

# Fruktóza

– nadějně sladidlo, nebo hazard se zdravím?

## PETR ZOUHAR

Osud jednotlivých složek sacharózy v jaterní buňce. Glukóza i fruktóza může být převedena na glycerinaldehyd-3-fosfát a posléze acetylkoenzym A, který je možno spálit, nebo z něj vyrobit tuky (lipogenezi de novo). Druhou možností je uložit cukry ve formě glykogenu (jak vidno, v případě fruktózy je k tomu nutné použít složitější kaskádu reakcí).

Vyhrkne-li na nás někdo otázku, proč jsou děti na celém světě v poslední době stále častěji obézní, napadne nás asi jednoduchá odpověď: Protože se nezdravě stravují a málo pohybují. Bude-li se někdo zajímat konkrétně o americké děti, troufne si leckdo z nás na ještě specifičtější odpověď: Protože se pořád válejí u televize, jedí hamburgery a pijí kolu. Jakkoliv se takový stereotypní názor může mezi milovníky bůčků jevit pokrytecký, jistě v něm můžeme najít pověstné zrno pravdy. Změřme se nyní na to, co je nám známo o škodlivosti slazených nápojů.

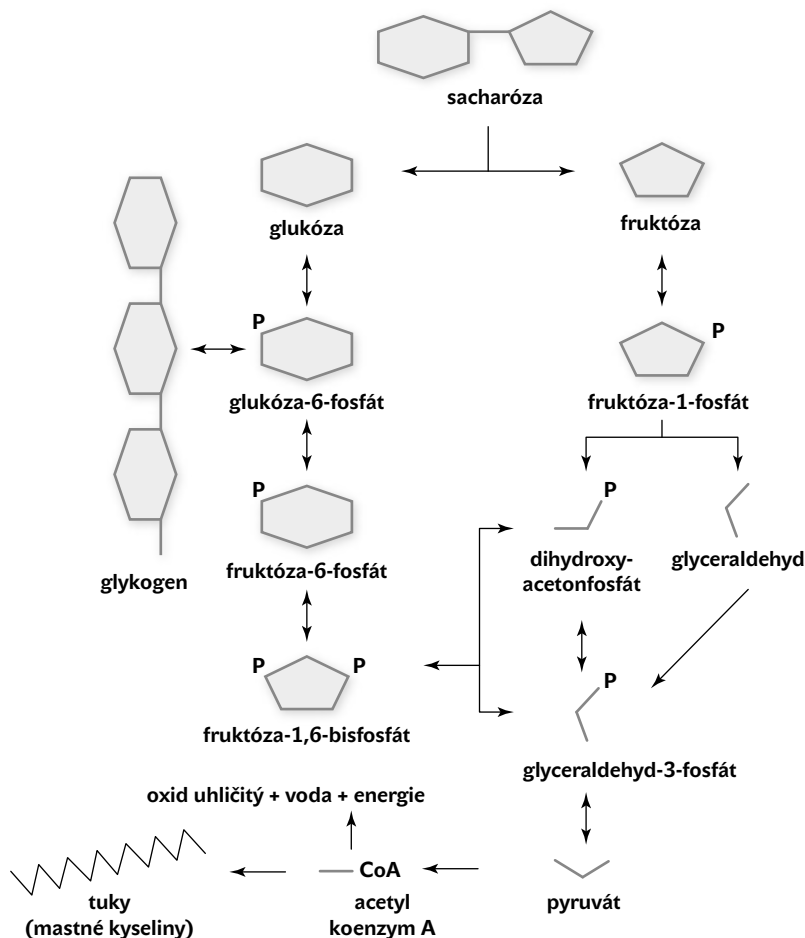
Každému příznivci zdravé výživy je jasné, že se musí vystříhat tučného. Méně zřejmá je ale okolnost, že i nadměrné množství jednoduchých sacharidů představuje pro naše tělo značné riziko. Kdo by také podezřívával nevinný ovocný džus? Pravda je, že současný člověk konzumuje mnohem více cukrů než jeho lovecko-sběračtí předkové.

