

# Glykogenózy/Otázky a kazuistiky



**Tip: Rozbalte si autorské odpovědi!**

## Otázky

### 1. Biosyntéza glykogenu

- A – vyžaduje anorganický fosfát jako jeden ze substrátů
- B – zahrnuje tvorbu  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6 odvětvení přenosem glukonové jednotky z  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4 vazeb
- C – zahrnuje syntézu UDP-glukózy přímo z uridintrifosfátu a glukóza-6-fosfátu
- D – zahrnuje přenos glukózylového zbytku u UDP-glukózy na redukováný konec "primeru" glykogenu

### 2. Glukagon působí tak, že:

- A – inhibuje cAMP dependentní proteinovou kinázu v játrech
- B – stimuluje glykolýzu v játrech
- C – stimuluje glukoneogenezu ve svalech
- D – stimuluje fosforylaci glykogen-fosforylázy b v játrech
- E – stimuluje defosforylaci glykogensynthasy v játrech

### 3. Glykogenózu typu I (Gierkeho choroba) způsobuje:

- A – deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy v játrech
- B – deficit glukóza-6-fosfatasy v játrech a ledvinách
- C – abnormální struktura jaterního glykogenu
- D – deficit amylo-1 $\rightarrow$ 6-glukosidasy v játrech a ve svalech
- E – deficit jaterní fosforylázy

## Odpovědi

### Otázka 1.

- A – Špatně. Tvorba glykogenu začíná z glukóza-1-fosfátu a nevyžaduje přítomnosti anorganického fosfátu; ten je potřeba pro fosforylaci glukózy na glukóza- 6-fosfát.
- B – Špatně. Větvení řetězce glykogenu [1 $\rightarrow$ 6]  $\alpha$ -glykosidickou vazbou se neděje přenosem glukonové jednotky z [1 $\rightarrow$ 4]  $\alpha$ -glykosidické vazby. Děje se tak pomocí "větvicího enzymu" (amylo [1 $\rightarrow$ 4] $\rightarrow$ [1 $\rightarrow$ 6]-transglukosidasy).
- C – Špatně. Při této reakci se nevychází z glukóza-6-fosfátu, ale z glukóza-1-fosfátu.
- D – Správně. Glukosa-1-fosfát reaguje s uridinidifosfátglukózou (za katalýzy UDP-glu-pyrofosforylázou). Působením glykogensynthasy dochází ke glykosidické vazbě mezi uhlíky C1 a C4 aktivního nukleotidu (UDP-glu). Podmínkou tvorby skeletu polysacharidu je přítomnost malého množství "glykogenového primeru".

### Otázka 2.

- A – Špatně. Glukagon naopak navozuje sled reakcí vedoucí k aktivaci cAMP-dependentní proteinové kinázy v játrech.
- B – Špatně. Stimulaci glykolýzy v játrech nedělá glukagon, ale insulin. Glukagon působí inhibičně na enzymy glykolýzy (fosfofruktokinázou a pyruvátkinázou).
- C – Špatně. Glukoneogeneze probíhá hlavně v játrech ev. v ledvině, nikoliv v kosterním svalstvu. Ten je producentem laktátu, ale ten je metabolizován na glukózu v játrech (Coriho cyklus).
- D – Správně. Glukagon v játrech (podobně jako adrenalin v játrech a ve svalech) navozují nejprve zvýšenou tvorbu cAMP v buňce ("druhého posílka"), což aktivuje cAMP-dependentní proteinovou kinázu;tato aktivuje enzym fosforyláza-kinázu b na aktivní fosforyláza-kinázu a; tato zase aktivuje fosforylázu b na aktivní fosforylázu a. Tento enzym zahajuje glykogenolýzu.

### Otázka 3.

- A – Špatně. Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy znemožňuje metabolizaci glukózy v pentosovém cyklu.
- B – Správně. Glykogenóza typu I je způsobena deficitem glukóza-6-fosfatasy v játrech a ledvinách.
- C – Špatně. Glykogenóza typu I nespočívá v abnormální struktuře glykogenu. To je u typu IIIa, IIIb, IV.
- D – Špatně. Deficit  $\alpha$ -[1 $\rightarrow$ 4]-glukosidasy způsobuje glykogenózu typu IIa (Pompeho choroba).
- E – Špatně. Deficit jaterní fosforylázy způsobuje glykogenózu typu VIa (Hers).

## Kazuistiky

### Novorozenec mírně hypotrofický, s cyanózou a s výraznou hypoglykemií

Jde o novorozence porozeného v 38. týdnu gestace, 2 100g (adekvátní hmotnost: 3 300g), délky 47 cm, mírně cyanotický (pro hypoxii), s tachykardií (35/min). Glykemie: 0,8 mmol/l (dolní limit pro novorozence: 2,5 mmol/l). Matka 35 roků. V posledním trimestru měla mírnou hypertenzi a dále opakující se infekce močového ústrojí,

zvracela a velmi málo jedla.

