny tkáně jsou postiženy stejně rychle). Porozumění základním mechanismům, kterými se řídí stav kyslíku v organismu je velmi důležité pro správnou diagnózu a tím i adekvátní léčbu (zejména pacientů v kritickém stavu s nedostatečným přísunem kyslíku pro buněčný energetický metabolismus). Kritický přísun kyslíku (critical oxygen delivery) závisí dle Siggaard-Andersena na příčině nízkého přísunu. Kupř. je-li přísun kyslíku poloviční a je to způsobeno snížením minutového srdečního objemu na polovinu, pak parciální tlak kyslíku (pO_2) ve smíšené venózní krvi klesne asi na hodnotu 3,5 kPa. Je-li to však způsobeno polovičním snížením koncentrace celkového kyslíku v arteriální krvi, pak pO_2 ve smíšené venózní krvi klesne asi na 2,2 kPa. Tenze kyslíku ve smíšené venózní krvi velmi úzce souvisí s průměrnou tenzí O_2 na konci kapilárního řečiště, která předurčuje difúzní gradient pro O_2 z erytrocytů do mitochondrií. Z tohoto důvodu má údaj o kritické hodnotě pO_2 ve smíšené venózní krvi větší výpovědní hodnotu než kritický přívod kyslíku.

Patobiochemie metabolismu O_2

Oxidační metabolismus u člověka je ovlivňován třemi základními faktory:

1. *Konvekčním transportem O_2* z okolního vzduchu do krevních kapilár příslušných tkání za pomoci hemoglobinu a erytrocytů jako vehikula;
2. *Difúzí O_2* z erytrocytů v kapilárách do mitochondrií buněk;
3. *Redukcí kyslíku* v mitochondriích prostřednictvím transportů elektronů z reduktantů, tj. sacharidů, tuků nebo proteinů (transportní řetěz elektronů sestávající z cytochromů, flavoproteinů a nikotinamidnukleotidů).

Vedení kyslíku (oxygen convection)

Látková změna (substance rate) vedení kyslíku krevním proudem, tj. přívod kyslíku (nO_2 flow) je produkt minutového srdečního objemu (V.B flow) a koncentrace celkového kyslíku v arteriální krvi (ctO_2A):

Látková změna extrakce kyslíku z krve ($n.O_2$ extr) je produkt srdečního minutového objemu a arteriovenózního rozdílu koncentrace celkového kyslíku:

Difúze kyslíku

Látková změna difúze kyslíku z hemoglobinu na cytochromoxidasu, tj. cytochrom aa_3 ($n.O_2$ diff) může být vypočtena jako produkt difúzního koeficientu (δO_2), koeficientu rozpustnosti O_2 (αO_2), celkové difúzní plochy endotelu kapilár (A) a gradientu tenze kyslíku (dpO_2/dl):

Produkt difúzního koeficientu a koeficientu rozpustnosti je koeficient permeability (κO_2). Poměr mezi plochou difúze a difúzní drahou narůstá ve svalů při aktivitě (práci) vzrůstem počtu průtočných kapilár. Tento poměr klesá, dojde-li k edematóznímu prosáknutí tkáně nebo při mikroembolizaci. Gradient tenze kyslíku je rozdíl středních tenzí kyslíku (pO_2 cap – pO_2 cell) dělený střední vzdáleností mezi erytrocyty a mitochondriemi. *Limitujícím faktorem difúze kyslíku je tenze O_2 na konci kapilárního řečiště.*

Tenze kyslíku smíšené venózní krve se většinou rovná tenzi O_2 na konci kapiláry; je však přitom třeba brát v úvahu A–V zkratky. Když kupř. vzrostou arterio-venózní zkratky v kůži nebo jinde o 10 % z celkového srdečního minutového objemu, pak tenze O_2 smíšené venózní krve je asi o 0,3 kPa vyšší než střední tenze O_2 na konci kapilár.

Redukce kyslíku

Redukce O_2 v mitochondriích probíhá jako reakce nultého řádu, která odvisí spíše na požadavcích energie než na dostupnosti kyslíku. Hyperbазický kyslík, kupříkladu, nezvyšuje spotřebu kyslíku. Jinými slovy velikost difúze kyslíku ($n.O_2$ diff) a velikost extrakce kyslíku ($N.O_2$ extr) se vzájemně nastaví tak, aby to odpovídalo velikosti redukce kyslíku ($n.O_2$ red). Tato je regulována poměrem ATP/ADP. Více než 90 % redukce kyslíku se děje v mitochondriích, kde při redukci jedné molekuly O_2 dojde při oxidační fosforylaci k obnově šesti molekul ATP z ADP. V některých tkáních, jako je hnědý tuk u některých savců, je redukce kyslíku sdružena pouze s produkcí tepla bez vzniku ATP. Některá toxická agens nebo léky rozpojují oxidační fosforylaci a ATP při redukci O_2 nevzniká. Množství energie vznikající při redukci O_2 činí asi **450 kJ/mol**; závisí to na povaze metabolizovaného zdroje (sacharidy, tuky nebo proteiny). Užitečná chemická energie při hydrolýze ATP činí asi **50 kJ/mol**. Redukce O_2 začne probíhat podle reakční kinetiky prvního řádu podle koncentrace pO_2 v buněčném cytosolu, jakmile jeho hodnota poklesne o 0,1 kPa pod kritickou hranici. Normální průměrná tenze O_2 v buňce činí 1,6 kPa s variacemi podle druhu tkáně. Toxická inhibice cytochromů zvyšuje kritickou hodnotu buněčného pO_2 . Otrava kyanidem může blokovat redukci kyslíku úplně.