V posledních dekáдах setrvale roste nejen celkový kalorický příjem, ale lehce se zvedá

i relativní zastoupení sacharidů. Dlouhodobé zkušenosti máme se slazením sacharózou, tedy dimerem složeným z glukózové a fruktózové podjednotky. Od konce sedmdesátých let 20. století se ovšem prosazuje ekonomičtější kukuřičný sirup s vysokým obsahem fruktózy (HFCS – *high-fructose corn syrup*). Zatím však není důvod bít před HFCS na poplach: Poměr glukózy a fruktózy v tomto produktu se nijak výrazně neodchyluje od klasické sacharózy a ani krátkodobé srovnávací studie zatím neprokázaly žádný významný rozdíl v účincích obou sladidel. Nebezpečnější je ale skutečnost, že přijímáme stále více cukrů právě ve formě slazených nápojů. Ty totiž rychle protékají žaludkem a jejich složky se ve střevě snadno vstřebávají. Nestačí přitom dojít k výlevu hormonů tlumících další příjem potravy. Zdá se, že fruktóza navíc není schopna v mozku navozovat pocit sytosti tak dobře jako glukóza. Část pediatrů je proto k fruktóze krajně nedůvěřivá a považuje ji za jednu z nejrizikovějších složek slazených nápojů.

Není to přitom tak dávno, co byla fruktóza doporučována jako náhradní sladidlo pro diabetiky. Přihlíželo se tehdy k jejímu extrémně nízkému glykemickému indexu. Glykemický index vyjadřuje, jak moc a jak rychle se změní obsah glukózy v krvi (glykémie) v průběhu dvou hodin po podání dané potravy. Potravin s nízkým glykemickým indexem jsou většinou hůře stravitelné, a proto se pomalu vstřebávají. Vzrůst glykémie je tak pouze pozvolný. Glukóza v krvi působí na Langerhansovy ostrůvky slinivky břišní a stimuluje výlev inzulínu. Tento hormon pak podporuje vychytávání glukózy a její ukládání ve formě glykogenu v játrech a svalch a spolu s mastnými kyselinami ve formě triglyceridů v tukové tkáni. Čím vyšší je glykemický index potravy, tím rychleji stoupne glykémie, uvolní se více inzulínu a vytvoří se více tuku. Nízký glykemický index fruktózy ovšem není způsoben jejím pomalým vstřebáváním. Fruktóza se do krve dostává rychle, ale většina buněk, včetně β-buněk Langerhansových ostrůvků, ji nedokáže přijímat. Proto fruktóza ovlivňuje hladiny inzulínu a druhotně glykémii jen málo a pomalu.

Kam se tedy vstřebaná fruktóza poděje, když je pro většinu tkání nedostupná? Přímo z portálního oběhu je velice efektivně vychytávána játry. Jak ukazuje schéma, zde se buď přeměňuje na fruktóza-1-fosfát a např. ukládá ve for-



mě glykogenu, nebo je odbourána na laktát či acetyl-koenzym A. Acetyl koenzym A přitom může posloužit jako výchozí látka pro syntézu mastných kyselin – tzv. lipogenezi *de novo*. Tomuto pochodu nebyl u člověka dlouho přikládán přílišný význam. V případě osob s vyváženým energetickým příjmem a výdejem je totiž lipogeneze *de novo* minimální. Zdá se ovšem, že u pacientů přejídajících se cukry může být jejich nadbytek v játrech přeměněn v tuk. Navíc bylo prokázáno, že akutní podání konkrétně fruktózy různými (dosud ne zcela dobře popsanými) molekulárními mechanismy jaterní lipogenezi dále stimuluje.

Hromadění lipidů v játrech může vést k rozvoji steatózy a posléze eventuálně až k jaterní cirhóze. Některé meziproducty lipidového metabolismu navíc snižují citlivost tkáně k inzulínu. Tato tzv. inzulínová rezistence je (spolu s pozdějším poklesem vylučování inzulínu) jedním z průvodních jevů diabetu 2. typu. Nebezpečné pochody se přitom nemusí omezovat jen na játra. Lipidy jsou totiž baleny do VLDL částic a posílány krevním oběhem k dalším tkáním, kde teoreticky mohou působit obdobně.