Otázky:

1. Jaká je příčina tak nízké hladiny u novorozence?
2. V čem je odlišný energetický metabolismus fétu od novorozence?

### Odpovědi

1. Nedostatek glykogenu v játrech novorozence. V posledních 9 – 10 týdnech gestace se glukóza z krve matky (procházející placentární bariérou do cirkulace plodu) taktéž ukládá v játrech plodu ve formě glykogenu. To je dáno účinkem převažujícího vlivu insulinu v tomto období. Po porodu, kdy dojde náhle k přerušení dodávky glukózy od matky, je v prvních hodinách zdrojem glukózy glykogen uložený v játrech. Nepřijímá-li matka v posledních týdnech před porodem dostatek potravy, nemůže se vytvořit dostatečná zásoba glykogenu ve fetálních játrech, protože hypoglykemie brzdí aktivaci glykogensynthasy.

2. Jediným zdrojem energie fétu v děloze je plynulý přísun glukózy z mateřské cirkulace. Hladina glukózy ve fetální krvi činí asi 75% mateřské glykemie. Fetální tkáně jsou z hlediska energetického metabolismu pod dominantním hormonálním účinkem insulinu, který podporuje růst plodu. V posledních 10ti týdnech těhotenství se začíná tvořit energetická zásoba pro první hodiny po porodu ve formě jaterního glykogenu. Porodem končí plynulá dodávka glukózy z mateřské cirkulace a zdrojem glukózy před přijetím první potravy je jaterní glykogenolýza. Novorozenec se musí adaptovat na přerušovanou dodávku živin (tuk, glukózu a galaktosu z laktosy v mléce). Potřeba glukózy u novorozence je relativně větší než u dospělého člověka, protože hmotnost mozkové tkáně je větší než hmotnost jater. Novorozenec proto obtížněji udržuje homeostázu glukózy a při větší zátěži může snadno upadnout do hypoglykemie. Uzávěrem pupečníku se musí novorozenec vyrovnat velmi rychle s dominujícím fetálním hyperinsulinismem. To je umožněno sekrecí "protihormonů": adrenalinu a glukagonu, které zabraňují progresivnímu propadu glykemie stimulací glykogenolýzy a glukoneogeneze.

### Kojenec s opakujícími se stavy hypoglykemie

U kojence s opakujícími se stavy hypoglykemie už od narození byl proveden test s aplikací glukagonu as 1 hodinu po stravě bohaté na sacharidy. Glykemie stoupla z 3,9 mmol/l na 6,1 mmol/l. Za 3 hodiny poté klesla glykemie na 2,5 mmol/l. Po další aplikaci glukagonu však nebyl zaznamenán žádný vzestup glykemie.

**Otázka: Jaká je příčina této formy odpovědi na aplikaci glukagonu?**

- A – Deficience jaterní glykogenfosforylázy nebo "odvětvovače" glykogenu
- B – Deficience glukóza-6-fosfatasy.
- C – Defekt v receptoru pro glukagon.
- D – Neschopnost secernovat adekvátní množství glukagonu.
- E – Problém v glukoneogeneze.

### Odpovědi

Jde pouze o problém v glukoneogeneze. Pacient rychle odpovídá adekvátním zvýšením glykemie po dodávce sacharidů a dalším zvýšením glykemie za 1 hod po aplikaci glukagonu. Znamená to, že je schopen normálně tvořit i odbourávat jaterní glykogen. Rovněž jeho glukóza-6-fosfatasa uvolňuje glukózu z glukóza-6-fosfátu v hepatocytu. Rovněž musí být funkční receptor pro glukagon a proteinkináza a. Hladina glukózy však při lačnění rychle klesá na podnormální hodnoty. Zásoby glykogenu nejsou schopny na delší dobu udržet normální hladinu glykemie, i přestože glukagon funguje správně. Chyba je tedy v alternativním zdroji glukózy – v glukoneogeneze. Může jít o deficienci některého z klíčových enzymů glukoneogeneze jako kupř. pyruvátdehydrogenázy, pyruvátkarboxylasy, fosfoenolpyruvát karboxykinázy nebo fruktóza-1,6-bisfosfatasy, glukóza-6-fosfatasa je v pořádku.

### Pacient s glykogenózou typu V (McArdleho choroba) a pacient s glykogenózou typ VI (Hersova choroba)

Příčinou obou stavů je dědičně podmíněný deficit klíčového enzymu degradace glykogenu: glykogenfosforylázy.

**Otázka:**

1. Který z těchto typů má závažnější klinické příznaky a proč?

### Odpovědi

1. Jaterní a svalová glykogenfosforyláza jsou geneticky odlišné formy. Deficience *jaterní glykogenfosforylázy* se klinicky projevuje jako Hersova choroba. Hlavním příznakem je hypoglykemie v době lačnění, protože nefunguje jaterní glykogenolýza. Pokud je v pořádku glukoneogeneze z jiných zdrojů, hypoglykemie bývá mírná. Může však být fatální, když tento zdroj glukózy nefunguje.

Naproti tomu deficiencie *svalové glykogenfosforylázy* (McArdleho choroba) se projevuje pouze při zvýšené svalové námaze (svalová únavnost, svalové křeče, dále myoglobinurie a vyplavení kreatinkinázy do krevní plasmy). V klidu je pacient prakticky bez příznaků.

## Odkazy

### Související články

- Glykogenózy
- Poruchy metabolismu glukózy a tematické otázky a kazuistiky
- Charakteristika novorozeneckého období

*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*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. s. 38- 40. ISBN 80-238-4589-6.