Normální průměrná hodnota pO_2 na konci kapilárního řečiště je asi 5,0 kPa. Průměrný rozdíl mezi pO_2 v erytrocytech a v mitochondriích je asi 3,4 kPa. Dýchání vyššího obsahu kyslíku zvyšuje pO_2 na konci kapiláry stejně jako v buňce, takže rozdíl a rychlost difúze zůstávají stejné. Když poklesne pO_2 na konci kapiláry kupř. pro pokles arteriálního pO_2 , buněčný pO_2 poklesne o stejnou hodnotu a také difúzní tok zůstávají nezměněny až do okamžiku, kdy hodnota pO_2 na konci kapiláry dosáhne kritické hodnoty, t.j. 3,5 kPa a buněčné pO_2 klesne na hodnotu 0,1 kPa. Pokračující pokles pO_2 na konci kapiláry způsobí snižování redukce O_2 v mitochondriích. Když kupř. pO_2 na konci kapiláry klesne na 1,7 kPa, pak buněčné pO_2 poklesne na hodnotu 0,05 kPa; rychlost difúze O_2 je pak poloviční, což předurčuje rychlost redukce O_2 , která je také poloviční.

Vztah mezi rychlostí redukce kyslíku a pO_2 ve smíšené venózní krvi

Primární změny v pO_2 smíšené venózní krve

Když venózní pO_2 stoupá, kupř. při inhalaci bohaté na O_2 , rychlost spotřeby O_2 zůstává konstantní. Je-li však vzestup venózního pO_2 způsoben zvýšením srdečního minutového objemu, rychlost spotřeby O_2 narůstá pro zvýšenou práci srdce. Když venózní pO_2 klesá, zůstává rychlost spotřeby O_2 většinou nezměněna, dokud není docíleno kritické hodnoty (**3,5 kPa**). Další snižování vede k poklesu spotřeby O_2 .

Při normálním stavu kyslíku a normální spotřebě O_2 , zdvojení srdečního minutového objemu zvýší pO_2 ve smíšené venózní krvi z 5,0 kPa na 6,6 kPa; klesne-li srdeční minutový objem na polovinu, pO_2 klesne na hodnotu kolem 3,5 kPa. Změna v extrakci kyslíku z arteriální krve způsobuje stejnou změnu v pO_2 smíšené venózní krve, a tedy když rozdíl v arterio-venózní koncentraci O_2 dostane hodnotu 2,3 mmol/l, pO_2 ve smíšené venózní krvi se prakticky rovná extrakční tenzi arteriálního kyslíku.

Změny v poměru mezi plochou průměrné difúze kyslíku a difúzní vzdáleností

Kritická hodnota pO_2 smíšené venózní krve a křivka závislosti spotřeby kyslíku od poměru difúzní plocha/difúzní vzdálenost. Zvýšený poměr způsobený zvýšením počtu průtočných kapilár posunuje křivku spotřeby doleva (viz nomogram) a současně snižuje kritickou hodnotu smíšeného venózního pO_2 . Snižování tohoto poměru posunuje křivku doprava a zvyšuje kritickou hodnotu pO_2 . Také zvýšení procenta arterio-venózních zkratů posunuje křivku doprava.

Patologické stavy v metabolismu kyslíku

Nedostatek kyslíku v tkáních – *tkáňová hypoxie* – by měl být včas rozpoznán, správně klasifikován a pokud možno kvantifikován. Tkáňovou hypoxii se rozumí situace, kde tvorba oxidační energie je nedostatečná, kdy nastupuje produkce energie z anaerobní glykolýzy ve zvýšené míře, což způsobuje laktátovou acidózu a tím poruchy v buněčném metabolismu.

Příčiny tkáňové hypoxie

Podle Siggaard-Andersena lze příčiny hypoxie rozdělit do osmi skupin:

1. Snížení srdečního minutového objemu ($V.B$) způsobuje ischemickou hypoxii.
2. Snížení kyslíkové tenze (p_x) způsobuje hypoxii z nízké extraktivity.
3. Zvýšené arterio-venózní zkratky (f_{av-}) (=zkratová hypoxie).
4. Zvýšení střední dráhy difúze kyslíku (I_{diffus}) (=dysperfúzní hypoxie).
5. Snížení difúzní plochy v endotelu kapilár pro O_2 (A_{diffus}) (=dysperfúzní hypoxie).
6. Inhibice cytochromů toxickými látkami (*cyt. inhib.*) (=histotoxická hypoxie).
7. Snížený poměr mezi tvorbou ATP a redukce O_2 (=hypoxie z rozpojení oxidativní fosforylace).
8. Zvýšení energetického metabolismu (hypermetabolická hypoxie).