Zbývá posoudit, nakolik je příjem fruktózy svázán s obezitou a diabetem v praxi. Skutečně bylo potvrzeno, že se s vyšším příjmem fruktózy hromadí triglyceridy v játrech i v krvi. Citlivost k inzulínu při tomto procesu opravdu klesá. Složitější je už otázka, zda nás

fruktóza, potažmo kukuřičný sirup, dovede k obezitě opravdu snáze než řekněme glukóza. Tady narážíme na potíže. Stanovit celkový příjem fruktózy není tak snadné (v dlouhodobých studiích s velkým počtem pacientů se to často dělá jen pomocí dotazníků). Pokud se zajímáme konkrétně o slazené nápoje, můžeme zas jen těžko odlišit účinky fruktózy od glukózy. Zvýšený přísun těchto cukrů je navíc často pozorován u osob, které toho více snědí a méně vyběhají. V takových případech se obecné závěry vyvozují jen těžko.

Výrobci nápojů pravděpodobně nebudou jediným viníkem neutěšeného stavu našeho zdraví. A zatím postrádáme i nenapadnutelné důkazy toho, že hlavní zlo v jejich produktech představuje fruktóza. Rozhodně je ale na místě věnovat tomuto cukru zvýšenou pozornost a zařadit jej na seznam podezřelých. Ani to není pro někdejší nadějně alternativní sladidlo příliš dobrá vizitka. ∞

### K DALŠÍMU ČTENÍ

- Lustig R. H.: Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, 1307–1321, 2010/9.  
Tappy L., Lê K. A.: Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiol Rev.* 90, 23–46, 2010/1.  
Samuel V. T.: Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 60–65, 2011/2.  
Lammert O., Grunnert N., Faber P. et al: Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *Br. J. Nutr.* 84, 233–245, 2000.

# Zrada, na kterou (ne)zapomeneme

Neradi si připouštíme, že nás k stáru zrazuje paměť, jedna ze základních rozpoznávacích a vyhodnocujících (kognitivních) mozkových funkcí, vytvářejících integritu našeho ega (jáství). Lepší varianta této bídy je, že si náš mozek ukládá všechny informace ze světa vnějšího i vnitřního stejně dobře jako zamlada. Pak je problém v dostupnosti, tj. ne vždy si potřebnou informaci nebo událost vybavíme „na povel“. Také řazení vzpomínkových okruhů je narušeno a klasik Jára Cimrman říká, že s věkem vznikají dva problémy – myšlenku udržet a myšlenku opustit. Až se přijde na to, jak si lze všechny své zážitky podle libosti vybavovat, budeme si možná nastavovat „play list“ cenných a sdílitelných zážitků a také třeba budeme vědomě blokovat ty nepříjemné nebo bezcenné. Stárnutí kognitivních funkcí postihuje i zvířata. Tyto procesy u nich studujeme a rozpoznáváme, že slábnutí paměti nemusí být zcela nevratné. Např. antioxidanty mohou zpomalit zblbnutí starých pískomilů a potkanů (PMID: 8653426).

Jeden z jednoduchých paměťových testů laboratorních hlodavců spočívá v tom, že nejprve dáme myšce do klece nějaký předmět, třeba plastovou kostku. Jsou očichána, otlapkována a okoukána, je kostka zapamatována a z klece ji odebereme. Druhý či další den dáme kostku znovu do klece spolu s novým předmětem, třeba s míčkem. Jestli si myš kostku pamatuje, věnuje delší dobu pozornost novému předmětu, míčku, směruje k němu čumák a vousy, dotýká se ho pac-kami. Známou kostku nechá vcelku bez povšimnutí. Ale když se jí horší paměť, a to je právě v myším senilním věku, očichává oba předměty zhruba stejnou dobu. Staré myšky si tedy výrazně hůře vzpomínají, že se s nějakým předmětem již setkaly. Proč ale ztrácejí paměť? Zhoršuje se jim dlouhodobá potenciace synaptických spojů v hipokampu? Nebo je postižen nějaký jiný paměťový mechanismus a jiná mozková oblast?

Podle nedávné studie neurofyziologů z Heidelbergu (PMID: 22751036) se během stárnutí v hipokampu (sídlu prostorové, deklar-

**FRANTIŠEK  
VYSKOČIL**

tivní a epizodické paměti v předním mozku) a v mozkové kůře snižuje exprese (funkční projev, syntéza příslušné bílkoviny) genu pro enzym DNA metyltransferázu (Dnmt3a2), který k molekulám DNA připojuje metylové skupiny. Tím se podle epigenetického principu pozmění vrozená genetická informace. A právě tato snížená epigenetická plasticita v hipokampu by mohla být jednou z molekulárních příčin, proč nejen starší myšky, ale i starší lidé zapomínají nedávné zážitky. Tento nálezný také znamená – oproti běžným pesimistickým představám – že epigenetické změny mohou být nadměrně pozitivní. Když heidelberští výzkumníci aplikovali tento enzym, jehož výroba byla snížena, pomocí viru do neuronů v oblasti hipokampu starých myší, zlepšila se jejich „dlouhodobá“ paměť a v testech si vedly stejně dobře jako myšky mladší. Naproti tomu narušení produkce Dnmt3a2 aplikací umělého inaktivního viru u mladých myší jim jejich prostorovou paměť zhoršilo.<sup>1</sup>

Ale nemusíme se hned hlásit na klinické zkoušky s injekční aplikací Dnmt3a2 do hipokampální oblasti našeho mozku, když si nemůžeme vzpomenout, kam jsme včera ukryli mimořádnou výplatu. Dnmt3a2 gen patří totiž mezi dobře regulovatelné, tzv. okamžité rané geny a my se zřejmě na ubývání paměťových schopností můžeme trochu připravit a mentálními aktivitami udržovat metylaci na dobré úrovni. Známa a dosud velmi aktivní profesorka neuroanatomie Marian C. Diamondová z Berkeley v Kalifornii je jistě těmito výsledky potěšena. Věnovala totiž půl svého skoro devadesátiletého života dokazování, že neustálé obohacování prostředí, ve kterém myšky nebo lidé žijí, podstatně snižuje úbytek paměti a dalších kognitivních funkcí.<sup>2</sup> Jen pozor, abychom s obohacováním prostředí nezačali pozdě.

Další studie totiž ukazuje (PMID: 21530571), že když se myšky umístí do velké plastové klece (obohacené podlázkami, barevnými předměty, prolézačkami, řetízky, houpačkami, žebříčky a běhacími mlýnky) až v druhé polovině jejich předpokládaného života, už se jejich úbytek paměti moc nezpomalí. Aby se podněty myškám neokoukaly, dvakrát týdně se uspořádání obohaceného prostředí změnilo. V čem spočívá pozitivní působení obohaceného prostředí na buněčné úrovni? V hipokampu (ale třeba i v mozečku a jinde) se opakovaným drážděním doplňují synapse novými funkčními AMPA receptory pro glutamát v postsynaptické membráně a jeden fosforylující enzym CaM kináza II, spojený s tímto obohacením, se sám fosforyluje a dlouhodobě aktivuje. Vzniká hodiny přetrvávající zvýšení synaptických potenciálů neboli synaptická potenciace (long-term potentiation, LTP), což je jednoduchá paměťová stopa, jakési kvantum paměti. Z takových kvant se staví celá vzpomínka a jako taková se může i na jednu vybavit (viz práci K. Ježka a spol., Nature 478, 246–249, 2011). Obohacené prostředí však zřejmě nepůsobí stejně na různé typy LTP v mozku. Jeden typ LTP je patrně ovlivňován velmi dobře, a to ten, co je spojen s pro-