Příčiny nízkého p_x (skupina 2) jsou:

- nízké arteriální pO_2 (= hypoxemická hypoxie),
- nízká efektivní *koncentrace hemoglobinu* (= anemická hypoxie),
- nízké p_{50} (= hypoxie z vysoké afinity Hemoglobinu pro O_2),

Poznámka: Kvantitativní měření těchto příčin hypoxie je možné pouze u prvních dvou tj. měření minutového srdečního objemu a extrakční tenze kyslíku v arteriální krvi. Ostatní příčiny musí být hodnoceny klinicky.

Třídy tkáňové hypoxie

Na základě účinku výše zmíněných faktorů na hodnotu pO_2 v- smíšené venózní krve a na rychlost spotřeby kyslíku, je možno oněch 8 příčin hypoxie klasifikovat do 3 tříd.

Třída A

Primární poruchou je *snížení pO_2 ve smíšené venózní krvi* beze změn v optimální rychlosti spotřeby kyslíku. Když pO_2 klesne pod kritickou hodnotu, klesá též rychlost spotřeby O_2 , což vede ke zvýšení anaerobní glykolýzy a tím k laktátové acidóze. Příčinou může být nízký minutový objem srdeční anebo nízká extrakční tenze kyslíku. Nízká hodnota jedné z těchto komponent může být kompenzována příslušnou změnou v druhé složce. **Terapeutickým cílem** je zvýšit pO_2 v- nad kritickou hodnotu, aby byla zajištěna optimální rychlost spotřeby kyslíku.

Třída B

Primární poruchou je *navýšení kritické hodnoty pO_2 ve smíšené venózní krvi*, aniž by došlo ke změně v optimální spotřebě O_2 . Když kritická hodnota smíšeného venózního pO_2 vzroste nad normální hodnotu (tj. 5 kPa), rychlost spotřeby kyslíku klesne a smíšený venózní pO_2 stoupne aniž by vzrostl srdeční minutový objem anebo extrakční tenze kyslíku (jako kompenzační mechanismus). Pokles změny spotřeby kyslíku pod optimální hranici vyústí v anaerobní glykolýzu s následnou laktátovou acidózou. **Příčinou** hypoxie třídy B je "dysperfúze" způsobená zvýšením arterio-venózních zkratů, intersticiálním edémem s nárůstem difúzní vzdálenosti potřebné pro přenos kyslíku z hemoglobinu do mitochondrií a snížení celkové difúzní plochy endotelu kapilár. Histotoxická hypoxie způsobená inhibicí cytochromů může rovněž způsobit primární zvýšení kritické hodnoty pO_2 ve smíšené venózní krvi, protože se zvyšuje kritické pO_2 buňky. **Terapeutickým cílem**, kromě kauzální terapie, je zvýšení smíšeného venózního pO_2 na supra-normální hodnotu.

Třída C

Primární poruchou je *zvýšení bazálních požadavků na kyslík* se sekundárním vzestupem kritické hodnoty pO_2 ve smíšené venózní krvi. Je-li minutový srdeční objem nezměněn, smíšené venózní pO_2 klesá jako důsledek vzestupu spotřeby kyslíku. Příčinou hypoxie třídy C je zvýšený metabolismus způsobený rozpojením oxidativní fosforylace ATP a zvýšením potřeby ATP. **Terapeutickým cílem** je zvýšení smíšeného venózního pO_2 na supra-normální hodnotu, aby byl zajištěn difúzní tok kyslíku souběžně se zvýšenou spotřebou O_2 .

TŘÍDA	ZMĚNA			PŘÍČINA	
	optimální změna spotřeby O ₂	kritické smíšené venózní pO ₂	aktuální smíšené venózní pO ₂	Typ hypoxie	Primární porucha
A	normální	normální	snížené	ischemická	klesá <i>V.B</i>
				nízká extraktivita	klesá <i>p_x</i>
				hypoxemická	klesá <i>pO₂</i>
				anemická	klesá <i>koncentrace Hemoglobinu</i>
				z vysoké afinity	klesá <i>p₅₀</i>
B	normální	zvýšené	zvýšené	zkratová	stoupá <i>fav-</i>
				dysperfúzní	stoupá <i>I diffus</i> a <i>A diffus</i>
				histotoxická	<i>inhibice cytochromů</i>
C	zvýšené	zvýšené	snížené	rozpojení oxidativní fosforylace	klesá množství ATP
				hypermetabolická	

Odkazy

Související články

- Energetický ekvivalent
- Energetický systém buňky

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík
- Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 2. vydání. Univerzita Karlova, 2004. 208 s.