storovou paměť v hipokampu. Označuje se jako theta-burst-related-LTP. Theta rytmem nazýváme na elektroencefalografických záznamech vlny s frekvencí 6–11 Hz. Theta rytmus je projevem klíčových dějů při hromadění, propojování a vybavování paměťových stop. Probíhá také v REM fázi spánku a existují teorie o jeho účasti při přenosu paměťové pracovní stopy do dlouhodobé paměti. Ukládání do „paměti“ je časový proces, kdy neuronové populace zpracovávají informace ze smyslů, hledají k nim odpovídající uchovávanou vzpomínku v krátkých opakujících se theta cyklech přibližně 8krát za vteřinu. Theta rytmus je dominantní; je jakýmsi univerzálním mozkovým časovačem zajišťujícím komunikaci mezi vzdálenými mozkovými centry, protože paměť není jen hipokampus. Cyklický, neustále se opakující proces aktivace paměti umožňuje podvědomě několikrát za vteřinu korigovat eventuální nepřesnosti ve vybavování té či oné vzpomínky. Ale především zjišťuje, které vzpomínky nejlépe odpovídají novým informacím, proudících do hipokampu z jiných částí mozku. A tak výsledkem procesů přinášejících a zpracovávajících smyslové vjemy nebo i vnitřní činnost různých jader v mozku bývá např. výkřik naší ratolesti v zoo: „Tati, koukej, tahle opice je celý dědeček!“ Strukturovaný theta rytmus propojuje vědomí i nevědomí, umožňuje prožívat i takové stavy, jako jsou fantazie, halucinace a představy.<sup>3</sup>

Paměťová soustava v hipokampu je tedy v čase rytmizována do řetězce theta vln, nutných pro uložení, konsolidaci a vybavení paměťových stop. A právě na tento typ paměťové stopy má v první polovině života obohacené prostředí největší vliv. Nevíme, proč v druhé polovině života u myšek pestré prostředí přestává působit jako elixír proti zapomínání. Může to být ona zhoršená metylace DNA, nebo snižující se přísun energie, kterou neurony a glie pro plný výkon potřebují, nebo něco jiného? Uvidíme.

Když jsme se kdysi zabydleli v malém panelákovém bytě, postupně jsme zahltili všechny využitelné plochy bytu tím, co jsme jednak potřebovali (otvíráky na konzervy, kočárky a kola), a tím, co jsme měli rádi, od magnetofonu Sonet duo, gramofonů a rádií přes kytky, obrazy na stěnách až k různým hudebním nástrojům, AV přehrávačům a haldám knih na poličkách a deskách kubistického nábytku za antikvární cenu. Tím jsme v rodině splnili dvě podmínky pro udržitelnou úroveň paměti ve stáří – žili jsme ve velmi obohaceném prostředí, a hustě „zabydlený“ byt na nás působil přes 45 let. Jestli ale paměť přece jen slábne, přičítám to faktu, že byt nepřestavujeme dvakrát týdně, jak to dělali učenci svým myškám, a že jsem si na svůj bohatý, ale neměnný nepořádek zvykl. Sťahování nábytku by mě totiž bezpečně debilizovalo mnohem dříve než zhoršená paměť. Mimořádně samotné zapomínání (amnésie) mě v době dostupnosti internetu a manželky zdaleka tak netrápí jako případné zhoršení jak paměti, tak i správného uvažování (demence). ☺

1) Poznámka geno-laika. Jestli se paměť realizuje epigenetickými změnami v DNA neuronů, mohla by se „učená“ jádra neuronů z paměťových oblastí pro řeč, matematiku nebo manuální profese vnést do enukleovaných ženských vajíček a narodily by se děti snadno se učící nebo dokonce vykonávající činnosti, které si jejich rodiče během života epigeneticky osvojili. To by pak vzkříšený Lamarck koukal, jak snadno lze naučené informace přenést na potomky!

2) Hodně času také věnovala neuroplasticitě a mozkové histologii a mj. zjistila, že v Einsteinově zachovaném mozku je poněkud víc pomocných a vyživovacích gliových buněk než u 11 jiných „normálních“ mozků (Google: The Long, Strange Journey of Einstein's Brain).

3) Z hlediska kognitivních procesů jsou také zajímavé přechodné synchronizované oscilační výboje shluků neuronů na tzv. gama frekvencích (30–100 Hz). Vznikají při zpracování některých smyslových vjemů, ale poslední údaje z mnohočetných nitrolebních elektrických a magnetoencefalografických nahrávek u zvířat i lidí ukazují, že gama-frekvenční aktivita má také důležitou roli v pozornosti a při pracovní i dlouhodobé paměti (pro shrnutí viz PMID: 17499860).